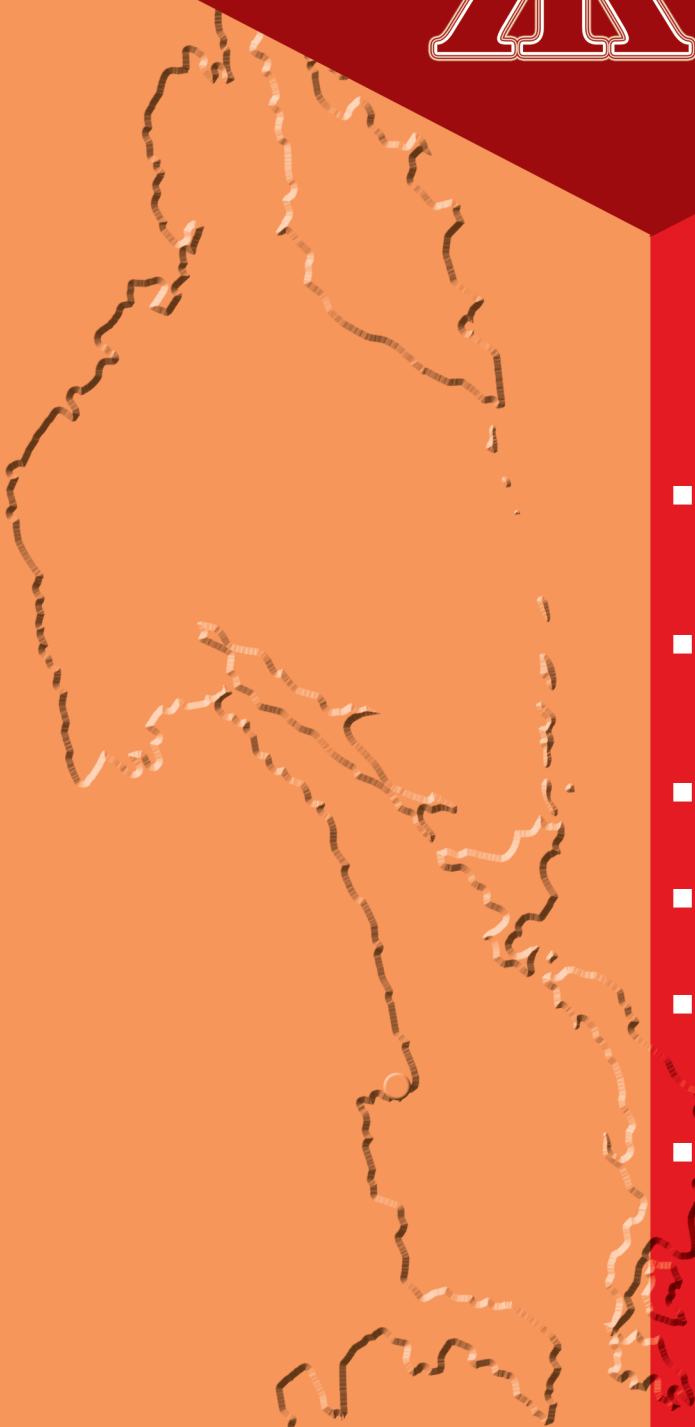


Тихоокеанский Медицинский Журнал

2024, № 1

- 
- СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И РИСКИ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
 - МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ В МЕХАНИЗМАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДЕНТИНО-ПУЛЬПАРНОГО КОМПЛЕКСА И ПЕРИОДОНТА
 - ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПНЕВМОНИИ: БАКТЕРИАЛЬНЫЕ, ГРИБКОВЫЕ, ВИРУСНЫЕ
 - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
 - КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, КАК НОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА
 - НАРУШЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗОМ

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

Тихоокеанский медицинский журнал

2024, № 1 (95)

Январь–март 2024 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., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора **Маркелова Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Черток В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Калиниченко С.Г.**, д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь **Кабалык М.А.**, канд. мед. наук, доц.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

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

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

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

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

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

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

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

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. 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)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголькин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. 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)

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

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

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)

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)

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**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций: ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

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 **Е. Верниковская**

Верстальщик **О.А. Юнина**

Корректор **Л.А. Зелексон**

Подписано в печать 18.03.2024

Дата выхода в свет 22.03.2024.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство "Трида"»:

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,

170034, Российская Федерация.

Цена свободная

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

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2024

Pacific Medical Journal

2024, No. 1

January–March, 2024

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

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

Deputy editors-in-chief **Markelova E.V.**, MD, PhD, Prof., **Chertok V.M.**, MD, PhD, Prof.

Research editor **Kalinichenko S.G.**, MD, PhD, Prof.

Editorial secretary **Kabalyk M.A.**, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

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, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

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

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

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

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, 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)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, 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)

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)

International editorial council

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

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)

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

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)

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 Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., 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 March 18, 2024
Publication date March 22, 2024
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 38181.
Edition 1000 copies

Printed by
Publishing House Triada, Ltd.
9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgm.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2024

Передовая статья

- Шуматов В.Б., Просекова Е.В., Долгополов М.С.,
Туранская А.И., Ковальчук В.К., Сабыныч В.А.
Сравнительная характеристика генотипов
интерлейкинов и риски реализации фенотипов
бронхиальной астмы у детей 5

Обзоры

- Едранов С.С., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю.,
Ковалёва И.В.
Морфогенетические и ростовые факторы
в механизмах повреждения дентино-пульпарного
комплекса и периодонта 11
- Шумейко А.А., Батыршин И.М., Демко А.Е., Склизов Д.С.,
Остроумова Ю.С., Фомин Д.В.
Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы: этиология,
патогенез, методы диагностики и лечения 17
- Шилова А.Н., Жарикова Т.С., Койчуев К.Р., Жариков Ю.О.,
Николенко В.Н.
Вариантная анатомия структур треугольника Кало 24

Оригинальные исследования

- Лавренюк В.В., Бениова С.Н., Симакова А.И., Горелова И.С.,
Михайлов А.О., Нагорная А.В., Кондрашова Ю.Л.
ВИЧ-ассоциированные пневмонии: бактериальные,
грибковые, вирусные 29
- Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А.,
Мандра Ю.В.
Нейротрофины и фактор роста эндотелия сосудов
в ротовой жидкости пациентов пожилого возраста:
значение в диагностике хронического пародонтита
и красного плоского лишая полости рта 35
- Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А.П., Вартанян А.А.
Нарушение антиоксидантной функции у детей
с диабетическим кетоацидозом 39
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Рукина А.Н.
Stenotrophomonas maltophilia как возбудитель имплантат-
ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-
ортопедического профиля 43
- Даушева А.Х., Зарубина Е.Г., Богданова Ю.В.
Генетические маркеры эндотелиальной дисфункции
при хронической обструктивной болезни легких 48
- Меркулова Г.А., Пегова Е.В., Ришко Е.Ю., Крыжановский С.П.
Опыт и перспективы внедрения
информационных технологий в программу
медицинской реабилитации пациентов с нарушениями
мозгового кровообращения 53
- Соснин Д.Ю., Галькович К.Р.
Концентрация белка, связывающего жирные кислоты,
как новый показатель фертильности эякулята 60
- Лаврова Н.Е., Григорюк А.А.
Лечение кист молочных желез озono-кислородной смесью
с применением ультразвукового контроля 64

Наблюдения из практики

- Панчоян В.М., Белякова О.О., Белов С.А.
Редкий случай аномалии развития яичек
у подростка 17 лет 69
- Попов А.Ф., Иванис В.А., Верхотурова В.И., Сафронова Е.В.,
Кабанцева Т.А., Ехлаков С.И., Павлов В.А.
Летальный исход случая геморрагической лихорадки
с почечным синдромом 72

Editorial

- Shumatov V.B., Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Turyanskaya A.I.,
Kovalchuk V.K., Sabynych V.A.
Comparative characterization of interleukin genotypes
and risks of bronchial asthma phenotypes in children 5

Reviews

- Edranov S.S., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu.,
Kovaleva I.V.
Morphogenetic and growth factors in damaging
to the dentin-pulp complex and periodontium 11
- Shumeyko A.A., Batyrshin I.M., Demko A.E., Sklizkov D.S.,
Ostroumova I.S., Fomin D.V.
Iliopsoas abscess: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis
and treatment (literature review) 17
- Shilova A.N., Zharikova T.S., Koychuev K.R., Zharikov Yu.O.,
Nikolenko V.N.
The Calot's triangle: a modern view of the variable anatomy of
structures 24

Original Researches

- Lavreniuk V.V., Beniova S.N., Simakova A.I., Gorelova I.S.,
Mikhaylov A.O., Nagornaia A.V., Kondrashova Yu.L.
HIV-associated pneumonia: bacterial, fungal, viral 29
- Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Polushina L.G., Sementsova E.A.,
Mandra Yu.V.
Neurotrophins and vascular endothelial growth factor
in oral fluid of elderly patients: diagnostic value for chronic
periodontitis and oral lichen planus 35
- Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyova A.P., Vartanyan A.A.
Decreased antioxidant capacity in children with diabetic
ketoacidosis 39
- Gordina E.M., Bozhkova S.A., Rukina A.N.
Stenotrophomonas maltophilia as a causative agent of implant-
associated infection in trauma and orthopedic patients 43
- Dausheva A.Kh., Zarubina E.G., Bogdanova Yu.V.
Genetic markers of endothelial dysfunction in chronic
obstructive pulmonary disease 48
- Merkulova G.A., Pegova E.V., Rishko E.Yu., Kryzhanovsky S.P.
Experience and prospects of introducing information
technologies in the program of medical rehabilitation
of patients with cerebral circulation disorders 53
- Sosnin D.Yu., Galkovich K.R.
Concentration of fatty acid binding protein as a new indicator
of ejaculate fertility 60
- Lavrova N.E., Grigoryuk A.A.
Treatment of breast cysts with ozone-oxygen mixture using
ultrasonic guidance 64
- Panchoyan V.M., Belyakova O.O., Belov S.A.
Rare case of testicular abnormality
in a 17-year-old adolescent boy 69
- Popov A.F., Ivanis V.A., Verkhoturova V.I., Safronova E.V.,
Kabantseva T.A., Yehlakov S.I., Pavlov V.A.
Fatal case of haemorrhagic fever with renal syndrome 72

<i>Торохтий Г.А., Белов С.А.</i> Трудности диагностики туберкулеза позвоночника (клиническое наблюдение)	75
<i>Сурков Н.А., Дондуп О.М., Пилюян Ф.С., Редькина Д.М., Зарипова А.А.</i> Клинический случай синдрома компрессии чревного ствола в практике детского хирурга	79
<i>Яриков А.В., Вишневский А.А., Филяева А.С., Павлова Е.А., Перлмуттер О.А., Фраерман А.П., Волошин В.Н.</i> Случай успешного лечения спинальной инфекции у пациентки с высокой степенью коморбидности и септическими проявлениями	82
Методика	
<i>Кубанычбеков М.К., Шаяхметов Д.Б., Адамбеков Д.А., Цой А.Р., Альдхамбаева И.Ш.</i> Использование проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства для комплексного лечения гнойно-воспалительных ран челюстно-лицевой области	88
Педагогика	
<i>Садовская Л.Л.</i> Открытые образовательные ресурсы для представителей медицинского сообщества	92

<i>Torohtij G.A., Belov S.A.</i> Difficulties in the diagnosis of spinal tuberculosis (clinical observation)	75
<i>Surkov N.A., Dondup O.M., Piloyan F.S., Redkina D.M., Zaripova A.A.</i> Clinical case of median arcuate ligament syndrome in the practice of a pediatric surgeon	79
<i>Yarikov A.V., Vishnevsky A.A., Filyaeva A.S., Pavlova E.A., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Voloshin V.N.</i> Case of successful treatment of spinal infection in a patient with high comorbidity and septic manifestations	82
Methods	
<i>Kubanychbekov M.K., Shayakhmetov D.B., Adambekov D.A., Tsoi A.R., Aldzhambayeva I.Sh.</i> Using flow-vacuum-washing isolation device for comprehensive treatment of maxillofacial purulent-inflammatory wounds	88
Pedagogics	
<i>Sadovskaya L.L.</i> Open educational resources for medical community	92

УДК 616.248-056.3-053.2-02:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-5-10



Сравнительная характеристика генотипов интерлейкинов и риски реализации фенотипов бронхиальной астмы у детей

В.Б. Шуматов, Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, А.И. Турянская, В.К. Ковальчук, В.А. Сабыныч

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В статье представлен анализ генетических предикторов развития различных эндотипических и фенотипических вариантов бронхиальной астмы у детей. Обзор данных по структуре и встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов интерлейкинов показывает их взаимосвязь с риском реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы. Значимые различия генотипов коррелируют с aberrантной продукцией интерлейкинов и с шансами развития разных фенотипов заболевания. Исследования генетических факторов предоставляет информацию о значимости функциональных полиморфизмов генов интерлейкинов как предикторов, ассоциированных с риском развития и фенотипическими особенностями заболевания.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы генов, интерлейкины, фенотипы, бронхиальная астма, дети

Поступила в редакцию: 26.02.2024. Получена после доработки: 06.03.2024. Принята к публикации: 12.03.24

Для цитирования: Шуматов В.Б., Просекова Е.В., Долгополов М.С., Турянская А.И., Ковальчук В.К., Сабыныч В.А. Сравнительная характеристика генотипов интерлейкинов и риски реализации фенотипов бронхиальной астмы у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-5-10

Для корреспонденции: Просекова Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-6632-9800; тел.: +7 (908) 993-09-04; e-mail: pros.ev@mail.ru

Comparative characterization of interleukin genotypes and risks of bronchial asthma phenotypes in children

V.B. Shumatov, E.V. Prosekov, M.S. Dolgoplov, A.I. Turyanskaya, V.K. Kovalchuk, V.A. Sabynych

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The present paper analyses genetic predictors of various endotypes and phenotypes of bronchial asthma in children. The review of data on the structure and prevalence of single-nucleotide polymorphisms of interleukin genes demonstrates their correlation with the risk of virus-induced and allergen-induced phenotypes of bronchial asthma. Significant differences in genotypes correlate with aberrant production of interleukin and the risks for developing various phenotypes of the disease. The studies into genetic factors indicate the significance of functional polymorphisms of interleukin genes as predictors associated with phenotypes and risk of the disease.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms of genes, interleukins, phenotypes, bronchial asthma, children

Received 26 February 2024; Revised 6 March 2024; Accepted 12 March 2024

For citation: Shumatov V.B., Prosekov E.V., Dolgoplov M.S., Turyanskaya A.I., Kovalchuk V.K., Sabynych V.A. Comparative characterization of interleukin genotypes and risks of bronchial asthma phenotypes in children. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-5-10

Corresponding author: Elena V. Prosekov, Dr. Sci. (Med.), Full Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0001-6632-9800; phone: +7 (908) 993-09-04; e-mail: pros.ev@mail.ru

В последние десятилетия молекулярная диагностика, генетическое и эпигенетическое редактирование, анализ мультиомных данных внесли значительный вклад в определение предикторов, триггеров и патогенетических механизмов заболеваний. Описаны новые эндотипы мультифакториальных заболеваний, среди которых бронхиальная астма характеризуется разными патофизиологическими механизмами [1–5]. Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, от которого во всем мире страдает более 350 миллионов человек [6].

Генетические факторы играют значительную роль в риске развития бронхиальной астмы, при этом

полногеномные ассоциативные исследования показали, что выявленные генетические варианты объясняют только примерно 9% наследственности астмы, что может быть объяснено повышенной пенетрантностью генотипов предрасположенности к астме, факторами окружающей среды, которые проявляют свое влияние через взаимодействие генов и окружающей среды [7, 8, 9]. Эти данные перенаправили траекторию исследований основных дескрипторов заболеваний от патомеханистического подхода по симптомам и дисфункции органов к распознаванию патогенетических иммунологических, метаболических путей и поиску валидных биомаркеров [1, 10, 11, 12]. Идентификация

биомаркеров, способных прогнозировать риски развития и эффективность терапии бронхиальной астмы, являются областью приоритетных научных исследований [13].

Внедрение прецизионной медицины, концепций эндотипов заболеваний, генотипов и региотипов позволяет стратифицировать пациентов на основе патогенетических механизмов заболевания для оптимизации лечения бронхиальной астмы и аллергических заболеваний [10, 11, 12]. Многообразие патогенетических факторов определяет клинический полиморфизм и гетерогенность бронхиальной астмы, где генетическая предрасположенность реализуется во взаимодействии с факторами окружающей среды и проявляется формированием патологического фенотипа болезни. Идентификация биомаркеров, способных прогнозировать риски фенотипических вариантов болезни и эффективность терапии астмы, является областью интенсивных исследований. Дополнительную информацию могут дать объективные измерения уровней аллерген-специфических IgE, цитокинов и других маркеров различных типов воспаления [14]. Биомаркеры, отражающие патофизиологические (биологические) процессы, необходимы для мониторинга здоровья пациентов, включая клинические признаки и клинко-лабораторные исследования, геномные индексы и другие, которые можно объективно измерить и использовать в качестве индикаторов патофизиологических процессов [15].

Нами проведен анализ генотипов интерлейкинов и содержание в сыворотке крови иммуноглобулина Е у 150 детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы с разделением на подгруппы в зависимости от фенотипа (вирус-индуцированная (ВБА) и аллерген-индуцированная (АБА) по 75 детей) и 100 детей с первой группой здоровья в возрасте от трех до одиннадцати лет (табл.). Оценка встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов

интерлейкинов у детей с бронхиальной астмой выявила высокую распространенность гомозиготного генотипа интерлейкина 2 (G-330G) и гетерозиготных генотипов следующих интерлейкинов: IL-4 (C-589T), IL-6 (C-174G), IL-10 (C-592A; C-819T; G-1082A), IL-17A (G-197A), IL-17F (T-7488C). В группе здоровых детей генотипы интерлейкинов существенно отличаются. Здесь преобладают IL-2 (T-330G), IL-4 (C-589C), IL-6 (C-174G), IL-10 (C-592A; C-819C; G-1082G), IL-17A (G-197A), IL-17F (T-7488C).

Анализ взаимосвязей генотипа и продукции интерлейкинов с высокой патогенетической значимостью при бронхиальной астме определил достоверно наиболее высокие уровни содержания интерлейкина у детей с гомозиготными генотипами IL-4 TT, IL-6 GG как в группе наблюдения, так и среди здоровых сверстников. Незначительные уровни соответствующих интерлейкинов в сыворотке крови детей определены при наличии гомозиготных генотипов IL-4 CC и IL-6 CC (рис. 1, 2).

Проведенные исследования определили статистически значимое влияние генотипа на aberrантную продукцию интерлейкинов. При парном сравнении содержания интерлейкинов 4 и 6 в сыворотке крови и структуры генотипа отмечена гиперпродукция IL-4 у детей при бронхиальной астме с генотипом TT. В группе здоровых сверстников значимо отличается синтез IL-6 при гомозиготных генотипах CC и GG, а у детей при БА с гетерозиготным и гомозиготным генотипами CG и GG (рис. 2).

Анализ ассоциации продукции и полиморфизма генов IL-10 в позициях G-1082A, C-819T и C-592A выявил достоверно значимое влияние генотипа на реализацию заболевания и парное взаимодействие генотипа на продукцию интерлейкина. У здоровых сверстников значимые отличия содержания IL-10 в сыворотке крови отмечены у детей с гомозиготным генотипом: AA и GG, а среди детей с бронхиальной астмой при наличии

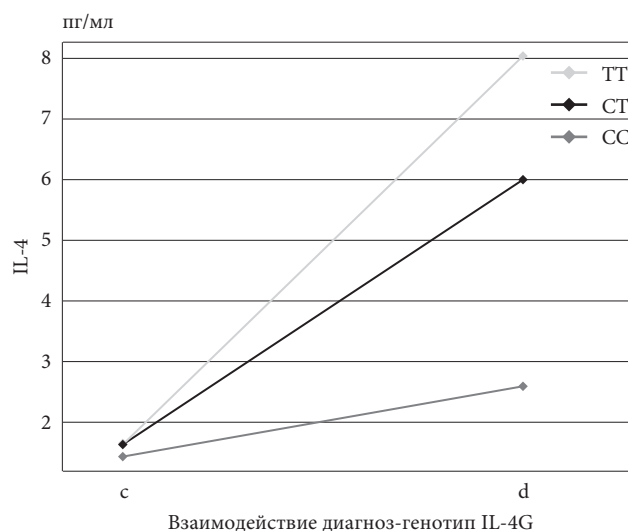
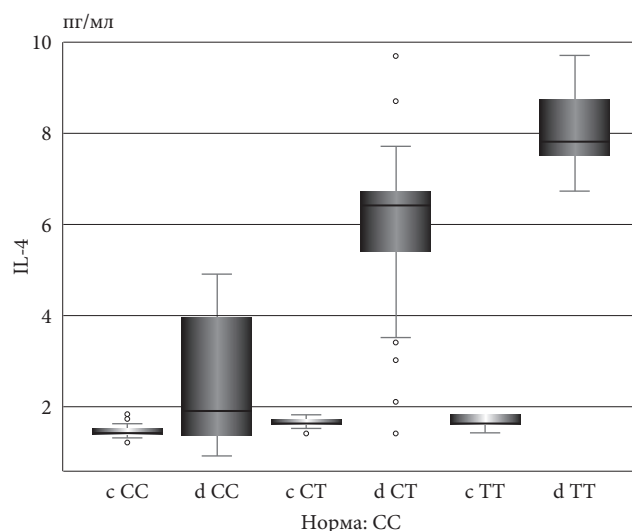


Рис. 1. Корреляции генотипа и содержания в сыворотке крови интерлейкина 4 здоровых сверстников и детей с бронхиальной астмой.

Примечание: с – здоровые дети; д – дети с бронхиальной астмой.

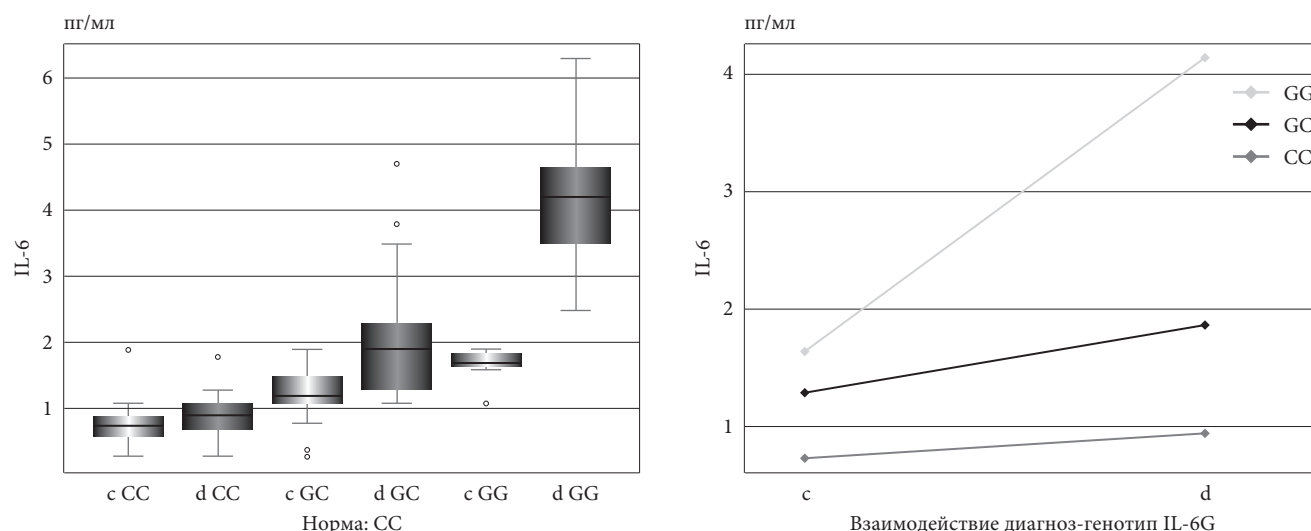


Рис. 2. Ассоциации бронхиальной астмы с генотипом и содержанием в сыворотке крови интерлейкина 6 у детей.

Примечание: с – здоровые дети; d – дети с бронхиальной астмой.

генотипа GG показатели IL-10 отличаются в группе контроля с любыми генотипами.

Однонаправленные данные выявлены в оценке корреляции генотипа C-819 T и уровня IL-10 в сыворотке крови. Уровни IL-10 в сыворотке крови у детей с генотипом CC отличается от таковых в группе контроля и детей с БА с другими генотипами, а при наличии «мутантного» генотипа TT идентичны показателям здоровых детей с любым генотипом. Исследования ассоциации полиморфизма C-592A и синтеза IL-10 значимых отличий в зависимости от генотипа не выявили.

Высокие показатели IL-17A в сыворотке крови определены у детей с генотипом AA и среди здоровых, и при бронхиальной астме, наименьшее содержание данного интерлейкина у детей отмечено при наличии гомозиготного генотипа GG. Значимые различия в содержании IL-17A зафиксированы у детей с гомозиготными генотипами, а при наличии генотипов GG и GA у здоровых детей носило характер тенденции. В группе детей с бронхиальной астмой определены высокие и вариативные показатели содержания IL-17F в сыворотке крови при генотипах CC и CT, у здоровых сверстников только при генотипе CC. Медиана и квартили уровня IL-17F в сыворотке крови у детей с генотипом TT в обеих группах практически не различались.

Исследование взаимосвязи генотипа интерлейкинов и содержания общего и специфического IgE выявило корреляции между показателями по полиморфизму T-330G IL-2. У детей с астмой выявлено значимое влияние генотипа IL-2 по полиморфизму T-330G и уровня общего IgE ($p < 0,003$) и эффекта их парного взаимодействия ($p < 0,001$). В исследуемых группах наиболее высокие показатели общего IgE в сыворотке крови отмечались у детей с генотипом GG, с максимальной вариацией при генотипе TG. У здоровых детей с разными генотипами IL-2 по полиморфизму T-330G значимых отличий в уровнях IgE не обнаружено. Наиболее высокие значения медианы

специфического IgE зафиксированы у детей с бронхиальной астмой с генотипом GG по полиморфизму T-330G IL-2, при высокой варируемости значений иммуноглобулина при всех генотипах. Проведенное исследование структуры и встречаемости полиморфизмов промоторной части генов IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F показало наличие и значимость корреляционной зависимости аллельных вариантов генов и продукции соответствующих интерлейкинов и IgE.

Анализ встречаемости генетических полиморфизмов генов исследуемых цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы выявил достоверные различия по генотипам практически всех исследуемых интерлейкинов.

При анализе встречаемости и структуры полиморфизма T-330G IL-2 у детей с фенотипом ВБА и фенотипом АБА чаще определяется гомозиготный генотип GG. Среди детей с аллергическим фенотипом гомозиготный генотип GG выявлен в 50,67% случаев, при вирус-индуцированном варианте – в 45,33% случаев, а среди здоровых детей – только в 16% случаев, что повышает риски развития и реализации вирус-индуцированного фенотипа болезни с OR = 3,73 CI 95% (2,37–5,87) при $\chi^2 = 33,82$; $p < 0,001$. В группе детей с ВБА при исследовании генотипа IL-4 589C/T частота встречаемости гомозиготного аллеля IL-4 (T874T) составила 30,67% и значительно превышала распространенность у здоровых сверстников (5,00%), гетерозиготного генотипа в 53,33 и 20,00% соответственно. Носительство функционального неблагоприятного аллеля T полиморфизма T874T гена IL-4 сочеталось с возрастанием риска развития вирус-индуцированного фенотипа болезни ($\chi^2 = 56,97$; $p = 0,001$; OR = 19,30 (11,23–33,31) CI 95%). Среди детей при АБА носительство мутантного аллеля встречалось реже, чем у детей при вирус опосредованном фенотипе болезни, но значимо чаще, чем в группе здоровых сверстников, увеличивая риск развития болезни.

У детей с ВБА встречаемость мутантного генотипа G174G гена IL-6 выше, чем у здоровых сверстников (20,00% против 7,00% соответственно), коэффициент $OR = 1,49$ при $\chi^2 = 3,35$; $p = 0,224$ CI 95% (0,96–2,29). Гетерозиготный аллель G174C в этой группе детей определен в 53,00% случаев, а у детей с АБА носительство данного аллеля и гомозиготного G174G определялось чаще с высоким коэффициентом OR (табл.).

У детей с реализацией разных фенотипов бронхиальной астмы в отличие от здоровых сверстников чаще встречались гомозиготный генотип AA IL-10/592 C/A и гетерозиготные генотипы CT IL-10/819C/T и GA IL-10/1082 G/A, в то время как среди здоровых сверстников преобладали гомозиготные генотипы CC, CC и GG соответственно. У детей с АБА носительство мутантных аллелей IL-10 A592A и A1082A встречалось чаще, чем у детей с вирус опосредованным фенотипом болезни, что определяло OR (CI 95%) 3,10 (1,99–4,81) и 2,49 (1,61–3,86) соответственно при χ^2 , равном 26,01; $p < 0,001$ и 17,09; $p < 0,01$ соответственно в первом случае и OR (CI 95%) 3,34 (2,14–5,20) и 2,64 (1,69–4,12) соответственно при $\chi^2 = 32,14$; $p < 0,001$ и 18,91; $p < 0,01$ во втором случае. Наличие однонуклеотидных замен данных полиморфизмов статистически достоверно увеличивает риск развития аллерген-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы в 3,10 раза при носительстве A592A, в 1,50 раза при T819T и в 3,34 раза A1082A. Анализ гетерозиготных генотипов C592A, C819T и G1082A IL-10 выявил, что у детей с ВБА частота встречаемости выше, чем при АБА, и составила для вирус-индуцированного фенотипа C592A 62,70% против 38,70%, для C819T 77,30% против 73,40% и для G1082A 73,30% против 42,70% соответственно.

Различия встречаемости генотипов IL-10 у здоровых детей и детей с реализацией различных фенотипов бронхиальной астмы проиллюстрировал преобладающе высокий удельный вес в группе здоровых сверстников гомозиготных генотипов C592C, C819C, G1082G. Эти последние можно охарактеризовать как протективные, а наличие мутантных генотипов A592A и A1082A как предикторы, отражающие высокий риск развития бронхиальной астмы.

В структуре и встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов IL-17A (G-197A) у детей с АБА выявлен высокий удельный вес генотипа AA 40,00%, единичная встречаемость аллеля GG при доверительном интервале коэффициента отношения шансов от 0,32 до 0,71. У детей с реализацией ВБА наличие мутантного аллеля A зафиксировано у 26,70% при коэффициенте отношения шансов 0,27 и показателе χ^2 , равном 12,02 ($p = 0,39$), с доверительным интервалом (0,19–0,37).

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов в гене IL-10 (G-1082A, C-819T, C-592A) среди детей с бронхиальной астмой выявило протективный эффект при наличии генотипа GG в положении 1082, генотипа TT в 819 и CC в положении 592. Генотип AA IL-10 G-1082A в группе у детей с БА имел наибольшую распространённость и высокий риск развития болезни. Высокие цифры содержания IL-17A в сыворотке крови детей определялись при наличии генотипа AA, а IL-17F при гомозиготном генотипе TT. Шансы относительного риска развития АБА у детей с генотипами IL-17A(G-197A) AA и IL-17F(T-7488C) CC статистически значимо выше, чем у детей с другими генотипами, а при наличии генотипов GG (IL-17A(G-197A)) и TT (IL-17F(T-7488C)) по критерию χ^2 Пирсона статистически значимо ниже, чем у детей с другими генотипами. Как известно, бронхиальная астма – гетерогенное заболевание с мультифакториальным сложным патогенетическим механизмом [16, 17]. Поиск генетических маркеров, контролирующих иммунные патогенетические механизмы различных фенотипов бронхиальной астмы, связан с ассоциацией полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием и тяжестью течения аллергических заболеваний. Аллергическая бронхиальная астма представляет один из наиболее распространенных фенотипов, формирующийся вследствие механизмов T2-воспаления [17–20].

Патогенез БА инициируется сверхэкспрессией интерлейкинов и хемокинов, включая IL-4, IL-5, IL-13, CCL17 и CCL18, и продукцию Ig E [21]. Молекулы IL-4 играют важную роль в дифференцировке Th2- и В-клеток. Они стимулируют созревание избирательных клонов В-лимфоцитов и выработку антигенспецифического IgE. Секвенирование РНК при БА с ранним

Таблица

Структура и встречаемость полиморфизма гена интерлейкина 6 у детей при разных фенотипах бронхиальной астмы

Структура полиморфизма интерлейкина	Характеристика генотипа	Контингент		
		Дети с АБА ($n = 75$)	Контрольная группа ($n = 100$)	Дети с ВБА ($n = 75$)
IL-6 174 G/C	CC	7 (9,33%)	33 (33,00%)	20 (27,00%)
	CG	44 (58,67%)	60 (60,00%)	40 (53,00%)
	GG	24 (32,00%)	7 (7,00%)	15 (20,00%)
Частота встречаемости аллеля	C	58 (38,67,00%)	126 (63,00%)	80 (53,00%)
	G	92 (61,33%)	74 (37,00%)	70 (47,00%)
OR (CI 95%)		2,71 (1,73–4,18)		1,49 (0,96–2,29)
Критерий χ^2		20,34; $p < 0,001$		3,35; $p < 0,05$

Примечание: OR – коэффициент отношения шансов; CI – доверительный интервал; АБА – аллерген-индуцированная бронхиальная астма; ВБА – вирус-индуцированная бронхиальная астма.

началом продемонстрировало нарушение регуляции маркеров, связанных с Th2 и Th22/Th17, включая значительный уровень IL-4 [22–25].

Оценка роли генотипов и продукции интерлейкинов в аллергическом воспалении и патофизиологии астмы является важным диагностическим шагом в изучении заболевания. Биомаркеры T2-воспаления важны при определении фенотипа и прогноза бронхиальной астмы [25, 26].

Исследование генов, контролирующих активность интерлейкинов, важно для выявления предрасположенности к бронхиальной астме, раскрытии ее основных патогенетических звеньев и фенотипических вариантов. Характеристика новых биомаркеров и выявление фенотипических подгруппы пациентов с различными генетически опосредованными иммунологическими профилями может способствовать разработке персонализированных стратегий лечения для модификации заболевания и целенаправленной профилактики [27].

Однонуклеотидные полиморфизмы на хромосоме 17q12–21 связаны с генетическим риском развития астмы у детей и ассоциированным с риновирусом свистящим дыханием при последующей инициации астмы. В исследовании отмечено, что генотип-специфичный риск развития астмы присутствовал только у детей, у которых эпизоды свистящего дыхания возникали из-за риновирусной инфекции [28]. У новорожденных, инфицированных респираторными вирусами, наблюдаются снижение синтеза интерферона и активация путей Th2 и Th17, что коррелирует с рецидивирующими хрипами в последующие два года жизни [29].

Интересно отметить, что носители аллелей риска 17q21, выросшие в фермерских или сельских условиях, также оказываются более защищенными от развития астмы. Риски возникновения бронхиальной астмы снижаются за счет восстановления активации Th1/Th2/Th17 после микробной стимуляции [30, 31]. Таким образом, воздействие окружающей среды в раннем возрасте может снизить риск раннего дебюта астмы, обусловленного генетическими вариантами, тем самым предоставляя возможности для стратегий профилактики.

G. Wang и др. [32] посредством протеомного анализа идентифицировали IL-6 и CXCL10 как потенциальные биомаркеры нарушения развития функции легких. В исследованиях городской среды и детской астмы, проведенных L.B. Bacharier и др. [33] с помощью алгоритма кластеризации, определено пять фенотипов, различающихся по характеру хрипов и развитию сенсibilизации к аэроаллергенам.

Проведенный анализ генетической вариации генов цитокинов выявил ассоциативные связи между вариантами генотипов и синтезом цитокинов. Информативность определения однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов позволяет рассматривать их как дополнительный диагностический

предиктор риска развития и реализации определенного фенотипа аллергического заболевания у детей. Взаимосвязь продукции IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F и IgE с полиморфными вариантами промоторных регионов генов свидетельствует о генетической детерминированности уровня синтеза интерлейкинов и иммуноглобулина.

Заключение

Генетические факторы во многом определяют риски развития и эффективность персонализированной терапии разных фенотипов бронхиальной астмы у детей. Перспективным направлением является изучение ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием и тяжестью течения аллергических заболеваний. Полиморфизм единичных нуклеотидов считается наиболее частым изменением структуры генов, при котором какой-либо генетический признак в организме существует в нескольких формах, что приводит к сосуществованию более одного морфологического типа в одной популяции.

Ассоциации содержания с аллельными вариантами промоторных регионов генов интерлейкинов свидетельствует о генетической детерминированности их продукции. Полученные данные подтверждают, что нуклеотидные полиморфизмы, локализованные в промоторах регуляторных участков генов цитокинов, способствуют их влиянию на транскрипционную активность генов, тем самым изменяя уровень соответствующих интерлейкинов. Исследования полиморфизмов генов, особенностей продукции и содержания интерлейкинов Th1/Th2/Th17 при бронхиальной астме показывают различия в структуре и встречаемости мутантных аллелей. Они вызывают aberrантную продукцию интерлейкинов, вариативность риска развития и реализацию определенного фенотипа заболевания. Носительство мутантных аллелей IL-4 (T-589T) можно характеризовать как генетические предикторы реализации вирус-индуцированного фенотипа, а при наличии мутантных аллелей IL-2 (G-330G), IL-6 (G-174G), IL-17A (A-197A), IL-10 (A-592A), IL-10 (T-819T) и IL-10 (A-1082A) выше коэффициент отношения шансов для аллерген-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы.

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

Источник финансирования: научное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВБШ, ЕВП
Сбор и обработка материала – МСД, АИТ, ВКК, ВАС
Статистическая обработка – МСД, ВАС
Написание текста – ВБШ, ЕВП, МСД, ВАС
Редактирование – ВБШ, ЕВП, МСД, ВАС

Литература / References

- Agache I, Shamji MH, Kermani NZ, Vecchi G, Favaro A, Layhadi JA, Heider A, Akbas DS, Filipaviciute P, Wu LYD, Cojanu C, Laculiceanu A, Akdis CA, Adcock IM. Multidimensional endotyping using nasal proteomics predicts molecular phenotypes in the asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):128–37. doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.028
- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Björner L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2): 355–60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
- Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733–43. doi:10.1080/17476348.2018.1505507
- Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243–52. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
- Kappen J, Diamant Z, Agache I, Bonini M, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Guibas GV, Hamelmann E, Jutel M, Papadopoulos NG, Roberts G, Shamji MH, Ziegelmayer P, Gerth van Wijk R, Pfaar O. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2835–50. doi: 10.1111/all.15817
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. URL: <http://www.gin-asthma.org> (Accessed March 5, 2024).
- Xing Y, Leung AY, Wong GK. From preschool wheezing to asthma: Environmental determinants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34:e14049. doi: 10.1111/pai.14049
- Han Y, Jia Q, Jahani PS, Hurrell BP, Pan C, Huang P, Gukasyan J, Woodward NC, Eskin E, Gilliland FD, Akbari O, Hartiala JA, Allayee H. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat Commun*. 2020;11(1):1776. doi: 10.1038/s41467-020-15649-3
- Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020; 42(1):43–60.
- Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019; 129(4): 1493–503. doi: 10.1172/JCI124611
- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67(7): 835–46. doi: 10.1111/j.1398-995.2012.02832.x
- Dyjack N, Goleva E, Rios C, Kim BE, Bin L, Taylor P, Bronchick C, Hall CF, Richers BN, Seibold MA, Leung DYM. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(4): 1298–309. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.046
- Shamji MH, Layhadi JA, Sharif H, Penagos M, Durham SR. Immunological responses and biomarkers for allergen-specific immunotherapy against inhaled allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1769–78. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.029
- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. CHMP; 2008.
- Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
- Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(1):10–20. doi: 10.5588/ijtld.14.0446
- Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J med*. 2017;377(10):965–76. doi: 10.1056/NEJMra1608969
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–24. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC
- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15025. doi: 10.1038/nrdp.2015.25
- Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, Heffler E, Kalayci Ö, Saglani S, Sergejeva S, Seys S, Simpson A, Björner L. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72(2):207–20. doi: 10.1111/all.13072
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–82. doi:10.1038/nri3831
- Junttila IS. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol*. 2018;9:888. doi: 10.3389/fimmu.2018.00888
- Zhou X, Hu H, Balzar S, Trudeau JB, Wenzel SE. MAPK regulation of IL-4/IL-13 receptors contributes to the synergistic increase in CCL11/eotaxin-1 in response to TGF-β1 and IL-13 in human airway fibroblasts. *J Immunol*. 2012;188(12):6046–54. doi: 10.4049/jimmunol.1102760
- Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217–28. e213. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006
- Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):148–63. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.001
- Kappen J, Diamant Z, Agache I, Bonini M, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2835–50. doi: 10.1111/all.15817
- Shamji MH, Ollert M, Adcock IM, Bennett O, et al. EAACI guidelines on environmental science in allergic diseases and asthma—leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics. *Allergy*. 2023; 78: 1742–57. doi: 10.1111/all.15667
- Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, Bonnelykke K, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398–407. doi: 10.1056/NEJMoa1211592
- Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, et al. Infant viral respiratory infection nasal immune-response patterns and their association with subsequent childhood recurrent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1064–73. doi: 10.1164/rccm.201711-2348OC
- Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, et al. The early development of wheeze. Environmental determinants and genetic susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):889–97. doi: 10.1164/rccm.201507-1493OC
- Illi S, Depner M, Pfefferle PI, Renz H, et al. Immune responsiveness to LPS determines risk of childhood wheeze and asthma in 17q21 risk allele carriers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):641–50. doi: 10.1164/rccm.202106-1458OC
- Wang G, Hallberg J, Faner R, Koefoed HJ, et al. Plasticity of individual lung function states from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(4):406–15. doi: 10.1164/rccm.202203-0444OC
- Bacharier LB, Beigelman A, Calatroni A, Jackson DJ, et al. Longitudinal phenotypes of respiratory health in a high-risk urban birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):71–82. doi: 10.1164/rccm.201801-0190OC

УДК 616.314-02

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16



Морфогенетические и ростовые факторы в механизмах повреждения дентино-пульпарного комплекса и периодонта

С.С. Едранов, С.Г. Калининченко, Н.Ю. Матвеева, И.В. Ковалёва

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Морфогенетические и ростовые молекулы – ключевые участники репаративного дентиногенеза – определяют жизнеспособность дентино-пульпарного комплекса (ДПК), периодонта и зубодесневое соединение. Они секретируются в микрососудах, нервных волокнах и соединительнотканых клетках пульпы зуба, оказывая гомеостатическое влияние на ближайшее окружение. В обзоре суммированы данные по локализации факторов роста и сигнальным механизмам, которые контролируют гистогенез и репаративные процессы в ДПК. Указывается особое значение этих факторов в регуляции провоспалительных и иммунокомпетентных клеток при кариесе, пародонтите и остеоиндуктивных процессах в альвеолярном отростке. Исследование ростовых молекул имеет решающее значение в разработке новейших клинических стратегий, направленных на поддержание жизнеспособности ДПК и интеграции искусственных материалов при восстановлении тканей зуба.

Ключевые слова: дентиногенез, периодонт, дентино-пульпарный комплекс, ростовые молекулы

Поступила в редакцию: 22.01.24. Получена после доработки: 26.01.24. Принята к публикации: 21.02.24

Для цитирования: Едранов С.С., Калининченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Ковалёва И.В. Морфогенетические и ростовые факторы в механизмах повреждения дентино-пульпарного комплекса и периодонта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:11–16. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16

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

Morphogenetic and growth factors in damaging to the dentin-pulp complex and periodontium

S.S. Edranov, S.G. Kalinichenko, N.Yu. Matveeva, I.V. Kovaleva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Morphogenetic and growth molecules, a key participant in reparative dentinogenesis, determine viability of the dentin-pulp complex (DPC), periodontium and dentogingival junction. They are secreted in microvessels, nerve fibers and connective tissue cells of the dental pulp, exerting homeostatic influence on the immediate surrounding. The present paper reviews the data on the localization of growth factors and signaling mechanisms that control histogenesis and reparative processes in the DPC. The paper points out the significance of these factors in the regulation of proinflammatory and immunocompetent cells in caries, periodontitis and osteoinductive processes in the alveolar outgrowth. The study of growth molecules appears crucial in the development of the latest clinical strategies to maintain the viability of the DPC and to integrate artificial materials in dental tissue restoration.

Keywords: dentinogenesis, periodontium, dentin-pulp complex, growth molecules

Received 22 January 2024; Revised 26 January 2024; Accepted 21 February 2024

For citation: Edranov S.S., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu., Kovaleva I.V. Morphogenetic and growth factors in damaging to the dentin-pulp complex and periodontium. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:11–16. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16

Corresponding author: Natalya Yu. Matveeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-0844-7950; e-mail: nymatveeva@mail.ru

Клетки дентино-пульпового комплекса (ДПК) поддерживают гомеостаз внутреннего пространства зуба, участвуют в организации воспаления и репаративных процессов при травме. Общая реакция зуба на повреждение представляет результат сложного взаимодействия клеток собственно пульпы, дентина, десны и циркулирующих иммуноцитов [1–4]. Повреждению пульпы неизменно предшествуют деминерализация эмали и деградация дентина. Этому способствует, в частности, трубчатая структура дентина, повышающая прохождение бактериальных метаболитов. При этом

продукты разрушения тканей зуба диффундируют вдоль дентинных канальцев и вызывают воспалительную реакцию пульпы [2, 5]. Даже при ограниченном некрозе и легких травмах десны клетки пульпы проявляют определенную степень компенсаторной реактивности. Особую проблему в клинике представляет инфицирование самой пульпы зуба, смещающее баланс любых регенеративных процессов в ДПК.

Реакция пульпы на повреждение включает местное воспаление и активацию иммуноцитов, вызывающих в отдельных случаях и более сложные системные

иммунные ответы (рис. 1). Хотя роль бактерий в воспалении пульпы является общепризнанной, взаимодействие иммунных и провоспалительных компонентов здесь остается дискуссионным ввиду структурной специфики тканей зуба [2]. Иммунологический надзор в ДПК осуществляют Т- и В-лимфоциты и макрофаги [5, 6]. Сигнальным активатором иммунного каскада при пульпите считают Т-лимфоциты, увеличение числа которых коррелирует с глубиной воспалительного поражения [7, 8].

Развитие иммунного воспаления неизменно скажется на состоянии дентина. После завершения первичного дентиногенеза и образования зубов одонтобласты находятся в стадии относительного покоя и делятся нечасто. Однако повреждение дает старт их пролиферативной активности. Этот репаративный дентиногенез обеспечивает дентинный «мостик» в местах воздействия на пульпу. Образование дентинного «мостика» возникает после гибели предсуществующих одонтобластов и требует дифференцировки новых поколений одонтобластоподобных клеток из стволовых предшественников пульпы [9, 10]. Однако при кариесе бактериальное раздражение и воспалительные цитотоксины могут блокировать репаративный дентиногенез [2, 3]. Легкая травма зуба, например ранний кариес, не вызывает гибель одонтобластов, а, напротив, стимулирует их к секреции третичного (реактивного) дентина. Последний формирует барьер между ДПК и фокусом повреждения и не связан с мобилизацией стволовых клеток [10, 11].

Ростовые факторы – ключевые молекулы, отвечающие за межклеточную коммуникацию после зубной травмы. Они накапливаются в дентине и пульпе, играют центральную роль в регуляции различных

аспектов восстановления клеток, обеспечивая основу механизмов регенерации ДПК. В настоящей работе представлен критический анализ данных о значении ростовых молекул в поддержании этих взаимосвязей и их цитопротективном влиянии при травме и воспалении.

Факторы роста как сигнальные молекулы ДПК

К ростовым факторам относятся пептиды, которые передают сигналы между клетками, функционируют как стимуляторы и/или ингибиторы роста, дифференцировки и выживания клеток при повреждении [12, 13]. Они демонстрируют высокую рецепторную специфичность, могут действовать на конкретные типы клеток, либо проявлять универсальные эффекты на разные мишени [14]. Характерная особенность этих молекул – высокая активность при очень низких концентрациях, обычно оцениваемых в диапазоне пикограмм. В сложной системе регуляции ростовые факторы функционируют в трехмерном пространстве интерстиция, действуя по эндокринному, аутокринному и паракринному механизмам [15, 16]. Конечной целью этого влияния является трансдукция сигнала в клеточное ядро и модификация экспрессии генов, контролирующих пролиферацию, дифференцировку или секреторную активность. Центральным адаптером этих эффектов является мобилизация каскадов фосфоинозитид 3-киназы/протеин киназы В (PI3K/Akt) и протеинкиназы mTOR [17, 18].

Включение ростовых молекул в морфогенез и регенерацию зуба показано во многих исследованиях [4, 10, 16–19]. В период развития эту сигнализацию опосредуют элементы эпителио-мезенхимального зачатка. Ростовые факторы диффундируют через все пространство эмалевого органа и мезенхимального сосочка, контролируют закладку зубов, дифференцировку микрососудов, одонто- и амелобластов, а затем отвечают за секрецию дентина и эмали соответственно [20]. Основным регулятором этих процессов является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), согласующий пространственное положение одонтобластов и канальцевой системы в пределах дентино-эмалевой границы [21]. Потеря передачи сигналов TGF- β в одонтобластах и мезенхиме, продуцирующей костную ткань, ведет к нарушению роста корня зуба, а также снижает плотность дентинного матрикса и задерживает прорезывания моляра [22]. TGF- β 2 функционирует в тандеме с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и целым семейством костных морфогенетических белков (BMP), которые синхронизируют закладку зубов с остеогенезом в альвеолярных отростках. BMP-2, -3, -4 и -7 активно вовлекаются в инициацию развития корня зуба [6]. Размер корня и зуба в целом регулирует Smad4 – центральный медиатор канонического пути передачи сигналов BMP/TGF- β . Инактивация Smad4 нарушает эпителио-мезенхимальное взаимодействие. В этом случае происходит укорочение корней на фоне дефектов в дифференцировке одонтобластов

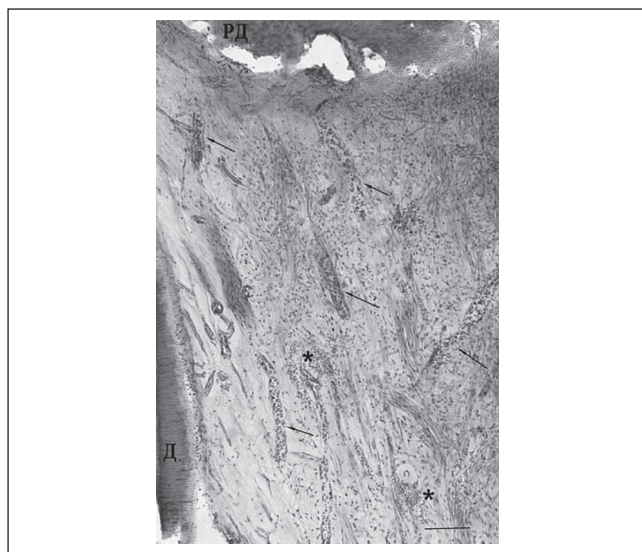


Рис. 1. Пульпа 28-го зуба у пациента с хроническим периодонтитом, кариесом, реактивным пульпитом. В рыхлой соединительной ткани пульпы определяются полнокровные расширенные сосуды (стрелки) и периваскулярные инфильтраты (звездочки). РД – участок разрушенного дентина кариозной полости; Д – интактный дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб: 150 мкм.

и дентиногенезе [23]. Хотя большинство лигандов BMP обнаруживается в дентальной мезенхиме, передача их сигналов через систему Smad4 является необходимым условием на уровне эпителиального корневого влагляща Гертвига, и именно эта система коммуникаций контролирует дифференцировку одонтобластов и развитие корня зуба [24].

В зрелом зубе возникают сходные процессы сигнализации, обеспечивающие дифференцировку новых поколений одонтобластов в процессах посттравматической регенерации. Таким образом, матрикс дентина содержит «коктейль» из биоактивных молекул с обширным спектром межклеточного взаимодействия. Их главным источником здесь выступают одонтобласты. У человека они экспрессируют все три изоформы TGF (TGF-1, -2 и -3), но только TGF- β 1 специфически взаимодействует с протеогликанами дентина – декорином и бигликаном [13]. Эти молекулярные ассоциации пролонгируют биологическую активность TGF, существенно снижая его инактивацию в межклеточном пространстве.

Активность ростовых молекул в матриксе дентина дополняет их влияние на состояние клеток пульпы зуба, которые синтезируют в основном VEGF, фактор роста фибробластов и TGF- β . Их экспрессию потенцируют воспалительные цитокины и бактериальные экзотоксины [18]. Репаративные процессы в пульпе – это результат суммарной активности факторов роста всех тканевых компонентов зуба.

Факторы роста как медиаторы репаративного процесса в ДПК

Трофические и ростовые факторы всегда высвобождаются из ткани дентина и пульпы при травме альвеолярной кости, повреждении зуба, а также при клинических вмешательствах и восстановительных процедурах (рис. 2).

Обычно триггером процесса выступает деминерализация межклеточного вещества под действием матриксных металлопротеиназ или кислых бактериальных метаболитов [25]. При этом активность связанных с протеогликами изоформ суммируется с эффектом их клеточных и матриксных фракций. В модельных экспериментах показана экскреция факторов роста в присутствии фармакологических агентов на основе этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Эта возможность не исключена и при использовании адгезивных сред и остеопластических биоматериалов [26]. Например, раствор гидроксид кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$, широко применяемый в эндодонтии, дает резкую щелочную реакцию, но при этом оказывает слабое солибилизирующее действие на дентин и стимулирует высвобождение TGF-1 [27]. Последний индуцирует дентиногенез после obturации корневых каналов. Этот факт позволяет объяснить терапевтические эффекты $\text{Ca}(\text{OH})_2$ не только изменением физико-химического состояния пульпы, но также его прямым влиянием на дифференцировку камбиальных клеток через выработку ростовых молекул [28].

Стимулирующее влияние на экспрессию ростовых молекул отмечается при экзогенном подведении соединений Ca^{2+} в участки репарации поврежденной костной ткани [29, 30].

Исследования состояния факторов роста *in vivo* и при аппликации в культуре пульпарных клеток демонстрируют прямое вовлечение TGF- β 1 и BMP-7 в индукцию одонтобластов [9, 31, 32]. Репаративный дентиногенез стартует с отбора стволовых клеток дентальной пульпы для последующей дифференцировки нового поколения одонтобластов. При этом факторы роста семейства TGF- β оказывают хемотаксическое аттрактивное действие на миграцию камбиальных адвентициальных клеток или мезенхимальных стромальных клеток в очаг повреждения [33]. Пути их дальнейшей специализации в одонтобластоподобные клетки зависят от позиционной информации, специфика которой определяется выработкой конкретной формы ростовых молекул. Аппликация TGF, BMP и инсулиноподобного фактора роста (IGF) в культуре стволовых клеток пульпы обращает их дифференцировку в направлении одонтобластов [16, 20]. Однако

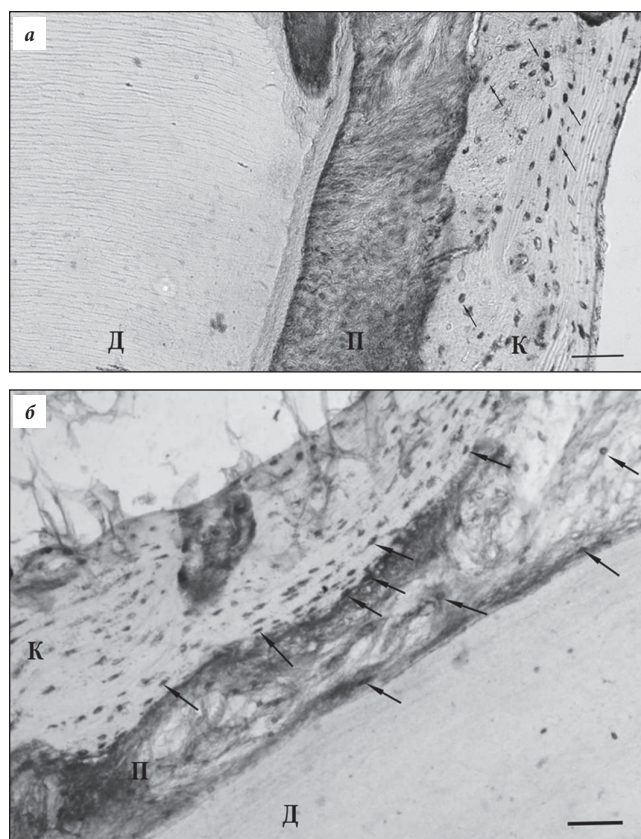


Рис. 2. Экспрессия факторов роста в ткани периодонта и альвеолярной кости при удалении 28-го зуба у пациента с хроническим периодонтитом, кариесом, реактивным пульпитом.

а – гиперэкспрессия TGF- β 1 в остеогенных клетках костных пластинок и в области шарпеевских волокон (стрелки);

б – BMP-7-иммунореактивные клетки (стрелки) в остеобластах кортикальной пластинки и периодонте.

Д – дентин, П – периодонт, К – альвеолярная кость.

Масштаб: а, б – 100 мкм.

для поддержания этого процесса в мезенхиме зубного сосочка достаточно присутствие только TGF [17].

У крыс подведение ростовых факторов непосредственно в пульпу зуба стимулирует репаративные ответы, однако восстановление дентинового матрикса здесь происходит по атубулярному или остеодентинному типу [9]. Аналогичные вариации структуры дентина встречаются и при физиологической регенерации [2, 4]. Можно полагать, что пути дифференцировки одонтобластов зависят от фенотипа клеток-предшественников и регулируются определенным сигнальным каскадом под управлением специфического типа ростовых молекул. К другим регуляторным факторам репаративного дентиногенеза относятся бактериальная экспансия и медиаторы воспаления. По этой причине в экспериментах после имплантации часто отсутствует экспрессия BMP-7 в участках репаративного дентина [34].

Анализ механизмов репарации дентина показывает некоторое сходство с процессами межклеточной сигнализации при гистогенезе зуба. Разница заключается лишь в том, что в первом случае ростовой фактор секретируют одонтобласты, а в период развития факторы поступают из эпителиоцитов эмалевого органа [10, 29, 35]. В любом случае стимуляция секреторной активности одонтобластов – важное звено в осаждении репаративного матрикса дентина. Это событие также характерно для реакционного дентиногенеза, где выработка TGF и BMP является ключевым событием в усилении секреторной активности одонтобластов [20, 34]. Есть основания полагать, что эта регуляция определяет динамику дентиногенеза, обеспечивая пропорциональное развитие коронки и корня соответствующих размеров и формы. Так, по завершении формирования корня всегда наблюдается резкое снижение деятельности одонтобластов и переход их в состояние физиологического покоя. Не ясно, что регулирует этот резкий переход в секреции дентина. Ростовые молекулы являются естественным кандидатом на роль главного регулятора жизненного цикла одонтобласта, который формируется по аутокринному механизму [16, 17].

Факторы роста играют решающую роль в реорганизации клеток при репарации периодонта. Этот процесс поддерживают мезенхимальные стволовые клетки периодонтальной связки или периваскулярной области кости. Они пролиферируют и колонизируют поверхность корня зуба. Активированные тромбоциты и клетки, прилегающие к поврежденному участку периодонта, вырабатывают инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальные факторы роста (EGF) и TGF в течение нескольких часов после травмы. В дальнейшем они стимулируют коллагеногенез в фибробластах периодонта, усиливая каркасное натяжение матрикса цемента и поддерживающей альвеолярной кости [16].

Таким образом, секреция ростовых молекул в дентине и выработка этих факторов в пульпарных

и провоспалительных клетках имеет радикальное значение для разработки методов клинического контроля репаративных процессов в тканях поврежденного зуба и зубодесневого соединения.

Значение факторов роста в тканевой инженерии при восстановлении тканей зуба

Хотя зубы могут выдерживать значительные механические нагрузки, они неизменно повреждаются при травме, воздействии кислот и бактерий. Традиционное лечение кариеса основано на использовании синтетических материалов для заполнения дефектов и замены целых зубов, однако они не в состоянии восстановить структуру и функцию тканей. Понимание сигнальных механизмов развития и функционирования ДПК позволяет совместить эти подходы с применением стволовых клеток [35]. Использование ростовых факторов для индукции репаративного дентиногенеза открывает перспективу новых терапевтических подходов в восстановительной стоматологии и ортодонтии.

В регенерации отдельных компонентов зуба используется классическая триада тканевой инженерии: мезенхимальные стволовые клетки, каркасные материалы, молекулярные факторы роста и дифференцировки [11]. В большинстве этих исследований применяются композиционные материалы-носители (скаффолды), которые колонизируются прогениторными клетками и затем имплантируются в альвеолярную кость экспериментальных животных [9, 28, 36]. Развитие зуба можно стимулировать без использования искусственных каркасов на основе действия морфогенетических молекул. Их аппликация вряд ли позволит «выращивать» зубы *in situ*, однако предоставляет эффективный клинический инструмент для стимуляции дентиногенеза, особенно при лечении пульпита и пульпотомии. Так, при лечении кариеса источником факторов роста является остаточный дентин, что в сочетании с применением гидроксида кальция может оптимизировать естественные восстановительные процессы пульпы зуба [37]. Хотя в настоящее время отсутствуют препараты морфогенетических факторов, пригодные для этих целей, их разработка представляет важный аспект трансляционных исследований.

Стимуляция физиологического восстановления структуры дентина может найти применение в восстановлении поражений коронки, а воздействие на его матрикс может представлять альтернативный способ в терапии корневых каналов, где требуется восстановление непроницаемого тканевого барьера. Очевидное преимущество этих репаративных технологий можно реализовать с помощью инъекции факторов роста или разработки специальной пасты, содержащей смесь морфогенетических молекул [26, 27]. Некоторые существующие материалы, например гидроксид кальция и минеральный триоксидный агрегат, могут стимулировать репаративный дентиногенез и формирование дентинного «мостика» [38].

Остеогенерирующие свойства ростовых молекул могут быть востребованы в дентальной имплантологии, особенно при остеопорозе и рецессии кости альвеолярного отростка. Представляют несомненный интерес технологии имплантации в сочетании с экзогенным подведением BMP и TGF [13, 29]. В других случаях применяется аппликация свободного десневого трансплантата, который может быть источником морфогенетических и ростовых факторов [39]. Эти комбинации позволяют значительно стимулировать неоостеогенез и дают полезный инструмент в остеointеграции имплантата [19].

Заключение

Трофические и ростовые молекулы (BMP, VEGF, TGF- β , FGF, IGF, PDGF) – эндогенные пептиды, формирующие паракринные сигнальные взаимосвязи между клетками дентино-пульпарного комплекса (ДПК) и зубодесневого соединения. Они регулируют развитие тканей зуба и альвеолярного отростка в онтогенезе, контролируют пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, иммунцитов, и провоспалительных клеток на всех этапах репарации. Морфогенетические молекулы влияют на состояние остеогенного пула, повышают синтез коллагена и остеокальцина, ускоряют минерализацию внеклеточного матрикса, а также оказывают остеоиндуктивные эффекты при интеграции дентальных имплантатов. Стратегии тканевой инженерии, использующих сигнальные свойства факторов роста, имеют значительный клинический потенциал для разработки индуктивных и кондуктивных систем управляемой регенерации костной ткани при аугментации альвеолярного отростка и для восстановления ДПК при травме и воспалении.

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 – ССЕ, СГК, НЮМ

Сбор и обработка материала – ССЕ, СГК, НЮМ, ИВК

Написание текста – ССЕ, СГК, НЮМ

Редактирование – СГК, НЮМ, ИВК

Литература / References

1. Вавилова Т.П., Островская И.Г. *Биохимия и физиология пульпы зуба*. М.: Медиа-Сфера, 2008. 136 с. [Vavilova TP, Ostrovskaya IG. *Biochemistry and physiology of dental pulp*. M.: Media-Sfera, 2008. 136 p. (In Russ.)].
2. Сирак С.В., Сирак А.Г., Копылова И.А., Бирагова А.К. Изучение морфологических изменений в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;23(3):29–33. [Sirak SV, Sirak AG, Kopylova IA, Biragova AK. Study of morphological changes in the dental pulp of experimental animals during the treatment of deep caries and acute focal pulpitis. *Medical News of the North Caucasus*. 2011;23(3):29–33 (In Russ.)].
3. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, Cooper PR. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:230251. doi: 10.1155/2015/230251
4. Goldberg M. The dental pulp. Biology, pathology, and regenerative therapies. London: Springer; Hiedelberg; New York; Dordrecht, 2014. 277 p.
5. Freitas P, Novaretti CP, Rodini CO, Batista AC, Lara VS. Mast cells and lymphocyte subsets in pulps from healthy and carious human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(5):e95–102. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.031
6. Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. *Development*. 2017;144(3):374–84. doi: 10.1242/dev.137216
7. Emilia E, Neelakantan P. Biomarkers in the dentin-pulp complex: role in health and disease. *J Clin Pediatr Dent*. 2015;39(2):94–9. doi: 10.17796/jcpd.39.2.r32617516412p710
8. Zhao J, Birjandi AA, Ahmed M, Redhead Y, Olea JV, Sharpe P. Telocytes regulate macrophages in periodontal disease. *Elife*. 2022;11:e72128. doi: 10.7554/eLife.72128
9. Piglionico SS, Pons C, Romieu O, Cuisinier F, Levallois B, Panayotov IV. In vitro, ex vivo, and in vivo models for dental pulp regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2023;34(4):15. doi: 10.1007/s10856-023-06718-2
10. Baysal E, Zirh EB, Buber E, Jakobsen TK, Zeybek ND. The effect of melatonin on Hippo signaling pathway in dental pulp stem cells. *Neurochem Int*. 2021;148:105079. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105079
11. Morsczeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):187–96. doi: 10.1080/14712598.2018.1402004
12. Hsu EL, Stock SR. Growth factors, carrier materials, and bone repair. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:121–56. doi: 10.1007/164_2020_371
13. 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.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.10-16
14. Li W, Wei W, Ding S. TGF- β signaling in stem cell regulation. *Methods Mol Biol*. 2016;1344:137–45. doi: 10.1007/978-1-4939-2966-5_8
15. 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.eCollection2018
16. Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg*. 2009;7(2):82–9. doi: 10.1111/j.1601-5037.2009.00380.x
17. Chang HH, Chang MC, Wu IH, Huang GF, Huang WL, Wang YL, Lee SY, Yeh CY, Guo MK, Chan CP, Hsien HC, Jeng JH. Role of ALK5/Smad2/3 and MEK1/ERK signaling in transforming growth factor beta 1-modulated growth, collagen turnover, and differentiation of stem cells from apical papilla of human tooth. *J Endod*. 2015;41(8):1272–80. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.022
18. Botero TM, Son JS, Vodopyanov D, Hasegawa M, Shelburne CE, Nör JE. MAPK signaling is required for LPS-induced VEGF in pulp stem cells. *J Dent Res*. 2010;89(3):264–9. doi: 10.1177/0022034509357556
19. Едранов С.С., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Накостная фиксация свободного десневого трансплантата вызывает остеоиндуктивный эффект в альвеолярной кости человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2021;(3):201–7. [Edranov SS, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. On-bone fixation of free gingival graft causes osteoinductive effect in human alveolar bone. *Cell Technologies in Biology and Medicine*.

- 2021;(3):201–7 (In Russ.)). doi: 10.47056/1814-3490-2021-3-201-207
20. Al-Khafaji H, Noer PR, Alkharobi H, Alhodhodi A, Meade J, El-Gendy R, Oxvig C, Beattie J. A characteristic signature of insulin-like growth factor (IGF) axis expression during osteogenic differentiation of human dental pulp cells (hDPCs): Potential co-ordinated regulation of IGF action. *Growth Horm IGF Res.* 2018;42-43:14–21. doi: 10.1016/j.ghir.2018.07.003
 21. Hwang YC, Hwang IN, Oh WM, Park JC, Lee DS, Son HH. Influence of TGF-beta1 on the expression of BSP, DSP, TGF-beta1 receptor I and Smad proteins during reparative dentinogenesis. *J Mol Histol.* 2008;39(2):153–60. doi: 10.1007/s10735-007-9148-8
 22. Wang Y, Cox MK, Coricor G, MacDougall M, Serra R. Inactivation of Tgfr2 in Osterix-Cre expressing dental mesenchyme disrupts molar root formation. *Dev Biol.* 2013;382:27–37. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.08.003
 23. Gao Y, Yang G, Weng T, Du J, Wang X, Zhou J, Wang S, Yang X. Disruption of Smad4 in odontoblasts causes multiple keratocystic odontogenic tumors and tooth malformation in mice. *Mol Cell Biol.* 2009;29:5941–51. doi:10.1128/MCB.00706-09
 24. Laphanasupkul P, Feng J, Mantesso A, Takada-Horisawa Y, Vidal M, Koseki H, Wang L, An Z, Miletich I, Sharpe PT. Ring1a/b polycomb proteins regulate the mesenchymal stem cell niche in continuously growing incisors. *Dev. Biol.* 2012;367:140–53. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.04.029
 25. Sanz JL, Rodríguez-Lozano FJ, Llena C, Sauro S, Forner L. Bioactivity of bioceramic materials used in the dentin-pulp complex therapy: a systematic review. *Materials (Basel).* 2019;12(7):1015. doi: 10.3390/ma12071015
 26. Иванов С.Ю., Карасенков Я.Н., Латута Н.В., Джатдаев В.В., Егоров Е.А., Тарасова Е.К., Козлова Э.В., Козлов П.А. Применение наночастиц металлов и их оксидов в стоматологических композитных материалах и конструкциях. Обзор (часть 1). *Клиническая стоматология.* 2022;25(4):159–65. [Ivanov SYu, Karasenkova YaN, Latuta NV, Dzhataev VV, Egorov EA, Tarasova EK, Kozlova EV, Kozlov PA. Application of metal nanoparticles and their oxides in dental composite materials and structures: A review (part I). *Clinical Dentistry.* 2022;25(4):159–65 (In Russ.)). doi: 10.37988/1811-153X_2022_4_159]
 27. Луцкая И.К., Чухрай И.Г., Новак Н.В. Эндодонтия: практическое руководство. М.: Медицинская литература, 2009. 191 с. [Lutskaya IK, Chukhray IG, Novak NV. Endodontics: a practical guide. Moscow, Medicinskaja Literatura, 2009. 191 p. (In Russ.)].
 28. Lambrichts I, Driesen RB, Dillen Y, Gervois P, Ratajczak J, Vanganswinkel T, Wolfs E, Bronckaers A, Hilken P. Dental pulp stem cells: their potential in reinnervation and angiogenesis by using scaffolds. *J Endod.* 2017;43(9S):S12–S16. doi: 10.1016/j.joen.2017.06.001
 29. 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. [Kostiv RE, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture. *Pacific Medical Journal.* 2021;(2):31–6 (In Russ.)). doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36]
 30. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Пузь А.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β2 в костной ткани крыс при установке после перелома титановых имплантатов с биоактивными биорезорбируемыми покрытиями. *Бюлл. 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-β2 in Rat Bone Tissue after Bone Fracture and Placement of Titanium Implants with Bioactive Bioresorbable Coatings. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(11):626–31 (In Russ.)). doi: 10.1007/s10517-017-3684-3]
 31. Liu M, Goldman G, MacDougall M, Chen S. BMP signaling pathway in dentin development and diseases. *Cells.* 2022;11(14):2216. doi: 10.3390/cells11142216
 32. Liang C, Liang Q, Xu X, Liu X, Gao X, Li M, Yang J, Xing X, Huang H, Tang Q, Liao L, Tian W. Bone morphogenetic protein 7 mediates stem cells migration and angiogenesis: therapeutic potential for endogenous pulp regeneration. *Int J Oral Sci.* 2022;14(1):38. doi: 10.1038/s41368-022-00188-y
 33. Zhang Y, Liu J, Zou T, Qi Y, Yi B, Dissanayaka WL, Zhang C. DPSCs treated by TGF-β1 regulate angiogenic sprouting of three-dimensionally co-cultured HUVECs and DPSCs through VEGF-Ang-Tie2 signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):281. doi: 10.1186/s13287-021-02349-y
 34. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *Eur J Oral Sci.* 2001;109(6):422–4. doi: 10.1034/j.1600-0722.2001.00150.x
 35. Galler KM, D'Souza RN. Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. *Regen Med.* 2011;6(1):111–24. doi: 10.2217/rme.10.86
 36. Diana R, Ardhani R, Kristanti Y, Santosa P. Dental pulp stem cells response on the nanotopography of scaffold to regenerate dentin-pulp complex tissue. *Regen Ther.* 2020;15:243–50. doi: 10.1016/j.reth.2020.09.007
 37. Steindorff MM, Lehl H, Winkel A, Stiesch M. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering. *Arch Oral Biol.* 2014;59(2):158–66. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2013.11.005
 38. Панкратьева Э.П., Афанасенко В.А., Кунавина К.А., Гагарина Т.Ю., Шиловская К.А. Инвазивная цервикальная резорбция как осложнение внутрикоронкового отбеливания. *Медицинский алфавит.* 2022;(7):69–73. [Pankratieva EP, Afanasenko VA, Kunavina KA, Gagarina TYu, Shilovskaya KA. Invasive cervical resorption as a complication of intracoronary bleaching. *Medical Alphabet.* 2022;(7):69–73 (In Russ.)). doi: 10.33667/2078-5631-2022-7-69-73]
 39. Едранов С.С., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Остеогенный и регенераторный потенциал свободного десневого трансплантата. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2021;171(3):391–6. [Edranov SS, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Osteogenic and regenerative potential of the free gingival graft. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(3):391–6 (In Russ.)). doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-391-396]

УДК 616.748.11-002.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-17-23



Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения

А.А. Шумейко¹, И.М. Батыршин^{1,2}, А.Е. Демко^{1,2}, Д.С. Склизков¹, Ю.С. Остроумова¹, Д.В. Фомин¹¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы является часто пропускаемой и поздно диагностируемой патологией, с которой могут столкнуться специалисты разных профилей. В зависимости от этиологии и патогенеза илиопсоас-абсцесс может быть первичным, если инфекционный процесс изначально развивается в подвздошно-поясничной мышце, либо вторичным, если инфекция распространяется из другого воспалительного очага. Заболевание часто имеет неспецифические клинические проявления, а при вторичных абсцессах может маскироваться симптомами основного заболевания. Наиболее информативными методами диагностики являются компьютерная и магнитно-резонансная томография. В случае раннего выявления и адекватного лечения прогноз, как правило, благоприятный. Несвоевременно начатое лечение может привести к таким серьезным осложнениям как гнойные затеки на соседние области, тяжелый сепсис, септический шок, стойкие функциональные нарушения. Без лечения летальность достигает 100%. До настоящего времени отсутствуют единые подходы к ведению пациентов с абсцессом подвздошно-поясничной мышцы.

Ключевые слова: абсцесс подвздошно-поясничной мышцы, илиопсоас-абсцесс, псоас-абсцесс, илиопсоит

Поступила в редакцию: 12.04.23. Получена после доработки: 18.04.23, 25.04.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Шумейко А.А., Батыршин И.М., Демко А.Е., Склизков Д.С., Остроумова Ю.С., Фомин Д.В. Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-17-23

Для корреспонденции: Шумейко Анна Анатольевна – врач-хирург 11-го хирургического отделения Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литер А); ORCID: 0009-0007-3911-9366; тел.: +7 (904) 554-42-10; e-mail: stolbova_aa@mail.ru

Iliopsoas abscess: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment (literature review)

А.А. Shumeyko¹, I.M. Bатыrshin^{1,2}, A.E. Demko^{1,2}, D.S. Sklizkov¹, J.S. Ostroumova¹, D.V. Fomin¹¹ St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russia; ² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Iliopsoas abscess comprises a frequently missed and late-diagnosed pathology that can be encountered by specialists of various profiles. Depending on the etiology and pathogenesis, iliopsoas abscess can be primary, if the infectious process initially develops in the iliopsoas muscle, or secondary, if the infection spreads from another inflammatory focus. The disease often has non-specific clinical manifestations and, in secondary abscesses, may be masked by symptoms of the underlying disease. The most informative diagnostic methods include CT scanning and magnetic resonance imaging. In the case of early detection and adequate treatment, the prognosis is generally good. Untimely treatment can lead to such serious complications as purulent leakage into neighboring areas, severe sepsis, septic shock, and persistent functional disorders. Without treatment, the mortality rate reaches 100%. To date, no uniform approaches to the management of patients with iliopsoas abscess has been developed.

Keywords: iliopsoas abscess, psoas abscess, iliopsoitis

Received 12 April 2023; Revised 18, 25 April 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Shumeyko A.A., Bатыrshin I.M., Demko A.E., Sklizkov D.S., Ostroumova J.S., Fomin D.V. Iliopsoas abscess: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment (literature review). *Pacific Medical Journal*. 2024;1:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-17-23

Corresponding author: Anna A. Shumeyko, surgeon of the 11th surgical department of St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze (3 Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192242, Russia); ORCID: 0009-0007-3911-9366; tel.: +7 (904) 554-42-10; e-mail: stolbova_aa@mail.ru

Термин «псоит» впервые упоминает *Guillaume Mauquet de la Motte* в 1742 г. [1]. Абсцесс поясничной мышцы как самостоятельное заболевание был впервые описан *Herman Mynter* в 1881 г. на лекции для *the Buffalo Medical*

Club. Несмотря на то что заболевание известно давно, в большинстве исследований все еще сообщается о поздней диагностике и высоком уровне госпитальной летальности при илиопсоас-абсцессах.

За последние десятилетия значительно улучшились доступность и качество методов визуализации, а вслед за этим отмечен рост частоты выявления этого заболевания, и число публикаций по данной теме растет. Но большинство работ носит ретроспективный характер, где, как правило, представлена небольшая выборка пациентов, затрудняющая получение точных статистических данных, либо описываются единичные наблюдения. Поэтому в настоящее время не разработано единых клинических рекомендаций по выбору метода лечения и ведению пациентов с илиопсоас-абсцессами.

Определение и классификация

Илиопсоитом называют любое воспалительное заболевание, которое возникает и развивается в толще подвздошно-поясничной мышцы или ее фасциальном влагалище [1].

По патоморфологическим характеристикам выделяют следующие формы бактериального илиопсоита, которые в зависимости от этиологических и патогенетических факторов могут быть как стадиями одного заболевания, так и различными его вариантами: *серозный, гнойный и гнойно-некротический илиопсоит* [1, 2].

Серозный илиопсоит характеризуется серозным пропитыванием, мелкоклеточной инфильтрацией и сосудистым полнокровием интерстициальной ткани, белковым и жировым перерождением мышечных волокон. Лечение, как правило, консервативное, и на фоне своевременной терапии заканчивается полным восстановлением функции подвздошно-поясничной мышцы.

Гнойный илиопсоит – самая часто диагностируемая форма заболевания, характеризующаяся скоплением гноя в толще мышцы, которое может иметь как небольшой размер, так и занимать значительный объем. Проявляется более тяжелым и длительным течением, часто может осложняться сепсисом и гнойными затеками, обычно требует хирургического лечения.

Гнойно-некротический илиопсоит (ранее называли септическая флегмона подвздошно-поясничной мышцы [2]) – наиболее тяжелая форма заболевания, характеризующаяся некрозом и бурым гнойно-геморрагическим пропитыванием мышечной ткани. Встречается редко, как правило, имеет молниеносное течение и неблагоприятный прогноз.

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы (илиопсоас-абсцесс, ИПА) представляет собой скопление гноя в пределах фасции подвздошно-поясничной мышцы [3, 4].

В зависимости от наличия или отсутствия основного заболевания, илиопсоас-абсцесс может быть классифицирован как *первичный* или *вторичный* [1, 4, 5].

Первичный ИПА связывают с гематогенным или лимфогенным распространением возбудителя, при этом очевидный первичный источник инфекции не всегда может быть выявлен.

Вторичный ИПА обусловлен контактным распространением инфекции из соседнего инфекционно-воспалительного очага.

На практике эти две формы иногда бывает трудно разграничить, поскольку инфекция может распространяться как на мышцу, так и из подвздошно-поясничного отдела на близлежащие структуры.

Эпидемиология

Современные эпидемиологические исследования подвздошно-поясничных абсцессов ограничены.

В Японии в период с 2010 по 2012 г. проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование, согласно которому оценочная заболеваемость ИПА среди взрослого населения составляет 1,21/100 000 населения в год, при этом септический шок был зарегистрирован у 18% пациентов, а госпитальная летальность составила 12% [6].

Рост выявляемости ИПА отмечают исследователи из США. Частота заболевания увеличилась с 0,5/10 000 госпитализаций (1993–2004 гг.) до 6,5/10 000 госпитализаций (2005–2007 гг.) [7].

Примерно такую же тенденцию можно проследить и в России. Согласно исследованию, проведенному с 1991 по 2010 г., на острый илиопсоит приходилось 1/10 000 хирургических больных [8] и 0,11% среди больных с хирургической инфекцией [9]. А в исследовании за 2010–2019 гг. ИПА выявляется у 6/10 000 больных хирургического профиля [10].

Увеличение частоты ИПА связывают как с улучшением методов диагностики, так и с увеличением числа пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, иммуносупрессивными состояниями, а также с общим старением населения [6].

Илиопсоас-абсцесс может выявляться в любом возрасте. Убедительных гендерных различий не выявлено.

В настоящее время летальность при ИПА составляет в среднем 12–15% [6, 11–16]. В группе взрослых пациентов летальность выше при первичных ИПА (25–27,3% и 4,5–7% при первичных и вторичных ИПА соответственно), что, возможно, обусловлено частым сочетанием первичных ИПА у взрослых с тяжелыми фоновыми заболеваниями [6, 11]. В группе пациентов с вторичными илиопсоитами более высокая летальность отмечается в случаях, когда первичным источником инфекции являются гнойные заболевания почек и сердечно-сосудистой системы, 39 и 40% соответственно [17, 18].

Этиология и патогенез

При формировании первичного псоас-абсцесса допускается гематогенное или лимфогенное распространение возбудителя из отдаленных очагов инфекции. В отечественной литературе первичный ИПА традиционно рассматривают как аденофлегмону [1–3], ссылаясь при этом на труды В.Ф. Войно-Ясенецкого, который, в свою очередь, указывает на непосредственное расположение на подвздошной фасции большой группы лимфатических узлов. В большинстве зарубежных исследований указывается на преимущественно гематогенное распространение инфекции в мышцу.

Учитывая богатое кровоснабжение, мышечная ткань достаточно устойчива к развитию инфекции, поэтому для возникновения первичного илиопсоита необходимо сочетание следующих факторов: бактериемии, повреждения мышечной ткани (ишемического или травматического генеза), а также наличие неблагоприятного преморбидного фона.

Любой скрытый очаг инфекции в организме может способствовать транзиторной или постоянной бактериемии, но бактериемия без сопутствующего повреждения мышц вряд ли приведет к миозиту, что подтверждается экспериментальными данными: после внутривенного введения сублетальной дозы *S. aureus* собакам, гематогенные абсцессы выявлялись в любых областях, кроме мышц, а после травмирования мышцы, например, электротоком, и введения *S. aureus*, развивался стафилококковый миозит [19].

Важными факторами риска первичного ИПА являются иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ, лечение иммуносупрессантами, длительный прием глюкокортикостероидов, а также сахарный диабет, внутривенная наркомания, алкоголизм, хроническая почечная недостаточность, корригируемая гемодиализом [4, 20]. Факторы риска можно выявить в 50–70% случаев [21, 22].

Документально подтвержденными причинами вторичного ИПА являются [5, 11–14, 16, 20, 22–24]:

- заболевания желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в особенности болезнь Крона, аппендицит, дивертикулит, колоректальный рак), гораздо реже панкреатит;
- инфекции опорно-двигательного аппарата (спондилодисцит, параспинальный абсцесс, инфекционный сакроилеит, остеомиелит крыла подвздошной кости, гнойный коксит, парапротезные инфекции после протезирования тазобедренного сустава);
- инфекции мочевыводящих путей и их осложнения (пиелонефрит, в особенности обструктивный; паранефрит);
- сердечно-сосудистая система (инфекционный эндокардит, микотическая аневризма аорты, инфицированный эндотрансплантат аорты);
- ятрогенные осложнения (например, после операции на сосудах, катетеризации артерий, хирургии позвоночника, вмешательствах на мочевыводящих путях, выполнения блокады бедренного нерва).

В более ранних исследованиях [20, 25] ведущей причиной вторичных ИПА в европейских странах и США были заболевания желудочно-кишечного тракта. В более поздних исследованиях, проведенных в Европе, США, Японии, Китае, Латинской Америке, ведущую роль в этиологии вторичных ИПА играет скелетная инфекция, от 38 до 68% приходится на спондилодисцит [6–7, 11–12, 14, 21–23].

Микробиологический спектр

В этиологии илиопсоас-абсцессов могут присутствовать как условно-патогенная, так и специфическая флора.

Наиболее значимыми микроорганизмами при ИПА являются *S. aureus*, на долю которого приходится

от четверти до половины всех случаев, затем следует *E. coli*, на которую приходится также до четверти случаев, затем *Bacteroides spp.*, и четвертым по значимости микроорганизмом является *M. tuberculosis*, особенно в эндемичных районах [21].

Различные возбудители связаны с различными первичными инфекционными очагами. Грамположительная флора встречается преимущественно при первичных ИПА и вторичных ИПА, связанных со скелетной инфекцией. По некоторым исследованиям, на долю *S. aureus* приходится более 90% первичных ИПА и около 70% вторичных ИПА, связанных с первичным очагом в костях, в первую очередь со спондилитом [22], а также более половины случаев выделения возбудителя из крови [11, 21]. При этом стафилококковая инфекция чаще сопровождается септическим шоком, а при спондилодисците сочетается с эпидуральным абсцессом [6]. Доля метициллинрезистентного золотистого стафилококка обычно составляет 11–12% [6, 23].

Другим часто встречающимся микроорганизмом при первичных ИПА является *Streptococcus viridans*, а также другие грамположительные кокки.

Грамотрицательная флора характерна для илиопсоитов, ассоциированных с инфекцией мочевыводящих путей и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при этом более трети случаев вызваны полимикробной флорой, а наиболее распространенным возбудителем является *E. coli* [21].

Большинство изолятов видов *Bacteroides* и *Enterococcus faecalis* были получены у пациентов с вторичными абсцессами, происходящими из толстой кишки.

Клиническая картина

Клиническая картина илиопсоас-абсцессов описывается классической триадой симптомов: 1) лихорадка и другие неспецифические проявления инфекционного заболевания; 2) болевой синдром; 3) нарушение функции подвздошно-поясничной мышцы (хромота или сгибательная контрактура бедра).

Частота встречаемости каждого из симптомов разнится в исследованиях. Лихорадка отмечалась в 11–75% подтвержденных случаев [21–24]. Чаще встречается постоянный тип температурной кривой, при этом лихорадка при ИПА реже сопровождается ознобом [25]. Другими неспецифическими симптомами илиопсоита могут быть общее недомогание, анорексия, потеря веса, астения.

Болевой синдром является наиболее частой жалобой (> 90%), с которой пациент и обращается к врачу [21–22, 24–25]. Как правило, боль локализуется в подвздошной, поясничной областях, в паху или в бедре на пораженной стороне, усиливается постепенно и носит постоянный характер.

В связи с болью пациент щадит пораженную сторону при ходьбе. Хромота характеризуется укороченной фазой стойки и повышенной фазой размаха ноги, туловище наклонено вперед и в больную сторону. Из-за спазма мышцы наступает прогрессирующая сгибательная контрактура бедра: бедро согнуто в тазобедренном

суставе и ротировано кнаружи, пассивное разгибание бедра усиливает боль, при этом все остальные движения в тазобедренном суставе будут сохранены, в отличие от поражений самого тазобедренного сустава [1].

Также при пальпации можно выявить следующие болевые точки: 1) кнутри от передней верхней ости; 2) в поясничной области выше задней верхней ости; 3) в области малого вертела [2, 25].

Полная триада симптомов встречается менее чем в 30% случаев [4, 22–23]. У большинства пациентов симптомы неспецифические [24]. При вторичных ИПА также будут выявляться клинические проявления основного заболевания.

Диагностика

Диагностическое обследование при подозрении на илиопсоас-абсцесс включает следующие направления: 1) лабораторные исследования для выявления синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции; 2) методы визуализации абсцесса; 3) микробиологические исследования для установления возбудителя инфекции и определения чувствительности к антибиотикам; 4) исследования с целью поиска возможных первичных очагов инфекции.

Лабораторные исследования подтверждают наличие острого инфекционного процесса и могут быть использованы для мониторинга реакции на терапию. Рутинные лабораторные тесты при псоас-абсцессах выявляют лейкоцитоз, легкую или умеренную анемию, повышение СОЭ, СРБ, у пациентов с сепсисом повышение прокальцитонина, также возможно повышение креатинкиназы.

Желательно получить посевы крови и, если это возможно, гнойные/аспирационные культуры перед началом эмпирической антибиотикотерапии. Окончательный микробиологический диагноз может быть поставлен у 60–75% пациентов [6, 21]. Около 40% пациентов имеют положительный посев крови, чаще при первичных абсцессах и ИПА скелетного происхождения [11, 20, 23].

Для подтверждения клинической картины необходима визуализация абсцесса подвздошно-поясничной мышцы. В качестве методов визуализации используются ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). В общем случае выявляется асимметричное увеличение мышцы. Абсцесс визуализируется как образование, отличающееся по структуре от мышечной ткани, и имеющее округлую или вытянутую по ходу мышечных волокон форму. Часто (до 33% случаев) встречаются многокамерные абсцессы. Выраженность и толщина капсулы зависит от степени развития грануляций в стенке и длительности процесса. Утолщение капсулы и кальцификация более характерны для абсцессов туберкулезной этиологии [26–27].

Чувствительность УЗИ при диагностике ИПА составляет 40–60%, поэтому отрицательная ультразвуковая визуализация не исключает псоас-абсцесс. К недостаткам метода относится ограничение визуализации из-за наличия «слепых» зон, перекрытых костями или кишечным

газом, что обусловлено анатомически глубоким расположением подвздошно-поясничной мышцы. УЗИ используется как скрининговое исследование, в качестве метода визуализации первой линии для оценки внутрибрюшной инфекции, у пациентов с установленным диагнозом ИПА для оценки возможности перкутанной пункции и/или дренирования под ультразвуковым наведением, как альтернатива МРТ у пациентов с противопоказанием к компьютерной томографии (КТ).

Методом выбора в диагностике ИПА является КТ с внутривенным контрастированием. Чувствительность КТ составляет 80–100%, специфичность 77% и точность 88% [23].

Показаниями к МРТ являются подозрение на псоас-абсцесс у пациента с противопоказаниями к КТ, например, беременность, подозрение на патологию позвоночника и оценка болей в спине, также возможно использование магнитно-резонансной энтерографии, если подозревается, что болезнь Крона является основной этиологией.

Лечение

Лечение абсцессов подвздошно-поясничной мышцы проводится по следующим направлениям: 1) антибактериальная терапия; 2) хирургическая санация абсцесса, которая может быть осуществлена путем чрескожного пункционного дренирования под УЗИ или КТ-наведением, либо путем открытого хирургического вмешательства с использованием люмботомического или внебрюшинного косого доступа по Пирогову; 3) лечение основного заболевания при вторичных ИПА; 4) терапия сепсиса, коррекция органной дисфункции.

Антибактериальная терапия (АБТ) применяется во всех вариантах лечения. Эмпирическая АБТ должна покрывать *S. aureus*, в первую очередь при первичных абсцессах и абсцессах, связанных со спондилитом, а также *E. coli*, как наиболее частых возбудителей. В случае ИПА, вторичных по отношению к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, применяются антибиотики широкого спектра действия, покрывающие аэробную и анаэробную кишечную флору. После получения результатов посевов антибактериальная терапия корректируется в зависимости от полученных результатов.

В выборе метода лечения играют роль размер, локализация и причина абсцесса.

В Японии проведено исследование, в котором первоначальное лечение заключалось в консервативной тактике и назначении только антибактериальной терапии без дренирования [28]. При сравнении групп успешной консервативной терапии и тех, кому потребовалось дренирование или наступил неблагоприятный исход, исследователи пришли к выводу, что консервативно можно лечить абсцессы с максимальным поперечным размером не более 2,3 см, а продольным – до 5 см. Гемодиализ, нарушение иммунитета, остеомиелит позвонков шейного и грудного отделов позвоночника, инфекции опорно-двигательного

аппарата являются факторами риска неэффективности консервативного лечения [28]. Были сообщения и об успешном консервативном лечении абсцессов до 6 см, но выборка была незначительной [5].

Не существует единых рекомендаций по эмпирической АБТ псоас-абсцессов [4]. Предлагаются следующие схемы лечения:

- бета-лактамы с ингибитором бета-лактамазы (ампициллин-сульбактам, пиперацillin-тазобактам);
- сочетание бета-лактама с метронидазолом или клиндамицином;
- сочетание бета-лактама с аминогликозидом (гентамицин) или фторхинолоном (ципрофлоксацин);
- комбинированная терапия метронидазолом в сочетании с цефалоспорином третьего поколения (например, цефтриаксон) или фторхинолоном (например, левофлоксацин);
- комбинация клиндамицина, амикацина;
- монотерапия азтреонамом.

Продолжительность лечения антибиотиками должна решаться для каждого случая индивидуально. Некоторые авторы предлагают отмену антибиотиков через 2–3 недели после дренирования или после последнего дня лихорадки [29]. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составляет 4–6 недель, а при абсцессах туберкулезной этиологии 6–12 месяцев [30].

При небольших абсцессах (менее 5 см), возможно выполнение чрескожной игольной аспирации содержимого абсцесса без дренирования, при этом выполняют посев содержимого с определением чувствительности к антибиотикам [31].

В настоящее время в большинстве зарубежных исследований первой линией лечения ИПА является сочетание антибактериальной терапии с малоинвазивным чрескожным дренированием под визуальным контролем (УЗИ или КТ). Общим условием для проведения малоинвазивного дренирования абсцессов любых локализаций являются: анатомическая доступность жидкостного образования, количество тромбоцитов $> 50\,000/\text{мм}^3$, МНО $\leq 1,5$.

Используются как метод Сельдингера, так и троакарная методика, устанавливается дренаж 12F или 14F. При псоас-абсцессах, локализующихся паравerteбрально, используют заднелатеральный доступ через паравerteбральные мышцы при положении пациента лежа на боку. При абсцессах в нижней части большой поясничной мышцы и в подвздошной мышце используют переднелатеральный доступ у передней верхней ости крыла подвздошной кости и положение пациента лежа на спине [23, 32–33]. Для контроля правильности и полноты дренирования, герметичности полости, рекомендуется сразу проводить контрольную фистулографию с разведением контраста 1:9. Катетер ежедневно промывается физиологическим раствором до чистых промывных вод. Контрольное КТ-исследование проводится на 4–7-е сутки [32].

Наиболее частыми осложнениями дренирования были дислокация или выпадение катетера, а также обструкция густым гноем, в большинстве случаев они разрешались повторным дренированием [33, 34].

Малоинвазивное лечение псоас-абсцессов имеет свои ограничения:

- множественные абсцессы и абсцессы сложной конфигурации, с вероятными внутренними перегородками (предпочтительно дренировать открытым способом);
- абсцесс анатомически не доступен для чрескожного дренажа;
- густой гной, вызывающий постоянную закупорку катетера;
- первичный источник инфекции требует хирургического лечения.

Перечисленные ситуации являются показанием к открытому хирургическому дренированию.

Вопрос о предпочтении малоинвазивных методов открытому вмешательству остается спорным, так как частота рецидивов велика (до 37,5%) [15]. Малоинвазивное вмешательство остается актуальным для пациентов в тяжелом состоянии с целью улучшения текущего состояния, как подготовка к хирургическому вмешательству [15].

Российские авторы предпочитают метод открытой хирургии под общей анестезией. Возможны внебрюшинный доступ по Кромпнтону – Пирогову, люботомический доступ, при низко расположенных абсцессах доступ на бедре. К преимуществам открытого доступа относят возможность полной ревизии полости абсцесса и одномоментной санации инфицированной ткани, лучший отток гноя по более толстому дренажу, при необходимости, лечение интраабдоминального или забрюшинного первичного очага инфекции [1, 2, 8–10, 35]. Успешность такого лечения составляет 96,6% [8].

В зарубежных исследованиях открытые вмешательства применяют у пациентов с нестабильностью позвоночника, прогрессирующей костной деструкцией, значительной кифотической деформацией позвоночника или эпидуральным абсцессом с тяжелым неврологическим дефицитом [33]. При лечении больных, у которых илиопсоас-абсцесс обусловлен заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наиболее эффективным является резекция пораженной кишки в сочетании с дренированием абсцесса [24]. Широкий хирургический доступ рекомендуется при фульминантном течении ИПА, и в некоторых случаях при ИПА, связанных с заболеваниями мочевыводящей системы. Это позволяет выполнить не только дренирование, но и устранение первичного источника инфекции, при этом летальность в этой группе больных высока [17].

Длительность стояния дренажа также является предметом дискуссий. Одни авторы предпочитают оставлять дренаж до полного разрешения полости абсцесса по КТ и полного прекращения мутного отделяемого по дренажу, при этом допускается выписка больных на амбулаторное лечение с дренажом [32, 36]. Другие критерием для удаления дренажа считают количество

отделяемого по дренажу менее 10 мл в сутки в течение 2 последовательных дней. Также необходимым условием является клиническое улучшение, снижение маркеров воспаления по лабораторным данным и положительная динамика по КТ или УЗИ [31, 33].

Последнее время в литературе появляются сообщения о возможности эндовидеохирургического дренирования ИПА, которое может стать альтернативой открытому хирургическому доступу, сочетая преимущества последнего с меньшей травматичностью. Однако описаны лишь единичные случаи успешного применения этой методики. Дренирование может быть выполнено как лапароскопически, так и ретроперитонеоскопически.

Применение лапароскопической методики целесообразно при наличии первичного заболевания в брюшной полости, особенно в тех случаях, когда хирургическое лечение источника ИПА может быть выполнено лапароскопически [37–40].

Ретроперитонеоскопический доступ осуществляется в положении пациента на боку. Обычно используется открытая техника создания ретроперитонеума с предварительным введением баллона в забрюшинное пространство для создания рабочего пространства [41–42]. Этот доступ имеет ряд ограничений, связанных с возможной облитерацией забрюшинного пространства на фоне воспалительного процесса или предшествующих операций. Поле зрения и рабочее пространство ограничены, затруднена анатомическая ориентация, особенно в условиях воспаленных тканей. Точную локализацию абсцесса визуально бывает трудно определить.

Для интраоперационного выявления небольших абсцессов было предложено использование УЗИ с помощью гибкого лапароскопического ультразвукового зонда [43].

Seretis и соавт. описывают возможность использования гибкого эндоскопа (типа цистоскопа) для лечения многокамерного илиопсоас-абсцесса, что позволяет проводить ревизию полостей абсцесса, способствует более тщательной их санации и обладает потенциальной пользой для выявления связей с первичным источником [44].

Небольшое число публикаций по эндовидеохирургической технике не позволяет провести сравнение с другими методами лечения ИПА.

Таким образом, отсутствие единых подходов к ведению пациентов с абсцессом подвздошно-поясничной мышцы, требует дальнейшего изучения проблемы хирургического лечения данной патологии, для определения показаний и противопоказаний к использованию различных методов дренирования, и выбора оптимального в каждом индивидуальном случае.

Выводы

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы является относительно редкой патологией. Проспективные рандомизированные исследования по данной теме отсутствуют. Тактика лечения таких больных, как правило, выбирается индивидуально в каждом конкретном

случае, основываясь на накопленном мировом опыте, изложенном выше, и технических возможностях медицинского учреждения. Перспективными направлениями лечения являются малотравматичные вмешательства, эффективность которых при илиопсоитах требует дальнейшего изучения.

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:

Сбор и обработка материала – ААШ, ИМБ, ДСС, ЮСО, ДВФ

Написание текста – ААШ

Редактирование – АЕД, ИМБ

Окончательное утверждение для публикации рукописи – АЕД

Литература / References

1. Шпизель Р.С., Яремчук А.Я. Острые воспалительные заболевания клетчатки забрюшинного пространства. Киев: «Здоров'я»; 1985: 84–8. [Shpizel' RS, Jaremchuk AJa. *Acute inflammatory diseases of the retroperitoneal tissue*. Kiev: Zdorov'ja; 1985: 84–8 (In Russ.).]
2. Войно-Ясенецкий В.Ф. (Архиепископ Лука). Очерки гнойной хирургии. М.- СПб: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект»; 2000:409–25. [Voyno-Jasensky VF (the Archbishop Luka). *Essays on Purulent Surgery*. M. – SPb: ZAO Izdatel'stvo BINOM, Nevskij dialekt; 2000:409–25 (In Russ.).]
3. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007:513–4. [Gostishhev VK. *Infections in surgery: A guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media; 2007:513–4 (In Russ.).]
4. Mallick IH, Thoufeeq MH, Rajendran TP. Iliopsoas abscesses. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(946):459–62. doi: 10.1136/pgmj.2003.017665
5. Shields D, Robinson P, Crowley TP. Iliopsoas abscess – a review and update on the literature. *International journal of surgery (London, England)*. 2012;10(9):466–9. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.08.016
6. Sato T, Kudo D, Kushimoto S. Epidemiological features and outcomes of patients with psoas abscess: A retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery (Lond)*. 2021;62:114–8. doi: 10.1016/j.amsu.2021.01.040
7. Alonso CD, Barclay S, Tao X, Auwaerter PG. Increasing incidence of iliopsoas abscesses with MRSA as a predominant pathogen. *The Journal of infection*. 2011;63(1):1–7. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.008
8. Токарев М.В. Острый илиопсоит. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(5):12–7. [Tokarev MV. Acute iliopsoitis. *Perm Medical Journal*. 2011;28(5):12–7 (In Russ.).]
9. Соловьев А.А., Петрушин В.В., Гайдук В.П., Зотов И.В., Пчелкин В.А., Синяков В.Ф. Случаи гнойных илиопсоитов у военнослужащих. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2008;167(1):100–4. [Solov'ev AA, Petrushin VV, Gajduk VP, Zotov IV, Pchelkin VA, Sinjakov VF. Cases of purulent iliopsoitis in military personnel. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2008;167(1):100–4 (In Russ.).]
10. Савельев В.В., Винокуров М.М. Опыт лечения острого илиопсоита в условиях ургентной многопрофильной хирургической клиники. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;4:65–70. [Saveliev VV, Vinokurov MM. Experience of treatment acute iliopsoitis in the conditions of urgent multi-profile surgical hospital. *Far East Medical Journal*. 2019;4:65–70 (In Russ.).] doi: 10.35177/1994-5191-2019-4-65-70
11. Asai N, Ohkuni Y, Yamazaki I, Kawamura Y, Kaneko N, Aoshima M. Clinical manifestations and prognostic factor of iliopsoas abscess. *Journal of global infectious diseases*. 2013;5(3):98–103. doi: 10.4103/0974-777X.116869

12. Fernández-Ruiz M, Estébanez-Muñoz M, López-Medrano F, Aguado JM. Absceso del músculo iliopsoas: tratamiento y evolución en una serie de 35 pacientes. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(6): 307–11. [Fernandez-Ruiz M., Estebanez-Munoz M., Lopez-Medrano F., Aguado J.M. Iliopsoas abscess: therapeutic approach and outcome in a series of 35 patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(6):307–11 (In Spanish)]. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.016
13. Wong OF, Ho PL, Lam SK. Retrospective review of clinical presentations, microbiology, and outcomes of patients with psoas abscess. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2013;19(5):416–23. doi: 10.12809/hkmj133793
14. Nakamura T, Morimoto T, Katsube K, Yamamori Y, Mashino J, Kikuchi K. Clinical characteristics of pyogenic spondylitis and psoas abscess at a tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2018;13(1):302. doi: 10.1186/s13018-018-1005-9
15. Baier PK, Arampatzis G, Imdahl A, Hopt UT. The iliopsoas abscess: aetiology, therapy, and outcome. *Langenbeck's archives of surgery*. 2006;391(4):411–7. doi: 10.1007/s00423-006-0052-6
16. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Wie SH, Kim YR. Etiology and outcome of iliopsoas muscle abscess in Korea; changes over a decade. *International journal of surgery (London, England)*. 2013;11(10):1056–9.
17. Huang JJ, Ruaan MK, Lan RR, Wang MC. Acute pyogenic iliopsoas abscess in Taiwan: clinical features, diagnosis, treatments and outcome. *The Journal of infection*. 2000;40(3):248–55. doi: 10.1053/jinf.2000.0643
18. Hu SY, Hsieh MS, Chang YT, Huang CC, Tsai CA, Tsai CL, Hsu CY, Shen CH, Chang YZ. (2019). Clinical features, management, and outcome of iliopsoas abscess associated with cardiovascular disorders: a hospital-based observational case series study. *BMC musculoskeletal disorders*, 2019;20(1):474. doi: 10.1186/s12891-019-2798-3
19. Levin MJ, Gardner P, Waldvogel FA. An unusual infection due to staphylococcus aureus. *The New England journal of medicine*. 1971;284(4):196–8. doi: 10.1056/NEJM197101282840407
20. Ricci MA, Rose FB, Meyer KK. Pyogenic psoas abscess: worldwide variations in etiology. *World journal of surgery*. 1986;10(5):834–43. doi: 10.1007/BF01655254
21. López VN, Ramos JM, Meseguer V, Pérez Arellano JL, Serrano R, Ordóñez M, Peralta G, Boix V, Pardo J, Conde A, Salgado F, Gutiérrez F, & GTI-SEMI Group. Microbiology and outcome of iliopsoas abscess in 124 patients. *Medicine*. 2009;88(2):120–30. doi: 10.1097/MD.0b013e31819d2748
22. Ouellette L, Hamati M, Flannigan M, Singh M, Bush C, Jones J. Epidemiology of and risk factors for iliopsoas abscess in a large community-based study. *The American journal of emergency medicine*. 2019;37(1):158–9. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.021
23. Dietrich A, Vaccarezza H, Vaccaro CA. Iliopsoas abscess: presentation, management, and outcomes. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2013;23(1):45–8. doi: 10.1097/SLE.0b013e31826e0ac9
24. Tabrizian P, Nguyen SQ, Greenstein A, Rajhbeharrysingh U, Divino CM. Management and treatment of iliopsoas abscess. *Archives of surgery*. 2009;144(10):946–9. doi: 10.1001/archsurg.2009.144
25. Давидов М.И., Субботин В.М., Токарев М.В. Новые симптомы и методы диагностики гнойного илиопсоита. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;24–8. [Davidov M.I., Subbotin V.M., Tokarev M.V. Newly identified symptoms and novel diagnostic methods of suppurative iliopsoitis. *Bashkortostan Medical Journal*. 2011:24–8 (In Russ.)].
26. Овчинникова Е.А., Доценко И.А., Мелях С.Ф. Псоас-абсцесс: принципы и возможности ультразвуковой визуализации (обзор литературы). *Фтизиатрия и пульмонология*. 2012;1(4):28–37. [Ovchinnikova EA, Dotsenko IA, Melyakh SF. Psoas-abscess: principles and possibilities of ultrasound visualization (publications review). *Phthisiology and Pulmonology*. 2012;1(4):28–37 (In Russ.)].
27. Al-Sadhan NA, Liebmann O, Dwyer KH. Point-of-care Ultrasound Identification of Iliopsoas Abscess in Emergency Department: A Case Report. Clinical practice and cases in emergency medicine. 2020;4(3):404–6. doi: 10.5811/cpcem.2020.5.45255
28. Shoji H, Ohashi M, Yajiri Y, Minato K, Yahata M, Wakasugi M, Sawakami K, Watanabe K. Indication for drainage for a hematogenous iliopsoas abscess: Analysis of patients initially treated without drainage. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2021;26(6):1130–4. doi: 10.1016/j.jos.2020.10.023
29. Van den Berge M, de Marie S, Kuipers T, Jansz AR, Bravenboer B. Psoas abscess: report of a series and review of the literature. *The Netherlands journal of medicine*. 2005;63(10): 413–6.
30. Engel JL, Satpathy J. Iliopsoas Abscess. *Musculoskeletal Infections*. Springer, Cham; 2020: 193–200. doi: 10.1007/978-3-030-41150-3_18
31. Gupta S, Suri S, Gulati M, Singh P. (1997). Ilio-psoas abscesses: percutaneous drainage under image guidance. *Clinical radiology*. 1997;52(9):704–7. doi: 10.1016/s0009-9260(97)80036-0
32. Staatz G, Adam GB, Keulers P, Vorwerk D, Günther RW. Spondylodiskitic abscesses: CT-guided percutaneous catheter drainage. *Radiology*. 1998;208(2):363–7. doi: 10.1148/radiology.208.2.9680560
33. Dinç H, Ahmetoğlu A, Baykal S, Sari A, Sayil O, Gümele HR. Image-guided percutaneous drainage of tuberculous iliopsoas and spondylodiskitic abscesses: midterm results. *Radiology*. 2002;225(2):353–8. doi: 10.1148/radiol.2252011443
34. Cantasdemir M, Kara B, Cebi D, Selcuk ND, Numan F. (2003). Computed tomography-guided percutaneous catheter drainage of primary and secondary iliopsoas abscesses. *Clinical radiology*. 2003;58(10):811–5. doi: 10.1016/s0009-9260(03)00274-5
35. Гостищев В.К. *Оперативная гнойная хирургия. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1996:212–3. [Gostishhev VK. *Operative purulent surgery: A guide for doctors*. M.: Meditsina; 1996:212–3 (In Russ.)].
36. Mueller PR, Ferrucci JT, Wittenberg J, Simeone JF, Butch RJ. (1984). *Iliopsoas abscess: treatment by CT-guided percutaneous catheter drainage*. *AJR. American journal of roentgenology*. 1984;142(2):359–62. doi: 10.2214/ajr.142.2.359
37. Hong CH, Hong YC, Bae SH, Son MW, Won SH, Ryu A, Kim CH, Chang HJ, Kim WJ. Laparoscopic drainage as a minimally invasive treatment for a psoas abscess: A single-center case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19640. doi: 10.1097/MD.00000000000019640
38. Choi SB, Han HJ, Kim WB, Song TJ, Choi SY. A case of a recurrent iliopsoas abscess masking a complicated appendicitis successfully treated by a laparoscopic approach. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2010;20(2):e69–e72. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181d69695
39. Otowa Y, Sumi Y, Kanaji S, Kanemitsu K., Yamashita K., Imanishi T, Nakamura T., Suzuki S., Tanaka K., Kakeji Y. Appendicitis with psoas abscess successfully treated by laparoscopic surgery. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(25):8317–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8317
40. Bandyopadhyay D, Sagar PM, Mirnezami A, Lengyel J, Morrison C, Gatt M. Laparoscopic resection for recurrent Crohn's disease: safety, feasibility and short-term outcomes. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(2):161–5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02100.x
41. Zhang X, Zhang Z, Zhang Y, et al. Minimally invasive retroperitoneoscopic surgery for psoas abscess with thoracolumbar tuberculosis. *Surgical endoscopy*. 2015;29(8):2451–5. doi: 10.1007/s00464-014-3913-z
42. Büyükbekci O, Seçkiner I, Karşı B, Karakurum G, Başkonuş I, Bilge O, Kacira BK. Retroperitoneoscopic drainage of complicated psoas abscesses in patients with tuberculous lumbar spondylitis. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2012;21(3):470–3. doi: 10.1007/s00586-011-2049-2
43. Kodama K, Takase Y, Motoi I, Mizuno H, Goshima K, Sawaguchi T. Retroperitoneoscopic drainage of bilateral psoas abscesses under intraoperative laparoscopic ultrasound guidance. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2014;7(2):179–81. doi: 10.1111/ases.12091
44. Seretis C, Seretis F, Yahia S, Gill J, Malik A, Zayyan K. Percutaneous Retroperitoneoscopic Drainage of Complex Extraperitoneal Abscesses Using Flexible Endoscopy: Description of Technique and Perioperative Care. *Chirurgia (Bucharest, Romania) (1990)*. 2020;115(6):792–7. doi: 10.21614/chirurgia.115.6.792

УДК 611.136.41+611.362+611.367

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-24-28



Вариантная анатомия структур треугольника Кало

А.Н. Шилова¹, Т.С. Жарикова^{1,2}, К.Р. Койчуев¹, Ю.О. Жариков¹, В.Н. Николенко^{1,2}¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия² Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Вариантная анатомия желчевыводящих путей и источников их кровоснабжения создает технические сложности и повышает риск повреждения этих магистральных структур в области ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки во время операций в гепатобилиарной области, особенно лапароскопической холецистэктомии. Магистральные структуры формируют единое топографическое образование – треугольник Кало, в пределах которого возможны множественные анатомические вариации, которые были рассмотрены в проведенном обзоре литературы.

Ключевые слова: треугольник Кало, анатомия, холецистэктомия, пузырный проток, пузырная артерия, правая печеночная артерия

Поступила в редакцию: 09.10.23. Получена после доработки: 18.10.23, 28.11.23, 08.12.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Шилова А.Н., Жарикова Т.С., Койчуев К.Р., Жариков Ю.О., Николенко В.Н. Вариантная анатомия структур треугольника Кало. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:24–28. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-24-28

Для корреспонденции: Жариков Юрий Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России (125009, г. Москва, Моховая улица, 11с10); ORCID: 80000-0001-9636-3807; тел.: +7 (999) 912-11-45; e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Variant anatomy of structures in Calot's triangle

A.N. Shilova¹, T.S. Zharikova^{1,2}, K.R. Koychuev¹, Yu.O. Zharikov¹, V.N. Nikolenko^{1,2}¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The variant anatomy of the biliary tract and its sources of blood supply causes technical difficulties and increases the risk of damage to these main structures in the area of the porta hepatis and hepatoduodenal ligament during hepatobiliary operations, especially laparoscopic cholecystectomy. The main structures form a single topographic formation – the Calot's triangle, with possible multiple anatomical variations, considered in the literature review.

Keywords: Calot's triangle, anatomy, cholecystectomy, cystic duct, cystic artery, right hepatic artery

Received 9 October 2023; Revised 18 October, 28 November, 8 December 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Shilova A.N., Zharikova T.S., Koychuev K.R., Zharikov Yu.O., Nikolenko V.N. The Calot's triangle: a modern view of the variable anatomy of structures. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:24–28. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-24-28

Corresponding author: Yuriy O. Zharikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (11 Mokhovaya str., p. 10, Moscow, 125009, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>; e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Треугольник Кало, названный в честь французского хирурга Жана-Франсуа Кало (Jean-François Calot), на сегодня остается важнейшим ориентиром при проведении холецистэктомии. Треугольник имеет значение для поиска пузырной артерии, которая отходит от его верхней стенки – правой печеночной артерии – или самостоятельно представляет основание треугольника [1]. Медиальной стенкой треугольника является общий печеночный проток, латеральной – пузырный проток. На дооперационном этапе важно уметь определять магистральные структуры, проходящие здесь, что возможно при помощи УЗИ, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, компьютерной ангиографии и холангиографии [2]. Высокая вариативность анатомического расположения структур треугольника Кало [3], определяемая статистикой проведения операций, повышает риск допустить специалистом ошибку при идентификации

пузырного протока и пузырной артерии. Это повышает риск ятрогенного повреждения внепеченочных протоков [4] и ветвей чревного ствола при проведении холецистэктомии [5, 6, 7]. Чтобы избежать интраоперационных осложнений, необходимо учитывать вариантную анатомию путей оттока желчи, особенности кровоснабжения желчевыводящей системы, информация о которых была структурирована и обобщена в приведенном обзоре литературы.

Впервые область треугольника была описана в 1890 году в диссертационной работе Ж.-Ф. Кало на тему «Холецистэктомия». Хотя за верхнюю границу треугольника ученым была принята правая доля печени, что не соответствует современным согласованным границам образования [8], область даже в пределах этих границ сохраняет свою высокую значимость в абдоминальной хирургии в настоящее время в связи с растущей тенденцией заболеваемости желчнокаменной

болезнью, определяющей рост числа холецистэктомий и сопровождающих ее осложнений [5, 9].

Частота классической анатомии треугольника Кало, которую определяют при проведении холецистэктомии, по данным отечественных авторов, составляет от 62,5 [9] до 87% [3], зарубежных авторов – 76,6% [7]. Таким образом, хирург, рассекая пузырную пластинку висцеральной брюшины [10], наблюдает пузырный проток; в глубине печеночно-двенадцатиперстной связки расположена пузырная артерия, более поверхностно – воротная вена [5]. Пузырная артерия берет начало от собственной печеночной артерии, ее правой ветви. Вариативность расположения образующих треугольник Кало структур составляет, по данным отечественных авторов, от 12,9 [3] до 17,5% [1, 11], зарубежных – до 23,4% [7].

Вариантная анатомия треугольника Кало определяется расположением желчевыводящих путей; пузырной и собственной печеночной артерий.

Наиболее часто, в 78,1% случаев, отмечается атипичная анатомия артериальных ветвей, желчных протоков – в 4,9% наблюдений. Иногда встречается сочетанная вариативность расположения артериальных ветвей и желчных протоков, примерно в 9,8% случаев [3].

В норме общий печеночный проток сливается с пузырным протоком позади ампулы двенадцатиперстной кишки, образуя общий желчный проток. Но на практике хирурги встречаются с нестандартными вариантами анатомии данных структур. К вариантной анатомии желчевыводящих путей в области треугольника Кало относят:

- короткий пузырный проток (2% случаев, длина от 1,5 до 2 см). Такая аномалия является одной из причин интраоперационного повреждения желчного пузыря в области его шейки и общего желчного протока. Данная анатомическая аномалия приводит к тому, что пузырный проток сливается не с общим печеночным протоком, а с правым и левым печеночными протоками еще в воротах печени [12];

- длинный пузырный проток (10% случаев, длина от 2 до 9 см). В данном случае пузырный проток прилежит к общему печеночному протоку. Вместе они могут иметь общую адвентициальную оболочку, что нередко становится причиной повреждения общего печеночного протока при проведении операции. Место впадения в общий желчный проток варьируется от его начала до места впадения в двенадцатиперстную кишку. Хирургам необходимо не допустить возникновения у пациента постхолецистэктомического синдрома – формирования конкрементов в «длинной культе» пузырного протока, который характеризуется сильными режущими болями в правом подреберье. Для этого на пузырный проток, в области его перехода в общие печеночный проток, накладывают гемостатические клипсы [1, 12];

- правый печеночный проток, впадающий в пузырный проток (10 случаев, описанных в литературе).

Данная аномалия является редкой и может остаться незамеченной неопытным хирургом, но при этом требует к себе особого внимания. Она выявляется только путем интраоперационной холангиографии при традиционной «открытой» холецистэктомии [13]. Клипирование пузырного протока в месте впадения правого печеночного протока может привести к холангиту, механической желтухе, абсцедированию печени, ишемии и некрозу вовлеченных сегментов печени [14];

- удвоение пузырного протока (20 случаев, описанных в литературе). Возможно впадение в общий печеночный проток или сращение с серозной оболочкой желчного пузыря. Необходимо обнаружение интраоперационно при помощи ретроградной холангиографии во избежание случайных повреждений [15, 16];

- добавочные печеночные желчные протоки (0,52% случаев), диагностируемые при проведении лапароскопической холецистэктомии. Обычно они начинаются в толще паренхимы печени и по месту расположения делятся на три группы: впадающие в желчный пузырь, впадающие в пузырный проток внутри треугольника Кало и за его пределами. Отдельно выделяют добавочный пузырнопеченочный проток (0,7% случаев), так называемый проток Люшка, отходящий от правой доли печени к стенке желчного пузыря. Если при холецистэктомии не удалить данные образования, возможно истечение желчи из печени в брюшную полость. Для предотвращения такого состояния после удаления желчного пузыря область ямки желчного пузыря коагулируется, прошивается визуализированный желчный проток, подпеченочное пространство дренируется [17];

- низко расположенное место слияния пузырного и общего печеночного протока (около 11% случаев) [12, 18];

- пузырный проток, впадающий в правый печеночный проток (0,15% случаев), считается одним из самых опасных вариантов атипичности, приводящим к интраоперационным осложнениям. Клипирование пузырного протока ближе чем на 0,5 см от правого печеночного протока может привести к затруднению оттока желчи и, вследствие этого, к расширению общего желчного протока; а его перевязка далее 1 см от правого печеночного протока приводит к формированию длинной культи и последующему формированию в ней конкрементов. Поскольку при данной аномалии идентификация пузырного протока зачастую бывает осложнена, при проведении лапароскопической холецистэктомии следует рассечь желчный пузырь на уровне кармана Гартмана и затем провести интраоперационную холангиографию для определения наличия слияния правого печеночного протока с пузырным протоком. После чего при подтверждении впадения пузырного протока в правый печеночный следует произвести субтотальную холецистэктомию, для предотвращения повреждения аномального печеночного протока [12].

В классической анатомии правая печеночная артерия представляет верхнюю стенку треугольника Кало.

От правой печеночной артерии отходит пузырная артерия.

К вариантной анатомии правой печеночной артерии относят [19]:

- отхождение от верхней брыжеечной артерии (8,3% случаев). При этом левая печеночная артерия берет начало от собственной печеночной артерии;
- наличие добавочной правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии (5% случаев). В данном случае берет начало из нескольких источников кровоснабжение правой доли печени;
- петлеобразный (в виде горба) ход правой печеночной артерии (8,6% случаев).

От данной артерии возможно:

- отхождение пузырной артерии в области шейки желчного пузыря. В таком случае правую печеночную артерию следует верифицировать от пузырной, чтобы ошибочно не клипировать ее и не вызвать некроз печени [1];
- прохождение правой печеночной артерии вентральнее общего желчного протока в пределах печечно-двенадцатиперстной связки (8,3% случаев) [19];
- образование правой печеночной артерией «горба Мойнихана» («гусеничного горба») (3,81% случаев). В данном случае правая печеночная артерия находится очень близко к желчному пузырю и образуется в области его шейки изгиб в виде петли (рис.). Пузырная артерия, как правило, в таком случае короткая, поэтому правая печеночная артерия может

идентифицироваться как пузырная и ошибочно клипироваться. В последнее время данная аномалия очень интересна для хирургов, она становится объектом исследований многих специалистов [3, 20, 21, 22, 23].

К вариантной анатомии пузырной артерии, согласно мнению многих авторов, относят:

1. Варианты анатомического расположения пузырной артерии в пределах треугольника Кало:

- отхождение множественных пузырных артерий от правой печеночной артерии (8,9% случаев), так называемых «артерий Кало». Артерии кровоснабжают пузырный проток и могут вызывать кровотечение при его интраоперационном выделении [24, 25];

– удвоенная пузырная артерия (15,5% случаев). В данном случае пузырная артерия в месте отхождения от правой печеночной артерии делится на переднюю и заднюю ветви (которая, обыкновенно, тоньше), огибающие желчный пузырь и анастомозирующие на его поверхности [24, 25, 26].

2. Варианты анатомического расположения пузырной артерии за пределами треугольника Кало:

- отхождение пузырной артерии от желудочно-двенадцатиперстной артерии (4,5% случаев). Пузырная артерия не обнаруживается в треугольнике Кало, так как проходит ниже его границ [24, 26];

– отхождение пузырной артерии от левой печеночной артерии (1% случаев). В данном случае артерия, проходя в толще пузырно-двенадцатиперстной связки, разделяется на восходящую и нисходящую ветви, огибающие тело желчного пузыря [24, 26, 27].

Некоторые авторы выделяют еще несколько вариантов анатомического расположения пузырной артерии в пределах треугольника Кало:

- расположение пузырной артерии позади общего печеночного протока (до 5,4% случаев) [28];

– короткая пузырная артерия (до 9,5% случаев) [28, 29];

– расположение пузырной артерии непосредственно перед общим печеночным протоком (до 17,9% случаев) [28]. В данном случае хирург должен быть осторожен, дабы не повредить ни один из протоков при работе с другим. Ориентиром для поиска на теле желчного пузыря пузырной артерии является лимфатический узел Лунда [30].

Дополнительный вариант расположения пузырной артерии – за пределами треугольника Кало, а именно отхождение пузырной артерии от сосудов

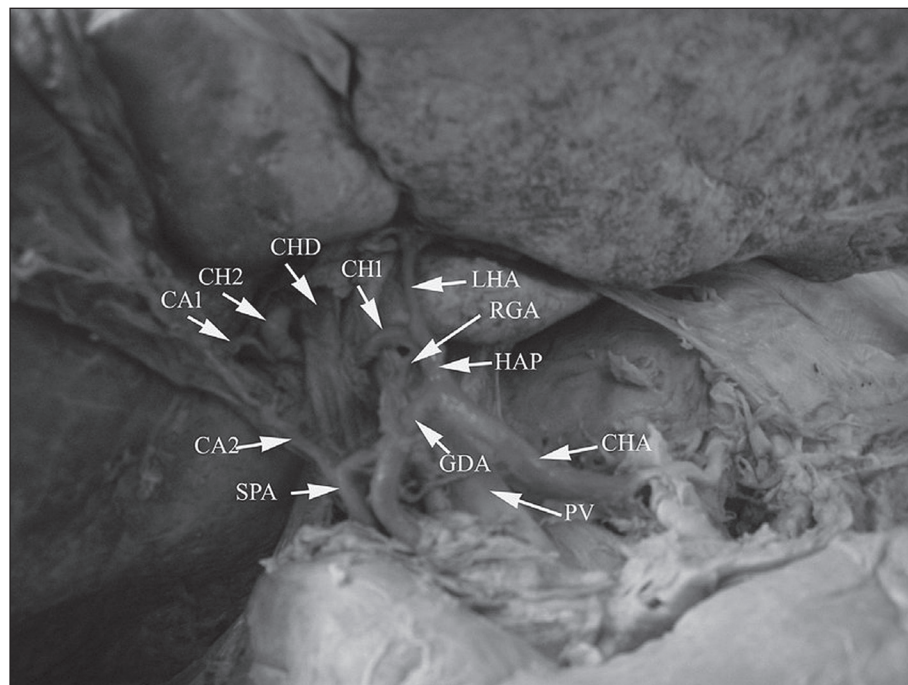


Рис. Образование правой печеночной артерией «горба Мойнихана».

CHA – общая печеночная артерия, HAP – собственная печеночная артерия, LHA – левая печеночная артерия, RGA – правая желудочная артерия, CH1 – проксимальная петля «гусеничного горба», CH2 – дистальная петля «гусеничного горба», GDA – желудочно-двенадцатиперстная артерия, CA1 – пузырная артерия от правой печеночной артерии, CA2 – пузырная артерия от верхней желудочно-двенадцатиперстной артерии, SPA – верхняя желудочно-двенадцатиперстная артерия, CHD – общий печеночный проток, PV – воротная вена.

в паренхиме печени. Обычно артерия огибает справа желчный пузырь и обнаруживается только при рассечении его дна [26].

Отдельно рассматривают такую аномалию, как отхождение к правой доле печени дополнительной артерии (3,4% случаев) [19]. Обычно данный сосуд отходит от верхней брыжеечной артерии; по некоторым наблюдениям от таких сосудов, как левая желудочная или желудочно-двенадцатиперстная артерия, а также от чревного ствола [31]. В таком случае хирург наблюдает, что структуры, проходящие в толще печеночно-двенадцатиперстной связки, слева направо располагаются в атипичном порядке: дополнительная артерия к правой доле печени, общий желчный проток, воротная вена, собственная печеночная артерия. В таком случае либо собственно пузырная артерия отходит от дополнительной правой печеночной за пределами треугольника Кало, либо дополнительная пузырная артерия, которая становится добавочным источником кровоснабжения желчного пузыря [19].

Заключение

Обзор литературы, посвященный вариантной анатомии структур, образующих треугольник Кало, показал, что в большинстве случаев вариантная анатомия данного топографического образования представлена различными локализациями отхождения пузырной артерии и уровнями впадения пузырного протока в общий печеночный проток. Указанные особенности возможно и необходимо верифицировать с использованием визуализирующих лучевых методов исследования для снижения риска повреждения жизненно важных структур, локализованных в области треугольника Кало.

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:

Разработка концепции и дизайна – ЮОЖ, КРК

Сбор и обработка материала – КРК, АНШ, ТСЖ

Написание текста – АНШ, КРК, ТСЖ

Редактирование – ВНН, ЮОЖ

Литература / References

1. Белоус П.В. Вариантная анатомия артериального русла печени и ее протоковой системы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014;3(47):117–22. [Belous PV. Variant anatomy of the artery of the liver and its ductal system. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2014;3(47):117–22 (In Russ.)].
2. Alvarez FA, de Santibañes M, Palavecino M, Sánchez Clariá R, Mazza O, Arbues G, de Santibañes E, Pekolj J. Impact of routine intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy on bile duct injury. *Br J Surg*. 2014;101(6):677–84. DOI: 10.1002/bjs.9486
3. Фомов Г.В., Мухин А.С., Подолынский Г.И., Горпинюк В.П., Звягинцев В.В. Фенотипические маркеры аномалий треугольника Кало. *Медицинский альманах*. 2011;2(15):58–61. [Fomov GV, Muhin AS, Podolynnyj GI, Gorpinyuk VP, Zvyagincev VV. Markers of anomalies of Calot's triangle anatomy. *Medicinskij Almanah*. 2011;(2):58–61 (In Russ.)].
4. Köckerling F, Schneider C, Reymond MA, Hohenberger W. Laparoskopische Cholezystektomie in anterograder (prograder) Technik [Laparoscopic cholecystectomy in antegrade (prograde) technique]. *Zentralbl Chir*. 1997;122(6):498–500.
5. Баталова Ю.С., Ефремов С.С. Вариантная анатомия структур треугольника Кало. *Альманах молодой науки*. 2015;3:20–3 [Batalova YuS, Efremov SS. Variant anatomy of the structures of Calot's triangle. *Almanah Molodoj Nauki*. 2015;3:20–3 (In Russ.)].
6. Белоус П.В. Вариантная анатомия кровоснабжения правой доли печени. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;3(43):58–61 [Belous PV. Variant anatomy of the blood supply of the right lobe of the liver. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;3(43):58–61 (In Russ.)].
7. Suzuki M, Akaishi S, Rikiyama T, Naitoh T, Rahman MM, Matsuno S. Laparoscopic cholecystectomy, Calot's triangle, and variations in cystic arterial supply. *Surg Endos*. 2000;14(2):141–4. doi: 10.1007/s004649900086
8. Abdalla S, Pierre S, Ellis H. Calot's triangle. *Clin Anat*. 2013;26(4):493–501. doi: 10.1002/ca.22170
9. Теремов С.А., Мухин А.С., Градусов В.П. Редкая аномалия треугольника Кало при лапароскопической холецистэктомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2011;17(2):12–3. [Teremov SA, Mukhin AS, Gradusov VP. Calot's triangle rare anomaly during laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopic Surgery*. 2011;17(2):12–3 (In Russ.)].
10. Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Жарикова Т.С., Шкердина М.И., Николенко В.Н. Хирургическая анатомия IV сегмента печени и ее значение в гепатобилиарной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(11):93–9. [Zharikov YuO, Kovalenko YuA, Zharikova TS, Shkerdina MI, Nikolenko VN. Surgical anatomy of liver segment IV and its importance in hepatobiliary surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;(11):93–9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia201911193
11. Белоус П.В. Вариантная анатомия пузырной артерии и пузырного протока человека. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;2(40):70–6 [Belous PV. Variant anatomy of the cystic artery and cystic duct. *Health and Ecology Issues*. 2014;2(40):70–6 (In Russ.)].
12. D'Angelo T, Racchiusa S, Mazziotti S, Cicero G. Magnetic Resonance (MR) Cholangiopancreatography Demonstration of the Cystic Duct Entering the Right Hepatic Duct. *Am J Case Rep*. 2017;18:242–5. doi: 10.12659/ajcr.902620
13. Nomura T, Shirai Y, Sasagawa M, Wakai T, Hatakeyama K. Anomalous insertion of the right hepatic duct into the cystic duct: report of a case diagnosed before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 1999;9(3):211–212.
14. Abe T, Ito S, Kaneda Y, Suto R, Noshima S. Main right hepatic duct entering the cystic duct: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):46. doi: 10.1186/s40792-019-0604-y.
15. Tsutsumi S, Hosouchi Y, Shimura T, Asao T, Kojima T, Takenoshita S, Kuwano H. Double cystic duct detected by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and confirmed by intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a case report. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(35):1266–8.
16. Munie S, Nasser H, Go PH, Rosso K, Woodward A. Case report of a duplicated cystic duct: A unique challenge for the laparoscopic surgeon. *Int J Surg Case Rep*. 2019;56:78–81. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.02.030
17. Balijs M, Huis M, Szerda F, Bubnjar J, Stulhofer M. Laparoskopiska kolecistektomija-akcesorni zucni vodovi [Laparoscopic

- cholecystectomy-accessory bile ducts]. *Acta Med Croatica*. 2003;57(2):105–9.
18. Itoh T, Fuji N, Taniguchi H, Yasukawa S, Yasuda H, Wakabayashi N, Watanabe T, Kosuga T, Kashimoto K, Yanagisawa A, Naito K. Double cancer of the cystic duct and gallbladder associated with low junction of the cystic duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(3):338–343. doi: 10.1007/s00534-007-1245-2
19. Mugunthan N, Kannan R, Jebakani CF, Anbalagan J. Variations in the Origin and Course of Right Hepatic Artery and its Surgical Significance. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):AC01–AC04. doi: 10.7860/JCDR/2016/22126.8428
20. Asghar A, Priya A, Patra A, Gupta P, Kumar A. Moynihan's hump of the right hepatic artery in Calot's triangle: a systematic review and meta-analysis of its incidence and surgical importance. *Surg Radiol Anat*. 2023;45(5):643–651. doi: 10.1007/s00276-023-03125-8
21. Raghuwanshi DS, Ram M, Khan S, Anand K. Moynihan's Hump: Our Eyes See What Our Mind Knows. *Indian J Surg*. 2021; 83, 1077–1078. doi: 10.1007/s12262-020-02535-x
22. Marano L, Bartoli A, Polom K, Bellocchi R, Spaziani A, Castagnoli G. The unwanted third wheel in the Calot's triangle: Incidence and surgical significance of caterpillar hump of right hepatic artery with a systematic review of the literature. *J Minim Access Surg*. 2019;15(3):185–91. doi: 10.4103/jmas.JMAS_75_18.
23. Kavitha Kamath B. An anatomical study of Moynihan's hump of right hepatic artery and its surgical importance. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2016;65(Supp.1):65–7. doi: 10.1016/j.jasi.2016.04.004.
24. Balija M, Huis M, Nikolic V, Stulhofer M. Laparoscopic visualization of the cystic artery anatomy. *World J Surg*. 1999;23(7):703–7. doi: 10.1007/pl00012372
25. Hugh TB, Kelly MD, Li B. Laparoscopic anatomy of the cystic artery. *Am J Surg*. 1992;163(6):593–5. doi: 10.1016/0002-9610(92)90564-8
26. Ding YM, Wang B, Wang WX, Wang P, Yan JS. New classification of the anatomic variations of cystic artery during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):56295634. doi: 10.3748/wjg.v13.i42.5629
27. Chetan S, Rajesh K. Cholecysto-colic Ligament – Anatomical, Physiological and Clinical Prospect. *Journal of Morphological Sciences*. 2022;39:494–7. doi: 10.51929/jms.39.494.2022
28. Andall RG, Matusz P, du Plessis M, Ward R, Tubbs RS, Loukas M. The clinical anatomy of cystic artery variations: a review of over 9800 cases. *Surg Radiol Anat*. 2016;38(5):529–39. doi: 10.1007/s00276-015-1600-y
29. Flisiński P, Szpinda M, Flisiński M. The cystic artery in human fetuses. *Folia Morphol (Warsz)*. 2004;63(1):47–50.
30. Tania O, Jain M, Khanna S, Sen B. Post cholecystectomy syndrome: Role of cystic duct stump and re-intervention by laparoscopic surgery. *J Minim Access Surg*. 2008;4(3):71–5. doi: 10.4103/0972-9941.43090
31. Yamashita K, Hashimoto D, Itoyama R, Okabe H, Chikamoto A, Beppu T, Baba H. Accessory right hepatic artery branched from gastroduodenal artery. *Surg Case Rep*. 2015;1:90. doi: 10.1186/s40792-015-0092-7

УДК 616.24-002-02:616.98:578.828]-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-29-34



ВИЧ-ассоциированные пневмонии: бактериальные, грибковые, вирусные

В.В. Лавренюк^{1,2}, С.Н. Бениова², А.И. Симакова^{1,2}, И.С. Горелова², А.О. Михайлов^{1,2},
А.В. Нагорная², Ю.Л. Кондрашова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Представлен критический анализ данных по распространенности и этиологии пневмоний у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Рассматриваются особенности и перспективы дифференциальной диагностики различных видов пневмоний. Подчеркивается актуальность разработки высокочувствительных методов диагностики пневмонии и ее природы у ВИЧ-позитивных пациентов.

Ключевые слова: пневмония, ВИЧ-инфекция, бактериальная пневмония, пневмоцистоз, вирусная пневмония, диагностика пневмонии

Поступила в редакцию: 07.05.23. Получена после доработки: 23.05.23, 27.05.23, 30.05.23, 02.06.23. Принята к публикации: 11.06.23

Для цитирования: Лавренюк В.В., Бениова С.Н., Симакова А.И., Горелова И.С., Михайлов А.О., Нагорная А.В., Кондрашова Ю.Л. ВИЧ-ассоциированные пневмонии: бактериальные, грибковые, вирусные. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-29-34

Для корреспонденции: Лавренюк Владимир Валерьевич – врач-инфекционист центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID: 0000-0003-2693-2124; тел.: +7 (914) 072-49-79; e-mail: lavrenyuk_90@bk.ru

HIV-associated pneumonia: bacterial, fungal, viral

V.V. Lavreniuk^{1,2}, S.N. Beniova², A.I. Simakova^{1,2}, I.S. Gorelova², A.O. Mikhaylov^{1,2},
A.V. Nagornaia², Yu.L. Kondrashova²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

The paper presents a critical analysis of the data on incidence and etiology of pneumonia among patients with human immunodeficiency virus (HIV). The features and prospects of differential diagnosis for various types of pneumonia are considered. The paper emphasizes the urgency of highly sensitive methods for diagnostics of pneumonia and its features in HIV-positive patients.

Keywords: pneumonia, HIV infection, bacterial pneumonia, pneumocystosis, viral pneumonia, pneumonia diagnosis

Received 7 May 2023; Revised 23, 27, 30 May, 2 June 2023; Accepted 11 June 2023

For citation: Lavreniuk V.V., Beniova S.N., Simakova A.I., Gorelova I.S., Mikhaylov A.O., Nagornaia A.V., Kondrashova Yu.L. HIV-associated pneumonia: bacterial, fungal, viral. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-29-34

Corresponding author: Vladimir V. Lavreniuk, infectious diseases specialist at the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russian Street, Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0003-2693-2124; tel.: +7 (914) 072-49-79; e-mail: lavrenyuk_90@bk.ru

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только за 2021 г. зарегистрировано 1,5 млн новых случаев заражения ВИЧ [1, 2]. Проведение комбинированной антиретровирусной терапии позволило значительно снизить за последние годы количество осложнений, связанных с ВИЧ. Основной причиной смертности ВИЧ-положительных пациентов является развитие вторичных хронических инфекционных заболеваний, целесообразным является предупреждение и раннее диагностирование таких заболеваний, в частности пневмоний [3].

Пневмония – респираторное инфекционное заболевание, характеризуется воспалительными процессами в альвеолярном пространстве и/или интерстициальной

ткани легких. В случае присутствия ВИЧ-инфекции пневмония является одним из наиболее распространенных оппортунистических заболеваний. По мере прогрессирования ВИЧ риск развития пневмонии увеличивается, что ухудшает долгосрочные прогнозы состояния пациентов [4]. Частота развития пневмонии среди пациентов с ВИЧ является более высокой по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [5]. Вследствие широкого распространения пневмоний у ВИЧ-инфицированных многие исследователи отмечают актуальность учета развития пневмонии в качестве возможного маркера ВИЧ-инфекции, что определяет целесообразность исследования больных пневмонией на присутствие ВИЧ [6, 7].

Нарушение иммунных реакций в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией вследствие общей патологии

клеточного и гуморального иммунитета вызывает изменения в микробиоте ротовой полости и дыхательных путей, в результате чего нарастает количество и разнообразие присутствующих в них микроорганизмов. Курение является фактором, увеличивающим частоту развития пневмонии, наряду со снижением количества Т-лимфоцитов CD4⁺ и наличием диагноза «Синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД). К факторам риска развития пневмоний у лиц с ВИЧ также относятся потребление инъекционных наркотических средств, злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты, перерывы в комбинированной антиретровирусной терапии, почечная недостаточность, цирроз печени [8–10]. Дополнительно существует риск потенцирования пневмонии в присутствии респираторных вирусных патогенов. Так, отмечается возможность коморбидного течения пневмонии и COVID-19, общими характеристиками которых является нарастание респираторной симптоматики наряду с наблюдением на компьютерной томографии картины «матового стекла» [11–13].

Основные виды пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов

Чаще всего источниками развития пневмонии являются переносимые по воздуху патогены (в первую очередь бактериального, но также вирусного и грибкового происхождения) [14, 15]. При наличии ВИЧ у пациентов часто выявляют сразу несколько возбудителей пневмоний (сочетание бактерий, вирусов, грибковой микрофлоры), что осложняет диагностику, клиническое течение и прогноз исхода заболевания.

Частота возникновения, особенности течения и тяжесть поражения легочной ткани при ВИЧ-инфекции во многом определяются степенью иммуносупрессии и содержанием в крови CD4⁺ лимфоцитов. При обнаружении этих лимфоцитов в нормальном количестве (более 500 клеток CD4⁺ в 1 мкл крови), а также в случае некоторого их снижения (от 500 до 200 клеток CD4⁺ в 1 мкл крови) более часто регистрируются случаи бактериальных пневмоний, а при снижении лимфоцитов CD4⁺ ниже 200 клеток в 1 мкл крови относительно более часто выявляется пневмоцистная пневмония [16, 17].

Бактериальная пневмония остается одной из наиболее распространенных инфекций среди ВИЧ-инфицированных пациентов, может развиваться при любом уровне иммуносупрессии, а частота ее развития увеличивается по мере усугубления иммунодефицитного состояния [18, 19]. При этом бактериальная пневмония встречается гораздо чаще, является причиной грубого фиброобразования, которое, в свою очередь, вызывает рестриктивные нарушения дыхания, обусловленные ограниченной способностью легочной ткани к расширению и спаданию [20]. В случае бактериальных пневмоний наиболее распространенными микроорганизмами-возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* [21, 22].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией часто обнаруживается пневмоцистная пневмония, вызванная

Pneumocystis carinii/jirovecii. Пневмоцистоз – оппортунистическая инфекция, способная к генерализации, с преимущественным поражением ткани легких у пациентов с ВИЧ. Таксономическое положение возбудителя пневмоцистоза в настоящее время точно не определено, в ряде случаев его относят к спорообразующим простейшим или дрожжевым грибам. Размножаясь в альвеолах, пневмоцисты заполняют альвеолярное пространство, разрушают целостность альвеолярной выстилки и вызывают явления экссудации, нарушают целостность альвеолярной ткани. Как следствие, развиваются постепенно нарастающая одышка, лихорадка, сухой кашель, вплоть до выраженной дыхательной недостаточности [23–25]. Отмечается, что на поздних стадиях развития ВИЧ у пациентов со СПИДом зачастую наблюдается размножение *P. jirovecii* (*carinii*) в составе смешанной инфекции, включающей наличие грибов и бактерий [26, 27]. При этом наряду с общим тяжелым состоянием пациента (выраженная одышка, резкое снижение сатурации кислорода в капиллярной крови) отмечается скудность физикальных данных [28].

Вирусная пневмония у ВИЧ-положительных пациентов развивается на любой стадии выраженности иммунодефицитных состояний [29]. Пневмонию вызывают различные штаммы вирусов. Наиболее часто пневмония регистрируется при уровне CD4⁺ лимфоцитов менее 200 кл/мкл и вирусной нагрузке 10 000–100 000 коп/мл [30]. У ВИЧ-положительных пациентов отмечается повышенный риск серьезных осложнений, связанных с гриппом [31]. Цитомегаловирус у ВИЧ-положительных пациентов также является частой причиной развития пневмонии, особенно на поздних стадиях заболевания [32]. Провоцировать развитие пневмонии может коронавирусная инфекция. При этом ее симптомы сходны с проявлениями пневмоцистной пневмонии [33].

Особенности диагностики пневмоний на фоне ВИЧ-инфекции

Особенностью развития пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией является присутствие у них вторичных заболеваний, в первую очередь туберкулеза, что определяет актуальность ее раннего выявления и дифференциальной диагностики [33]. Сходство и полиморфизм наблюдаемых при диагностике изменений значительно усложняют правильную и своевременную постановку диагноза и требуют особого внимания.

Непосредственно диагностика пневмонии осуществляется на основе анализов крови на наличие факторов воспаления, а также на обнаружение патогенов в образцах крови, мочи, мокроты. У ВИЧ-пациентов с бактериальной пневмонией часто наблюдается бактериемия [34].

Особенности анамнеза заболевания позволяют помочь дифференцировать развивающиеся пневмонии. Так, острые симптомы продолжительностью несколько дней соответствуют развитию внебольничной бактериальной пневмонии, в то время как медленно развивающиеся, хронические симптомы продолжительностью

несколько недель более характерны для грибковой или пневмоцистной пневмонии.

Диагноз пневмоцистной пневмонии в настоящее время базируется главным образом на микробиологической визуализации характерных форм на окрашенных препаратах дыхательных путей. Неспецифичность клинических проявлений пневмоний, их разнообразие требуют в ходе диагностики учитывать анамнез, совокупность жалоб, клиническую картину заболевания, рентгенологические данные [35].

Рентгенограмма рассматривается как скрининговый метод исследования органов грудной клетки. Необходимо отметить высокое разнообразие рентгенологических изменений в легких при пневмонии у пациентов с ВИЧ. При этом наблюдаемые респираторные симптомы и изменения на рентгенограммах органов грудной клетки у ВИЧ-пациентов могут быть обусловлены различными процессами, не зависящими от развития пневмонии либо дополняющими ее, такими как отек легких, легочное кровотечение, опухолевые инфильтраты [36]. Рентгенограмма грудной клетки в случае типичной пневмонии позволяет обнаружить непрозрачную область, ограниченную одной долей («матовое стекло»). В случае атипичной пневмонии на рентгеновском снимке могут обнаруживаться диффузные, часто малозаметные инфильтраты. При бактериальной пневмонии на рентгенограмме отмечают преимущественно неоднородное понижение пневматизации в обоих легких, их средних и нижних отделах. В других случаях на рентгенограмме грудной клетки обнаруживается одностороннее очаговое, сегментарное или доленое уплотнение. При пневмоцистозе на рентгенограмме выявляются двусторонние симметричные интерстициальные или зернистые затемнения с односторонними, асимметричными или очаговыми инфильтратами. Иногда при пневмоцистной пневмонии на рентгенограмме могут отсутствовать патологические изменения [37].

Бактериальную пневмонию у пациентов с ВИЧ необходимо дифференцировать от туберкулеза. Имеются проблемы и в диагностировании пневмоцистной пневмонии вследствие схожести визуальной картины с пневмонией, вызванной COVID-19. В данном случае для диагностики пневмоцистоза либо исключения пневмоцистной пневмонии может быть полезна компьютерная томография высокого разрешения [38].

На современном этапе диагностики исследование органов грудной клетки оказывается более информативным посредством применения компьютерной томографии – рентгенологического метода исследования, использующего рентгенограммы для создания трехмерного анатомического изображения. Это тип диагностического визуализирующего исследования, в котором задействованы рентгеновские лучи и компьютер, позволяющий обрабатывать изображения легких и грудной клетки и отображать полученные результаты в виде набора изображений внутренней

части тела в нескольких плоскостях на мониторе. Снимки, полученные при компьютерной томографии, позволяют обеспечить более высокую детализацию полученных изображений, в том числе трехмерных, относительно традиционных рентгеновских снимков. Компьютерная томография грудной клетки отличается быстротой выполнения исследования, безболезненностью, точностью и малоинвазивностью. Использование компьютерной томографии грудной клетки позволяет увеличить точность диагностики при подозрении на пневмонию, идентифицировать альтернативные диагнозы и тем самым увеличить точность назначаемой терапии [39, 40].

Метод компьютерной томографии грудной клетки отличается более высокой чувствительностью, чем рентгенологическое исследование. Применение компьютерной томографии органов грудной клетки позволяет увеличить точность диагностики в случае подозрения на пневмонию или при ее исключении, что особенно актуально у ВИЧ-позитивных пациентов [41, 42]. Согласно ряду данных, компьютерная томография наряду с рентгенографией с одинаковой точностью позволяет определять бактериальную пневмонию, а в случае диагностирования острой интерстициальной пневмонии является наиболее информативной. При цитомегаловирусном поражении компьютерная томография позволяет обнаружить уплотнение легочной ткани, ее изменения по типу «матового стекла», а также утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, присутствие мелкофокусных и очаговых изменений [43]. В отношении возможностей применения компьютерной томографии при диагностике пневмоцистоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в качестве признаков пневмоцистоза признаки, наблюдаемые при компьютерной томографии, условно можно сгруппировать следующим образом:

- начальные изменения (усиление легочного рисунка, наличие «матового стекла», появление мелких узелковых образований в интерстиции и паренхиме легких);
- выраженные изменения (развитие симптома «консолидации», присутствие пневмофиброза);
- осложнения пневмоцистоза (пневмоторакс; кистообразные просветления; абсцедирование, эмпиема; бронхиоло- и бронхоэктазы; увеличение лимфатических узлов; медиастинит; фиброз (периацинарный, периваскулярный, интерлобулярный, перибронхиальный, внутричастичный), плевральный выпот) [44].

Еще один возможный перспективный подход к диагностике пневмонии – проведение спирометрии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Это неинвазивный метод диагностики, позволяющий определить нарушения в функционировании органов дыхания на ранних стадиях их развития [45, 46].

При проведении спирометрии у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать, что применение данного метода оценки функционального состояния легких должно осуществляться с учетом

возможного наличия отклонений показателей спирометрии от нормы у ВИЧ-положительных лиц даже при отсутствии пневмонии. В данном случае требуется дополнительно учитывать такие характеристики обследуемого, как его возраст, статус курения, злоупотребление алкоголем, а также наличие респираторных симптомов и респираторных инфекций в анамнезе [47, 48]. Кроме того, отмечаются возможности применения метода спирометрии в качестве оценки функции легких ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, с целью профилактики и раннего диагностирования пневмонии [49].

Таким образом, метод спирометрии может быть использован в качестве ранней диагностики и мониторинга состояния ВИЧ-инфицированного пациента при подозрении на развитие у него пневмонии.

Заключение

Пневмонии являются одним из наиболее частых осложнений у пациентов с ВИЧ, с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Диагностика ВИЧ-ассоциированных пневмоний остается сложной задачей, особенно в случае выраженного иммунодефицита. В развитии пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов может быть задействовано более одного возбудителя, а наблюдаемые на рентгенограмме изменения органов грудной клетки у пациентов с ВИЧ характеризуются полиэтиологичностью, что дополнительно осложняет диагностику данного заболевания. При этом одним из наиболее перспективных диагностических методов в настоящее время признается метод компьютерной томографии. К числу перспективных неинвазивных методов диагностики и мониторинга состояния больных пневмонией в сочетании с ВИЧ относится метод спирометрии. Необходимы дальнейшие исследования и разработка точных, однозначных методов диагностики.

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 – БСН, САИ, ГИС, НАВ.

Сбор и обработка материала – ЛВВ, ПАВ, САИ, КЮЛ

Написание текста – ЛВВ, НАВ, КЮЛ.

Редактирование – САИ, БСН, ГИС, МАО

Литература / References

1. Бозоян А.А., Пузырева Л.В. Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных. *Крымский терапевтический журнал*. 2019;(2):28–32. [Bozoyan AA, Puzyreva LV. Features of bacterial pneumonia in HIV-infected people. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2019;(2):28–32 (In Russ.)].
2. ВИЧ. Основные факты. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 27.07.2022). [HIV. Basic facts. World Health Organization. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (available date: 27.07.2022.)]
3. Пузырева ЛВ, Сафонов АД, Мордык АВ. Особенности пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(3):489–95. [Puzyryova LV, Safonov AD, Mordyk AV. Features of pneumocystis pneumonia in HIV-infected persons. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;11(3):489–95 (In Russ.)].
4. Ватутин НТ, Колесников ВС, Тараторина АА, Ещенко ЕВ, Филук АВ, Борт ДВ. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;1(27):71–6. [Vatutin NT, Kolesnikov VS, Taratorina AA, Eshhenko EV, Filyuk AV, Bort DV. Features of pneumonia in HIV-infected patients. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;1(27):71–6 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76
5. Brown J, Lipman M. Community-Acquired Pneumonia in HIV-Infected Individuals. *Current infectious disease reports*. 2014;16:397. doi: 10.1007/s11908-014-0397-x
6. Русановская Г.Ф. Дифференциальная диагностика COVID-ассоциированной пневмонии и микобактериоза легких у ВИЧ-инфицированного пациента. *Справочник заведующего КДЛ*. 2021;2:66–76. [Rusanovskaya, GF. Differential diagnosis of COVID-associated pneumonia and pulmonary mycobacteriosis in an HIV-infected patient. *Spravochnik Zavedujushhego KDL*. 2021;2:66–76 (In Russ.)].
7. Head BM, Trajtmann A, Rueda ZV, Vélez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017;9:12. doi: 10.1186/s41479-017-0036-z
8. Зимина ВН, Астафьев АВ. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. *Пульмонология*. 2016;26(4):488–97. [Zimina VN, Astaf'ev AV. Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Pulmonology*. 2016;26(4):488–97 (In Russ.)].
9. Хаффарецсас Ю. ВИЧ-инфекция и сопутствующие заболевания. *Вестник СМУС74*. 2019;3(26):52–60. [Xaffaressas Yu. HIV infection and comorbidities. *Vestnik SMUS74*. 2019;3(26):52–60 (In Russ.)].
10. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018;16(7):579–88. doi: 10.1080/14787210.2018.1495560
11. Поваляева ЛВ, Суханова АЕ, Яковлева ЕВ, Бородулин БЕ, Ушмодина ОВ, Пешкова ЛВ. COVID-19 и пневмоцистная пневмония у пациента с ВИЧ-инфекцией. *Врач. Научно-практический журнал*. 2021;32(11):35–7. [Povalyayeva LV, Sukhanova AE, Yakovleva EV, Borodulin BE, Ushmodina OV, Peshkova LV. COVID-19 and pneumocystis pneumonia in a patient with HIV infection. *Vrach*. 2021;32(11):35–7 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2021-11-07
12. Сергеевнн ВИ, Сармометов ЕВ, Рожкова МВ. Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(3):30–6. [Sergevnni VI, Sarmometov EV, Rozhkova MV. Prevalence and severity of new coronavirus disease' clinical course among HIV-infected people in comparison with general population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):30–6 (In Russ.)].
13. Тагирова З.Г., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Шабалина С.В., Магомедова С.А., Даниалбекова З.М., Шахбанов И.Т. Тяжелая пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19 (случай из практики). *Лечащий врач*. 2022;25(12):100–3. [Tagirova ZG, Ponezheva ZhB, Makashova VV, Shabalina SV, Magomedova SA, Danialbekova ZM, Shaxbanov IT. Severe pneumonia with HIV/COVID-19 coinfection (case report). *Lechaschi Vrach*. 2022;25(12):100–3 (In Russ.)]. doi:10.51793/OS.2022.25.12.016

14. Ibrahim D, Bizri AR, El Amine MA, Halabi Z. Chest computed tomography and chest X-ray in the diagnosis of community-acquired pneumonia: a retrospective observational study. *Journal of International medical research*. 2021;49(8):1–9. doi: 10.1177/03000605211039791
15. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol*. 2010;83(996):998–1009. doi: 10.1259/bjr/31200593
16. Боровицкий ВС. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение. *Проблемы медицинской микологии*. 2012;14(1):13–20. [Borovickij VS. Pneumocystis pneumonia. Etiology, pathogenesis, clinic, differential diagnosis, treatment. *Problems of Medical Mycology*. 2012;14(1):13–20 (In Russ.)].
17. Куделя Л.М., Каширских В.Г., Балабанова Ю.В. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;(1):15 [Kudelya LM, Kashirskih VG, Balabanova YuV. Features of the course of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;(1):15 (In Russ.)].
18. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2013;34(2):205–16. doi: 10.1016/j.ccm.2013.01.006
19. Søgaard OS, Reekie J, Ristola M, Jevtovic D, Karpov I, Beniowski M, Servitskiy S, Domingo P, Reiss P, Mocroft A, Kirk O. Severe bacterial non-AIDS infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. *The journal of infection*. 2013;66(5):439–46. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.012
20. Huang YS, Yang JJ, Lee NY, Chen GJ, Ko WC, Sun HY, Hung CC. Treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(9):873–92. doi: 10.1080/14787210.2017.1364991
21. Пузырева ЛВ, Мордык АВ, Овсянников НВ. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019; 9(3):92–8. [Puzryova LV, Mordyk AV, Ovsyannikov NV. Bacterial pneumonias in HIV-infected patients. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019;9(3):92–8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-8
22. Blount RJ, Huang L. Clinical approach to HIV-associated pulmonary disease. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2010;17(5):210–7. doi: 10.1097/CPM.0b013e3181ef16f
23. Rekhtman S, Strunk A, Garg A. Incidence of pneumocystosis among patients exposed to immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1602–7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.052
24. Сайланова Д.К., Байсеркеева Г.Т., Айтжанова Ш.А., Балжигитызы А., Жакипбекова Г.Ж., Курбанова Б.А., Сарсенова А.Н., Телемисова Г.Н. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированного больного. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015;(2):61–4. [Sajlanova DK, Bajserkeeva GT, Ajtzhanova ShA, Balzhigitky'zy' A, Zhakipbekova GZh, Kurbanova BA, Sarsenova AN, Telemisova GN. Pneumocystis pneumonia in an HIV-infected patient. *Vestnik KazNMU*. 2015;(2):61–4 (In Russ.)].
25. Сайланова ДК, Исаков ММ, Тагабай АФ, Жекебай БА. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Наука и образование сегодня*. 2019;7(42):107–13. [Sajlanova DK, Isakov MM, Tagabaj AF, Zhekebay BA. Features of the course of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. *Science and education today*. 2019;7(42):107–13 (In Russ.)].
26. Горелова ИС, Попов АФ, Иванис ВА, Доскал ЭЮ, Кондрашова ЮЛ, Варавина ЕА, Сердцева ЕН, Зацепина ИВ. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных: наблюдение из практики и обзор литературы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(3):94–7. [Gorelova IS, Popov AF, Ivanis VA, Doskal EYu, Kondrashova YuL, Varavina EA, Serdtseva EN, Zatssepina I.V. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients: Experience and literature review. *Pacific Medical Journal*. 2019;(3):94–7 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.94-97
27. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009;14(4):474–85. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x
28. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Семакина С.М., Свеклина Т.С., Васильев Н.Е., Совина И.А., Игнатьева С.И., Семенова Н.Н. Случай пневмонии у ВИЧ-инфицированного пациента. *Здравоохранение Чувашии*. 2009;(1):46–52. [Musalimova GG, Saperov VN, Semakina SM, Sveklina TS, Vasil'ev NE, Sovina IA, Ignateva SI, Semenova NN. A case of pneumonia in an HIV-infected patient. *Zdravooohranenie Chuvashii*. 2009;(1):46–52 (In Russ.)].
29. Сергеев В.И., Овчинников К.В. Проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди ВИЧ-инфицированных и зависимость частоты возникновения инфекции от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):23–8. [Sergevni VI, Ovchinnikov KV. Manifestations of the epidemic process of community-acquired pneumonia among HIV-infected people and the dependence of the incidence of infection on the level of immunodeficiency and viral load. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):23–8 (In Russ.)].
30. Сергеев В.И., Овчинников К.В., Сармометов Е.В., Киршина А.В. Частота возникновения внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(2):62–5. [Sergevni VI, Ovchinnikov KV, Sarmometov EV, Kirshina AV. The incidence of community-acquired pneumonia in HIV-infected people depending on the level of immunodeficiency and viral load. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(2):62–5 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-62-65
31. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir journal*. 2012;39:730–45. doi: 10.1183/09031936.00200210
32. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Тишкевич О.А., Ермак Т.Н., Яровая Е.Б. Вирусная, но не ковидная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(3):69–77. [Shakhgildyan VI, Yadrkhinskaya MS, Orlovsky AA, Domonova EA, Shipulina OYu, Tishkevich OA, Ermak TN, Yarovaya EB. Viral, but not COVID pneumonia in patients with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current Items*. 2021; 11(3): 69–77 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2021.11.3.69-77
33. Broadhurst AGB, Lalla U, Talijaard J, Louw EH, Koegelenberg CFN, Allwood B. The diagnostic challenge of pneumocystis pneumonia and COVID-19 co-infection in HIV. *Respirology case reports*. 2021;9(4):e00725. doi: 10.1002/rcr2.725
34. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Собкин А.Л., Сергеева Н.В., Эргешов А.Э., Романов В.В. Коморбидность туберкулеза органов дыхания и бактериальной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2022;(2):42–53. [Mishin VYu, Mishina AV, Sobkin AL, Sergeeva NV, E'rgeshov AE', Romanov VV. Comorbidity of respiratory tuberculosis and bacterial pneumonia in patients with late stages of HIV infection. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2022;(2):42–53 (In Russ.)]. doi: 10.1101/2022.12.07.22283221
35. Улюкин И.М., Шуклина А.А., Булыгин М.А., Буланьков Ю.И., Орлова Е.С. Объективные сложности в дифференциальной диагностике пневмоцистной пневмонии на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;22(3):117–22. [Uliukin IM, Shuklina AA, Bulygin MA, Bulankov YuI, Orlova ES. Objective difficulties in differential

- diagnosis of pneumocystis pneumonia on the background of human immunodeficiency virus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(3):117–22 (In Russ.]. doi: 10.17816/brmma50546
36. Japanese Respiratory Society. Pneumonia in immunocompromised patients. *Respirology*. 2009 Nov;14 Suppl 2:44–50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01576.x
37. Githinji LN, Gray DM, Zar HJ. Lung function in HIV-infected children and adolescents. *Pneumonia*. 2018;(6):10. doi: 10.1186/s41479-018-0050-9
38. Elango K, Mudgal M, Murthi S, Yella PR, Nagrecha S, Srinivasan V, Sekar V, Koshy M, Ramalingam S, Gunasekaran K. Trends in the Epidemiology and Outcomes of Pneumocystis Pneumonia among Human Immunodeficiency Virus (HIV) Hospitalizations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2768. doi: 10.3390/ijerph19052768
39. Axiaq A, Almohtadi A, Massias SA, Ngemoh D, Harky A. The role of computer tomography scan in the diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2021; 27(3): 163–8. doi: 10.1097/mcp.0000000000000765
40. Garin N, Marti C, Scheffler M, Stirnemann J, Prendki V. Computed tomography scan contribution to the diagnosis if community-acquired pneumonia. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2019;25(3):242–8. doi: 10.1097/mcp.0000000000000567
41. Drummonf MB, Huang L, Diaz PT, Kirk GD, Kleerup EC, Morris A, Rom W, Weiden MD, Zhao E, Thompson B, Crothers K. Factors associated with abnormal spirometry among HIV-infected individuals. *AIDS*. 2015;29(13):1691–1700. doi: 10.1097/QAD.0000000000000750
42. Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2012;18(3):194–201. doi: 10.1097/mcp.0b013e328351f953
43. Wu HY, Wu KS, Huang YL, Dai SH, Chang DY, Kuo SH, Chen SY, Chou CC, Weng YW, Tseng YT, Chen JK, Sy CL, Tsai HC, Lee SS, Chen YS. Identifying predictors for bacterial and fungal coinfection on chest computed tomography in patients with Pneumocystis pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(4):701–9. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.007
44. Крамной И.Е., Лимарев С.В., Вороньжев И.А., Сорочан О.П. Возможности компьютерной томографии в диагностике легких пневмоцистоза легких у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом *Український радіологічний журнал*. 2015; 23(3): 47–51. [Kramnoj IE, Limarev SV, Voron'zhev IA, Sorochan OP. Possibilities of computed tomography in the diagnosis of lung pneumocystosis in HIV-infected and AIDS patients. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2015;23(3):47–51 (In Russ.)].
45. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. [Chuchalin AG, Ajsanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society on the use of the spirometry method. *Pulmonology*. 2014;(6):11–24 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
46. Balas ZC, Jotkar S. Spirometry assessment of interstitial lung disease patients and correlation with its clinical and radiological profile. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2022;11(1):118. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20223623
47. Sussenbach AE, van Gijzel SWL, Lalla-Edward ST, Venter WDF, Shaddock E, Feldman C, Klipstein-Grobush K, Vos AG. The influence of smoking and HIV infection on pulmonary function. *Southern African journal of HIV medicine*. 2022;23(1):1329. doi: 10.4102/sajhivmed.v23i1.1329
48. Varkila MRJ, Vos AG, Barth RE, Tempelman HA, Deville WLJ, Coutinho RA, Grobbee DE, Klipstein-Grobush K. The association between HIV infection and pulmonary function in a rural African population. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210573. doi: 10.1371/journal.pone.0210573
49. Gálvez NJ, Juárez JW. Pulmonary function by spirometry in children with perinatal HIV infection. *World journal of AIDS*. 2020;10(04):215–22. doi: 10.4236/wja.2020.104019

УДК 616.516-053.88 07:616.311-018.74
DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-35-38



Нейротрофины и фактор роста эндотелия сосудов в ротовой жидкости пациентов пожилого возраста: значение в диагностике хронического пародонтита и красного плоского лишая полости рта

В.В. Базарный, М.А. Копенкин, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова, Ю.В. Мандра

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Цель: оценить содержание фактора роста эндотелия сосудов А и мозгового нейротрофического фактора в ротовой жидкости пациентов зрелого и пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом, пациентов пожилого возраста с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 56 человек. Контрольную группу составили здоровые добровольцы молодого возраста от 18 до 44 лет ($n = 10$). В группу сравнения вошли относительно здоровые лица пожилого возраста от 60 до 74 лет ($n = 12$). Были выделены группы пациентов с возраст-ассоциированными стоматологическими заболеваниями: с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести зрелого возраста от 45 до 59 лет ($n = 10$) и пожилого возраста ($n = 14$), с красным плоским лишаем слизистой рта пожилого возраста ($n = 10$). Пациенты прошли стоматологическое обследование. Методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (xMAP, Luminex 200, USA) определяли содержание нейротрофинов и фактора роста эндотелия сосудов А в РЖ (BDNF/ NGF beta/ VEGF-A Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя. **Результаты.** Отсутствовали различия в уровне мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов бета между исследованными группами. Установлено, что пациенты пожилого возраста с красным плоским лишаем слизистой рта характеризовались наибольшим содержанием фактора ангиогенеза, для оценки диагностической ценности которого был выполнен ROC-анализ. Тест отличался умеренной точностью ($AUC = 0,875$). **Заключение.** Мы считаем, что можно рассматривать факторы роста эндотелия сосудов А как инструмент лабораторного мониторинга пациентов пожилого возраста с красным плоским лишаем слизистой рта.

Ключевые слова: ротовая жидкость, мозговой нейротрофический фактор, фактор роста эндотелия сосудов, старение, биомаркеры

Поступила в редакцию: 10.07.23. Получена после доработки: 07.08.23, 10.08.23, 09.11.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В. Нейротрофины и фактор роста эндотелия сосудов в ротовой жидкости пациентов пожилого возраста: значение в диагностике хронического пародонтита и красного плоского лишая полости рта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:35–38. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-35-38

Для корреспонденции: Копенкин Максим Александрович – аспирант, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3); ORCID: 0000-0002-6092-3734; тел.: +7 (922) 220-43-85; e-mail: maximkopenkin@yandex.ru

Neurotrophins and vascular endothelial growth factor in oral fluid of elderly patients: diagnostic value for chronic periodontitis and oral lichen planus

V.V. Bazarnyi, M.A. Kopenkin, L.G. Polushina, E.A. Sementsova, Yu.V. Mandra

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Objective. To evaluate the vascular endothelial growth factor A and brain-derived neurotrophic factor in the oral fluid of mature and elderly patients with chronic periodontitis and oral lichen planus. **Materials and methods.** The study involved 56 participants. The control group consisted of healthy volunteers aged 18–44 ($n=10$). The comparison group included relatively healthy elderly people aged 60–74 ($n=12$). The distinguished groups of patients with age-associated dental diseases included: moderate chronic periodontitis mature patients of 45–59 years ($n=10$) and elderly patients ($n=14$), as well as elderly patients with oral lichen planus ($n=10$). The patients underwent dental examination. The content of neurotrophins and vascular endothelial growth factor A in saliva (BDNF/ NGF beta/ VEGF-A Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) was determined by the multiparametric fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP, Luminex 200, USA) in compliance with the manufacturer protocol. **Results.** The groups reveal no differences in the level of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor beta. The elderly patients with oral lichen planus were found to obtain the highest angiogenesis factor, which diagnostic value was assessed by ROC-analysis. The test appears moderately accurate ($AUC=0.875$). **Conclusion.** Vascular endothelial growth factor A can be considered for laboratory monitoring of elderly patients with oral lichen planus.

Keywords: oral fluid, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, aging, biomarkers

Received 10 July 2023; Revised 7, 10 August 2023, 11 November 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Polushina L.G., Sementsova E.A., Mandra Yu.V. Neurotrophins and vascular endothelial growth factor in oral fluid of elderly patients: diagnostic value for chronic periodontitis and oral lichen planus. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:35–38. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-35-38

Corresponding author: Maksim A. Kopenkin, postgraduate student, junior research fellow at the central scientific research laboratory of Ural State Medical University (3 Repina Street, Yekaterinburg, 620028, Russia); ORCID: 0000-0002-6092-3734; tel.: +7 (922) 220-43-85; e-mail: maximkopenkin@yandex.ru

Важнейшим компонентом здоровья как состояния физического и психического благополучия является здоровье полости рта (Oral health). Это многогранное понятие, которое подразумевает отсутствие стоматологических заболеваний и сохранность физиологических функций ротовой полости [1]. Особое значение здоровье полости рта приобретает у людей пожилого возраста, так как указанные лица относятся к группе повышенного риска развития стоматологических заболеваний, ассоциированных со старением, таких как хронический генерализованный пародонтит (ХГП) и красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ) [2, 3].

В патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний полости рта определенное значение имеет нарушение ангиогенеза и микроциркуляции, важными регуляторами которых являются факторы роста эндотелия сосудов. Выделяют несколько белков данного семейства, однако считают, что наибольшей физиологической значимостью обладает фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) [4]. Хроническое воспаление, определяющее некоторое патогенетическое сходство ХГП и КПЛ, характеризуется вовлечением в процесс VEGF-A через активацию иммунных клеток. Ангиогенная стимуляция сначала действует как провоспалительный фактор, обуславливая местный отек через повышение проницаемости сосудов. Затем образование новых капилляров способствует регенерации тканей, обеспечивая оксигенацию и поступление иммунных клеток, метаболитов в очаг воспаления [5]. Особенностью регенеративных процессов при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта является активное участие мезенхимальных стволовых клеток – пульпы зуба, периодонтальной связки, десны. Эти клетки продуцируют факторы ангиогенеза, а также нейротрофические факторы, в частности мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов бета (NGF- β) [6]. Известно также, что BDNF и NGF- β экспрессируются в тканях пародонта, а NGF- β продуцируется слюнными железами и клетками слизистой оболочки рта, играя определенную роль в регенерации тканей [7, 8]. Определение рассмотренных факторов роста в ротовой жидкости (РЖ), органоспецифическом компоненте полости рта, представляет интерес в диагностике и лабораторном мониторинге указанных возраст-ассоциированных заболеваний.

Вышеизложенное определило цель данного исследования – оценить содержание в РЖ VEGF-A и BDNF у пациентов зрелого и пожилого возраста с ХГП и КПЛ.

Материалы и методы

В открытом одноцентровом одномоментном исследовании было обследовано 56 человек. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев молодого возраста от 18 до 44 лет (медиана – 38,00 (интерквартильный размах составил 32,00–41,00)). Была выделена

группа сравнения, в которую вошли 12 относительно здоровых человек, не имеющих признаков возрастных стоматологических заболеваний, пожилого возраста от 60 до 74 лет (63,00 (60,75–69,25)). Мы сформировали три группы пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями: в первую вошли 10 пациентов с ХГП средней степени тяжести зрелого возраста от 45 до 59 лет (50,00 (47,50–52,50)); во вторую – 14 пациентов пожилого возраста (68,00 (66,00–70,00)) с ХГП средней тяжести; в третью – 10 пациентов пожилого возраста (69,00 (69,00–73,00)) с КПЛ. Возрастная периодизация основана на классификации, рекомендованной VII Всесоюзной научной конференцией по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии.

Клиническая часть работы проведена в стоматологической клинике УГМУ. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты прошли комплексное стоматологическое обследование, включавшее основные (опрос, осмотр) и дополнительные методы (рентгенологическое исследование, индексная оценка стоматологического статуса). Рентгенологическое исследование включало в себя 3D-исследование на аппарате Orthophos SL (Sirona). Для всех пациентов был определен индекс интенсивности кариеса зубов (КПУ) как сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов. В качестве гигиенического индекса был использован упрощенный индекс гигиены (УИГ) (ONI-S, Green – Vermillion, 1964). В качестве пародонтального индекса для оценки наличия и распространенности воспаления десны был рассчитан папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА).

Испытуемые пожилого возраста характеризовались полиморбидностью (сочетанием 2–3 соматических и стоматологических заболеваний). Критерии включения пациентов: соответствие требованиям принятой возрастной периодизации, клиническое подтверждение стоматологического статуса, отсутствие тяжелой соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации. Критерии исключения пациентов: наличие острых травм, сахарный диабет 1-го, 2-го типа. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Helsinki, 2000). Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета УГМУ (протокол № 8 от 21.10.2022 г.).

Материалом для исследования послужила нестимулированная РЖ, полученная путем пассивного слюноистечения в микропробирку. Концентрацию факторов роста в РЖ определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) [9]. Определяли содержание BDNF (BDNF Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA), VEGF-A (VEGF-A Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) и NGF- β (NGF beta Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью языка программирования Python (версия 3.9.12), открытых библиотек SciPy (версия 1.7.3), scikit-posthocs (версия 0.7.0), Scikitlearn (версия 1.0.2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены как медиана, 25-й; 75-й квартиль – Ме (Q1–Q3). Распределение данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Использовали критерий Краскела – Уоллиса (непараметрическая альтернатива ANOVA) при сравнении трех и более групп, а для проверки различий между отдельными группами применялся тест Данна с поправкой Холма – Бонферрони. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. При оценке диагностической эффективности использовали ROC-анализ с оценкой площади под ROC-кривой (AUC), определением диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) теста.

Результаты исследования

В данной работе было обследовано 56 человек трех возрастных групп, 34 из которых страдали возраст-ассоциированными стоматологическими заболеваниями. Для объективной оценки состояния здоровья полости рта в исследуемых группах были проведены следующие индексы: КПУ, РМА и УИГ (табл. 1).

Значение индекса интенсивности кариеса зубов КПУ не имело различий между группами. Пациенты пожилого возраста с ХГП и КПЛ имели схожие результаты оценки индекса РМА. Индекс УИГ отличался наибольшими значениями в группе пациентов пожилого возраста с ХГП и в группе с КПЛ.

В данной работе определяли содержание BDNF и VEGF-A в РЖ у относительно здоровых лиц пожилого возраста (группа сравнения), пациентов зрелого

и пожилого возраста с ХГП средней степени тяжести, пациентов пожилого возраста с КПЛ (табл. 2).

Не было выявлено отличий в содержании BDNF между исследованными когортами. Было установлено, что пациенты пожилого возраста с КПЛ имели статистически значимо больший уровень VEGF-A в РЖ по сравнению с группой сравнения и контрольной группой. В одной из групп было оценено содержание NGF- β (пг/мл) в РЖ. Уровень указанного пептида в группе пациентов зрелого возраста с ХГП составил 38,40 (14,77–49,03), что было несколько выше, чем в контрольной группе – 17,60 (6,30–38,40). Однако различия в содержании NGF- β отсутствовали ($p = 0,16$).

Был выполнен ROC-анализ для оценки диагностической ценности определения VEGF-A в РЖ. Установлено, что тест отличался умеренной точностью при выявлении пациентов с КПЛ при сравнении со здоровыми людьми молодого и пожилого возраста. При значении критической точки (cut-off) «более 642,80 пг/мл» AUC составил 0,875, ДЧ – 100,00%, ДС – 83,40%.

Обсуждение полученных данных

Пациенты с пожилого возраста с ХГП и КПЛ имели сопоставимые значения индекса РМА, отличаясь неудовлетворительным уровнем гигиены. Это согласуется с представлениями об этиологии и патогенезе рассматриваемых заболеваний, так как нарушение микробиома полости рта и образование биопленок как ведущий этиологический фактор пародонтита может опосредовать развитие КПЛ за счет локального воспаления СОПР и модуляции аутоиммунных реакций [10].

В данной работе была проведена оценка уровня нейротрофинов в РЖ у пациентов пожилого возраста с ХГП и КПЛ. Мы не обнаружили различий в уровнях слюварного BDNF и NGF- β в обследованных группах. Сообщалось, что пациенты с ХГП отличались выраженной экспрессией

Клиническая характеристика пациентов

Таблица 1

Индекс	Группа сравнения (n = 12)	Пациенты пожилого возраста с ХГП (n = 14)	Пациенты зрелого возраста с ХГП (n = 10)	Пациенты пожилого возраста с КПЛ (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)	p
КПУ	20,0 (18,0–22,0)	25,0 (20,0–25,5)	11,00 (10,2–23,7)	23,0 (21,7–24,0)	11,5 (10,2–16,7)	0,443
РМА	43,0 (35,0–54,0)	67,0 (60,0–77,5)	48,0 (32,2–53,2)	71,5 (56,7–84,0)	14,5 (11,5–19,0)	0,019
УИГ	1,9 (1,9–2,0)	2,6 (2,2–2,7)	1,9 (1,7–2,0)	2,5 (2,2–2,8)	1,3 (1,0–1,6)	0,009

Содержание BDNF и VEGF-A в РЖ в исследованных группах

Таблица 2

Показатель	Группа сравнения (n = 12)	Группа пожилого возраста с ХГП (n = 14)	Группа зрелого возраста с ХГП (n = 10)	Группа пожилого возраста с КПЛ (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)	p
BDNF, пг/мл	15,80 (15,80–299,52)	15,50 (15,25–241,65)	15,00 (7,50–1142,00)	16,00 (15,60–19,50)	106,50 (15,30–197,70)	0,526
VEGF-A, пг/мл	454,20 (207,47–566,22) ¹	457,10 (281,50–1178,65)	742,60 (537,10–747,45)	1414,00 (1293,00–1496,00) ^{1,2}	175,40 (144,40–582,60) ²	0,017

¹ $p = 0,031$; ² $p = 0,019$.

BDNF в тканях пародонта по сравнению с контрольной группой [7]. При этом выработка BDNF стволовыми клетками пародонтальной связки снижалась по мере старения, что сопровождалось уменьшением экспрессии остеогенных пептидов с увеличением маркеров клеточного старения [11]. Оценка содержания NGF- β в РЖ отличалась аналитическими сложностями, поскольку основным источником данного нейротрофина в РЖ являются слюнные железы, продуцирующие преимущественно проформу NGF, а не зрелый NGF- β [12]. Вероятно, низкая концентрация исследованных нейротрофинов в РЖ при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта не позволила установить ожидаемые взаимосвязи.

Значимое место в патогенезе хронических воспалительных заболеваний отводится «дефициту» ангиогенеза, в частности ангиогенным факторам роста. В данном исследовании были установлены существенные различия в содержании VEGF-A между группой пациентов с КПЛ и здоровыми лицами пожилого и молодого возраста. Известно, что ткани СОПР характеризуются выраженной экспрессией VEGF при КПЛ, а пациенты с данным заболеванием отличаются более высоким уровнем VEGF в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми [13]. Результаты проведенного ROC-анализа говорят о высокой диагностической ценности определения слюварного VEGF-A у пациентов пожилого возраста с КПЛ. В данном исследовании уровень VEGF-A РЖ у пациентов с ХГП не имел существенных отличий, хотя в литературе представлены данные, демонстрирующие ценность определения VEGF в РЖ при указанной патологии [4]. Отсутствие подобных результатов объясняется тем, что в приведенных исследованиях определяли суммарное содержание белков семейства VEGF. Поэтому можно с осторожностью предположить, что VEGF-A не является ключевым ангиогенным пептидом при ХГП.

Заключение

В данном исследовании оценивалось содержание нейротрофинов и одного из ведущих проангиогенных пептидов в РЖ пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями полости рта. Пациенты зрелого и пожилого возраста с ХГП и КПЛ не имели различий в содержании BDNF и NGF- β , что может быть вызвано их относительно невысокими концентрациями в РЖ. Пациенты пожилого возраста с КПЛ отличались наиболее высоким уровнем VEGF-A в РЖ. Эффективность оценки уровня слюварного VEGF-A при КПЛ характеризовалась умеренной точностью. Мы считаем, что можно рассматривать VEGF-A как инструмент лабораторного мониторинга пациентов пожилого возраста с КПЛ. Относительно невысокий уровень VEGF-A у пациентов зрелого и пожилого возраста с ХГП позволяет предположить, что VEGF-A не является ключевым проангиогенным фактором при данном заболевании.

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

Источник финансирования: работа проводилась в рамках государственного задания «Генетические

и эпигенетические основы прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека». Регистрационный номер 122120100026-3.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – БВВ, МЮВ

Сбор и обработка материала – СЕА, ПЛГ

Статистическая обработка – КМА

Написание текста – БВВ, КМА

Редактирование – БВВ, МЮВ

Литература / References

1. Astvaldsdottir A, Bostrom AM, Davidson T, Gabre P, Gahnberg L, Sandborgh Englund G, Skott P, Stahlacke K, Tranaeus S, Wilhelmsson H, Wardh I, Ostlund P, Nilsson M. Oral health and dental care of older persons-A systematic map of systematic reviews. *Gerodontology*. 2018;35(4):290–304. doi: 10.1111/ger.12368
2. Cafiero C, Matarasso M, Marenzi G, Iorio Siciliano V, Bellia L, Sammartino G. Periodontal care as a fundamental step for an active and healthy ageing. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:127905. doi: 10.1155/2013/127905
3. González-Moles MA, Warnakulasuriya S, Gonzalez-Ruiz I, Gonzalez-Ruiz L, Ayen A, Lenouvel D, Ramos-Garcia P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. 2021;27(4):813–28. doi: 10.1111/odi.13323
4. Niklander S, Bordagaray MJ, Fernandez A, Hernandez M. Vascular endothelial growth factor: a translational view in oral non-communicable diseases. *Biomolecules*. 2021;11(1):85. doi: 10.3390/biom11010085
5. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol*. 2016; 100(5):979–84. doi: 10.1189/jlb.4MR0316-102R
6. Liang C, Liao L, Tian W. Stem cell-based dental pulp regeneration: insights from signaling pathways. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(4):1251–63. doi: 10.1007/s12015-020-10117-3
7. Correa JD, Pereira DS, Madeira MF, Queiroz-Junior CM, Souza DG, Teixeira MM, Costa JE, Teixeira AL, da Silva TA. Brain-derived neurotrophic factor in chronic periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:373765. doi: 10.1155/2014/373765
8. Schenck K, Schreurs O, Hayashi K, Helgeland K. The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):386. doi: 10.3390/ijms18020386
9. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А., Абдулкеримов Т.Х., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г. Нарушение баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов ротовой жидкости при переломах верхней челюсти. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):57–62. [Bazarnyi VV, Mandra YuV, Kopenkin MA, Abdulkrimov TK, Maximova AY, Polushina LG. Impairment of the balance of angiogenic and neurogenic polypeptides of the oral fluid in fractures of the maxilla. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):57–62 (In Russ.)]. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62
10. Ide M, Karimova M, Setterfield J. Oral health, antimicrobials and care for patients with chronic oral diseases – a review of knowledge and treatment strategies. *Front Oral Health*. 2022;3:86695. doi: 10.3389/froh.2022.86695
11. Meng L, Yang P, Zhang W, Zhang X, Rong X, Liu H, Li M. Brain-derived neurotrophic factor promotes orthodontic tooth movement by alleviating periodontal ligament stem cell senescence. *Cell Signal*. 2023;108:110724. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110724
12. Matin MJ, Li D, Peterson J, Taylor MK, Laurent HK, Lucas T, Granger SJ, Granger DA, Granger SW. Measuring nerve growth factor in saliva by immunoassay: a cautionary note. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:235–7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.030
13. Al-Hassiny A, Friedlander LT, Parachuru VPB, Seo B, Hussaini HM, Rich AM. Upregulation of angiogenesis in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(2):173–8. doi: 10.1111/jop.12665

УДК 616.379-008.64-053.2:616-092.19
DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42



Нарушение антиоксидантной функции у детей с диабетическим кетоацидозом

Ю.В. Быков^{1,2}, В.А. Батурин¹, А.П. Воробьева², А.А. Вартанян¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

Цель: проанализировать уровни антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) при сахарном диабете (СД) 1-го типа у детей и подростков. **Материалы и методы.** Обследовано 74 ребенка: 50 детей с ДКА (группа исследования) и 24 условно здоровых ребенка (контрольная группа). Дети из группы исследования были поделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – дети с ДКА на фоне дебюта СД 1-го типа ($n = 27$), 2 подгруппа – дети с ДКА на фоне хронического СД 1-го типа ($n = 23$). У всех детей выполнено определение концентрации СОД и ГП в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Достоверность между данными определяли при помощи критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и коэффициента Спирмена. **Результаты.** Выявлено достоверное уменьшение СОД и ГП у детей с ДКА: 13130 [13005–18255] Pg/ml и 50,085 [42,02–70,325] Ng/ml, по сравнению с контролем: 16415 [13370–19935] Pg/ml и 84,695 [52,49–144,5] Ng/ml соответственно. Отмечены минимальные показатели СОД и ГП у пациентов с ДКА на фоне хронического течения СД 1-го типа по сравнению с детьми при дебюте заболевания. Показана достоверная корреляция между возрастом, длительностью заболевания, количеством ДКА в анамнезе и низкими значениями СОД и ГП. **Заключение.** Обнаружено снижение антиоксидантной функции у детей с ДКА при СД 1-го типа. СОД и ГП могут служить маркерами оксидативного стресса при ДКА в педиатрической практике. Максимально раннее определение СОД и ГП может улучшить и терапию ДКА у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, антиоксидантная функция, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза

Поступила в редакцию: 02.12.22. Получена после доработки: 15.12.22. Принята к публикации: 19.04.23

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А.П., Вартанян А.А. Нарушение антиоксидантной функции у детей с диабетическим кетоацидозом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:39–42. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310); ORCID: 0000-0003-4705-3823; тел.: + 7 (962) 443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com

Decreased antioxidant capacity in children with diabetic ketoacidosis

Yu.V. Bykov^{1,2}, V.A. Baturin¹, A.P. Vorobyova², A.A. Vartanyan¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ²City Children's Clinical Hospital named G.K. Filippovsky, Stavropol, Russia

Objective. To analyze the levels of antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP) against the background of diabetic ketoacidosis (DKA) in type 1 diabetes mellitus (DM) children and adolescents. **Materials and methods.** The study involved examination of 74 children: 50 DKA children (study group) and 24 relatively healthy children (control group). The study group children were divided into two subgroups: subgroup 1 included children with DKA against the background of type 1 DM onset ($n=27$), subgroup 2 consisted of children with DKA against the background of chronic type 1 DM ($n=23$). SOD and GP concentrations in blood plasma were determined in all children by enzyme immunoassay. The reliability between the data was estimated using the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and Spearman coefficient. **Results.** A significant decrease in SOD and GP in children with DKA was revealed as follows: 13130 [13005–18255] Pg/ml and 50.085 [42.02–70.325] Ng/ml, compared to controls: 16415 [13370–19935] Pg/ml and 84.695 [52.49–144.5] Ng/ml, respectively. Minimal SOD and GP were noted in patients with DKA at the background of chronic type 1 DM, compared to DM onset children. The study indicates a reliable correlation between age, duration of the disease, number of DKA in the history and low values of SOD and GP. **Conclusion.** Decreased antioxidant capacity was found in children with DKA in type 1 DM. SOD and GP can be considered in pediatric practice as markers of oxidative stress in DKA. In addition, an early detection of SOD and GP contributes to the efficient therapy of DKA in children and adolescents.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, antioxidant capacity, superoxide dismutase, glutathione peroxidase

Received 2 December 2023; Revised 15 December 2023; Accepted 14 April 2023

For citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyova A.P., Vartanyan A.A. Decreased antioxidant capacity in children with diabetic ketoacidosis. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:39–42. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42

Corresponding author: Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), assist. of Dept. of anesthesiology and intensive care with postgraduate course Stavropol State Medical University (310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia); ORCID: 0000-0003-4705-3823; phone: + 7 (962) 443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом (СД) 1-го типа у детей и подростков увеличивается

во всем мире [1, 2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым и тяжелым осложнением данного

заболевания, которое характеризуется усилением глюконеогенеза, гликогенолиза и метаболического ацидоза на фоне неконтролируемой гипергликемии [3, 4].

Гипергликемия в рамках ДКА вызывает окислительный стресс (ОС), стимулируя выработку митохондриальных активных форм кислорода, что вызывает последующую резистентность к инсулину [4, 5]. ОС характеризуется дисбалансом между образованием свободных радикалов и снижением антиоксидантной функции (АФ) организма [6]. Негативное действие свободных радикалов нейтрализуется эндогенными биологическими антиоксидантами, такими как: глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) каталаза, витамины и др. [6]. Гипергликемия и перепроизводство супероксид-анионов на фоне СД 1-го типа угнетают эндогенную антиоксидантную систему, что может инициировать диабетические осложнения и утяжелять течение СД [5].

При развитии СД 1-го типа количество свободных радикалов на фоне ОС увеличивается, а количество антиоксидантных ферментов снижается [7]. СОД обеспечивает первую линию защиты от чрезмерной выработки супероксидов и повреждения клеток от ОС [8]. Приводятся данные о снижении СОД у детей с СД 1-го типа [9]. ГП, работающая параллельно с СОД, защищает клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения и количество этого фермента может быть снижено у пациентов с СД 1-го типа [10].

Цель настоящей работы состояла в исследовании уровней антиоксидантных ферментов в крови на фоне ДКА при СД 1-го типа у детей и подростков.

Материалы и методы

В открытое слепое контролируемое исследование вошло 74 ребенка (38 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $10,06 \pm 0,38$ года), из них 50 детей составили пациенты с СД 1-го типа (группа исследования) и 24 условно здоровых детей (группа контроля). В группу исследования вошли 26 мальчиков и 24 девочки (средний возраст – $10,89 \pm 0,74$ года), в группу контроля – 12 мальчиков и 12 девочек (средний возраст – $10,69 \pm 0,9$ года). 27 детей (54%) из группы исследования составили дети с ДКА с впервые выявленной формой СД 1-го типа (1-я подгруппа) и 23 ребенка (46%) с ДКА с хронической формой СД 1-го типа (2-я подгруппа). Общая длительность заболевания СД 1-го типа у детей из 2-й подгруппы составила $5,04 \pm 0,69$ года. По данным анамнеза дополнительно у детей оценивали общее количество экстренных госпитализаций с ДКА в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ), которое в среднем составило 2 госпитализации [1–3].

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Соответствие международному исследованию (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.) и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского

государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2021 г.).

На момент исследования все пациенты с СД 1-го типа были экстренно госпитализированы в ПРИТ с ДКА. Из клинических проявлений отмечались: тахипноэ, сухость кожных покровов, тошнота и рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, нарушение уровня сознания до оглушения. Средний уровень гипергликемии составил $15,8 \pm 0,87$ ммоль/л, уровень кетоновых тел в моче – $14,2 \pm 1,02$ ммоль/л. При поступлении все дети получали лечение: инфузионная терапия (0,9% NaCl, 10% глюкоза, 0,9% NaCl) из расчета суточной физиологической потребности + 20–50 мл/кг/сут исходя из степени дегидратации; 4% KCl в/в капельно в рамках инфузионной терапии, в дозе 3–6 мэкв/кг/сут; инсулины короткого действия (Актрапид) – 1 ЕД/кг/сут в/в через инфузомат, энтеросгель 15 г – 4 раза в сутки. Все дети были проконсультированы эндокринологом, педиатром, неврологом и окулистом.

В контрольную группу были включены дети, которые были госпитализированы в хирургическое отделение по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети, средний возраст – $10,69 \pm 0,9$ года).

Критерии включения в группу исследования:

- пациенты с диагнозом СД 1-го типа, осложненным ДКА и подтвержденными клинико-лабораторными критериями;
- возраст детей от 3 до 18 лет.

Критерии исключения из группы исследования:

- наличие любой другой острой патологии или сопутствующей хронической патологии;
- отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- отсутствие любой острой патологии или сопутствующей хронической патологии;
- возраст детей от 3-х до 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Пробы венозной крови на концентрацию антиоксидантных ферментов брали всем детям непосредственно при поступлении в стационар. Пациентам из группы исследования забор крови проводился в круглосуточном режиме, пациентам из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления в клинику. Исследование проводилось при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud-Clone Corp., USA. Исследования проводились на базе лаборатории ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» (научный руководитель проф. В.А. Батурин, лицензия № Л041-01197-26/00365439). При определении концентрации маркеров применялись общепринятые методы, которые были основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [11]. В качестве показателей «условной нормы» принимались средние значения маркеров АФ у детей контрольной группы.

Таблица 1

Средние показатели (Ме 25–75%) маркеров АФ организма у пациентов с ДКА и условно здоровых детей

Группы детей	СОД (Pg/ml)	ГП (Ng/ml)
Группа исследования (n = 50)	13130 [13005–18255]	50,085 [42,02–70,325]
Контрольная группа (n = 24)	16415 [13370–19935]*	84,695 [52,49–144,5]**

Примечание: достоверные различия по критерию Манна – Уитни между двумя группами исследования: * – $p = 0,04$ (СОД); ** – $p = 0,0004$ (ГП).

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета Statistica (StatSoftInc., США) 10.0. С помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения. В зависимости от распределения средние данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха (Ме 25–75%). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса. Для изучения взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости (p -value) был принят за $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ средних показателей маркеров АФ показал достоверное снижение показателей СОД (Pg/ml) и ГП (Ng/ml) у детей с СД 1-го типа на фоне ДКА по сравнению с условно здоровыми детьми (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что снижение средних значений ГП (Ng/ml) у пациентов с ДКА, было более выраженным при сравнении со значениями «условной нормы» у контрольных детей.

При дальнейшем анализе двух подгрупп детей с ДКА выявлены изменения в уровнях маркеров АФ организма в зависимости от длительности течения СД 1-го типа (табл. 2). Так, минимальные показатели СОД (Pg/ml) были обнаружены именно у детей с ДКА при хроническом течении СД 1-го типа (1-я подгруппа). У пациентов с дебютом заболевания и ДКА средние показатели СОД (Pg/ml) были приближены к значениям «условной нормы» детей из контрольной группы. Средние значения ГП (Ng/ml) также имели минимальные показатели у детей

Таблица 2

Средние показатели (Ме 25–75%) маркеров АФ организма у пациентов с ДКА, в зависимости от длительности заболевания

Группы детей	СОД (Pg/ml)	ГП (Ng/ml)
Пациенты с впервые выявленным СД 1-го типа, 1-я подгруппа (n = 27)	16045 [14000–18940]	77,3 [85,11–138]
Пациенты с хроническим течением СД 1-го типа, 2-я подгруппа (n = 23)	13065 [12095–14765]	56,21 [39,35–76,84]
Контроль (n = 24)	16415 [13370–19935]*	84,695 [52,49–144,5]**

Примечание: достоверные различия по критерию Краскела – Уоллиса между тремя подгруппами исследования: * – $p = 0,0000$ (СОД); ** – $p = 0,005$ (ГП).

с ДКА из 2-й подгруппы (хроническое течение СД 1-го типа). У пациентов с ДКА из 1-й подгруппы (впервые выявленная форма СД 1-го типа) показатели ГП (Ng/ml) были гораздо выше и приближались к значениям у условно здоровых детей.

Проведенный дополнительный корреляционный анализ выявил достоверную связь практически между всеми исследуемыми признаками (табл. 3). Например, выявлена сильная положительная корреляционная связь между возрастом пациентов, длительностью заболевания и количеством поступлений в ПРИТ с ДКА в анамнезе и сильная отрицательная связь между возрастом пациентов и показателями СОД и ГП. Длительность заболевания имела сильную положительную корреляционную связь с количеством поступления в ПРИТ в анамнезе и умеренную отрицательную связь с показателями СОД и ГП. Среднее количество поступлений с ДКА в ПРИТ в анамнезе отрицательно коррелировала со значениями СОД и ГП (умеренная связь). Показатели СОД и ГП имели умеренную положительную корреляционную связь между собой.

Обсуждение полученных данных

Анализ полученных данных указывает на нарушение АФ организма у детей с СД 1-го типа на фоне ДКА. Обнаружено снижение антиоксидантных ферментов (СОД и ГП) у пациентов с проявлениями ДКА. Если снижение уровня СОД и ГП при СД 1-го типа в педиатрической практике было отмечено и другими авторами [9, 10], то низкие

Таблица 3

Корреляция Спирмена между исследуемыми признаками

Исследуемые признаки	Возраст	Длительность заболевания	Количество поступления в ПРИТ с ДКА в анамнезе	СОД	ГП
1	1,000000	0,860383	0,752052	-0,679266	-0,721006
2	0,860383	1,000000	0,900524	-0,594291	-0,650724
3	0,752052	0,900524	1,000000	-0,580901	-0,666942
4	-0,679266	-0,594291	-0,580901	1,000000	0,491107
5	-0,721006	-0,650724	-0,666942	0,491107	1,000000

показатели данных ферментов в рамках ДКА, по-видимому, отмечены нами впервые. Интересно, что снижение показателей СОД и ГП на фоне ДКА имели минимальные значения именно у детей с хроническим течением СД 1-го типа, что подтверждает данные о том, что проявления ОС нарастают по ходу течения этого заболевания [12]. Выявлена достоверная корреляционная связь между возрастом, длительностью заболевания, количеством декомпенсаций и снижением антиоксидантных ферментов. Таким образом, можно говорить о снижении АФ организма у детей на фоне ДКА с ухудшением в течение развития СД 1-го типа, что говорит о нарастании проявлений ОС.

Полученные нами результаты подтверждают данные, что гипергликемия на фоне ДКА может провоцировать ОС с параллельным снижением АФ организма [13]. ОС может утяжелять течение ДКА, в том числе за счет развития осложнений, однако литературные данные по этой проблематике приводятся только по взрослой популяции или по СД 2-го типа [13, 14]. Выявленное нами снижение АФ на фоне ДКА зафиксировано именно у детей и подростков с СД 1-го типа, что ранее не было отмечено в других исследованиях.

Заключение

Определение маркеров антиоксидантной функции имеет большое значение для диагностики оксидативно-го стресса в рамках диабетического кетоацидоза у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Своевременная коррекция нарушений антиоксидантных систем снижает риск осложнений диабетического кетоацидоза и повторных декомпенсаций при лечении СД 1-го типа в педиатрической популяции.

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 – БЮВ, БВА

Сбор и обработка материала – БЮВ, ВАП, ВАА

Статистическая обработка данных – БЮВ

Анализ и интерпретация данных – БЮВ, БВА, ВАП, ВАА

Написание и редактирование текста – БЮВ, БВА, ВАП

Литература / References

1. Janner M., Saner C. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Bone Health in Children. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(3):205–14. doi: 10.1159/000521627
2. Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Степаненко К.В., Полякова О.В., Клиточенко Г.В., Петрова И.В., Емельянова С.А., Скиба А.П. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Фармация и фармакология.* 2022;10(1):93–103. [Malyuzhinskaya NV, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Stepanenko KV, Polyakova OV, Klitochenko GV, Petrova IV, Emelyanova SA, Skiba AP. Pharmacotherapy possibilities of cardiovascular autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at the preclinical stage. *Pharmacy and Pharmacology.* 2022;10(1):93–103 (In Russ.).] doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103
3. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник.* 2021;2:85–95. [Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From pathophysiology to prevention. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;2:85–95 (In Russ.).] doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
4. Otal Y, Kahraman FA, Haydar FG, Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(10):e13006. doi: 10.1111/eci.13006
5. Kostopoulou E, Livada I, Partsalaki I, Lamari F, Skiadopoulos S, Rojas Gil AP, Spiliotis BE. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens).* 2020;19(3):433–8. doi: 10.1007/s42000-020-00189-8
6. Hoffman WH, Siedlak SL, Wang Y, Castellani RJ, Smith MA. Oxidative damage is present in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res.* 2011;1369:194–202. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.085
7. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress. A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5): 547–53. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013
8. Suys B, de Beeck LO, Rooman R, Kransfeld S, Heuten S, Goovaerts I, Vrints C, de Wolf D, Matthys D, Manuel-y-Keenoy B. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase? *Pediatr Res.* 2007;62(4):456–61. doi: 10.1203/PDR.0b013e318142581a
9. Ramakrishna V, Jaikhani R. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagn Pathol.* 2007;2:22. doi: 10.1186/1746-1596-2-22
10. Kueakhai P, Chaithirayanon K, Chaiwichien A, Samrit T, Osotprasit S, Suksomboon P, Jaikua W, Sobhon P, Changklungmoa N. Monoclonal antibody against Fasciola gigantica glutathione peroxidase and their immunodiagnosis potential for fasciolosis. *Vet Parasitol.* 2019;276:108979. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.108979
11. El Amrousy D., El-Afify D., Shabana A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res.* 2021;89(4):878–81. doi: 10.1038/s41390-020-01197-5
12. Chaudhuri A., Umpierrez G.E. Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crises and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(4): 257–8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.04.016
13. Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, Tsouvalas M, Konstantopoulos I. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). *Endocrine Journal.* 2011;58:1045–53. doi: 10.1507/endocrnej11-0024

УДК 616-089.819.843-06-022:579.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47



Stenotrophomonas maltophilia как возбудитель имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля

Е.М. Гордина, С.А. Божкова, А.Н. Рукина

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценка этиологической значимости *S. maltophilia* в развитии ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ частоты выделения *S. maltophilia* от пациентов с перипротезной инфекцией и остеомиелитом с 2005 по 2020 г. с применением программы «Микроб-2». Выделение клинических изолятов проводили в соответствии со стандартными методиками. Идентификацию осуществляли на панелях Microplate с помощью iEMS Reader MF. Антибиотикочувствительность культур изучали в соответствии с требованиями EUCAST. **Результаты.** За 16 лет идентифицировано 69 штаммов *S. maltophilia* – 0,33% от всех выделенных возбудителей ($n = 20\ 631$). В 50% случаев изолировали из тканевых биоптатов, в 30% – в раневом отделяемом. В 89% *S. maltophilia* выделяли в микробных ассоциациях, в том числе в 65% случаев совместно с грамположительными бактериями, в 18% – с другими неферментирующими грамотрицательными бактериями и в 6% – с другими патогенами. К триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 63%, устойчивы – 25,5% изолятов. Установлено увеличение доли чувствительных культур к данному препарату с 63% в 2011–2014 гг. до 81% в 2015–2019 гг. ($p = 0,08$). **Заключение.** *S. maltophilia* необходимо рассматривать как возможный этиологический агент, способный вызывать тяжелые хронические ортопедические инфекции.

Ключевые слова: *Stenotrophomonas maltophilia*, ортопедическая инфекция, антибиотикорезистентность, микробные ассоциации, триметоприм/сульфаметоксазол, ко-тримаксозол

Поступила в редакцию: 31.05.23. Получена после доработки: 09.06.23, 30.11.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Рукина А.Н. *Stenotrophomonas maltophilia* как возбудитель имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;1:43–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47

Для корреспонденции: Гордина Екатерина Михайловна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Stenotrophomonas maltophilia as a causative agent of implant-associated infection in trauma and orthopedic patients

Е.М. Gordina, S.A. Bozhkova, A.N. Rukina

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Objective. To evaluate an etiologic significance of *S. maltophilia* in the development of orthopedic implant-associated infections. **Materials and methods.** The study involved a retrospective analysis of the frequency of excretion of *S. maltophilia* in patients with periprosthetic infection and osteomyelitis, using the Microbe-2 program in period of 2005–2020. Clinical isolates were excreted according to standard methods. Identification was performed via Microplate panels using iEMS Reader MF. Antibiotic susceptibility was studied in accordance with EUCAST. **Results.** Over 16 years 69 strains of *S. maltophilia* have been identified, comprising 0.33% of all isolated pathogens ($n=20631$). 50% of isolates were excreted from tissue biopsies, 30% – from wound exudates. In 89% of cases, *S. maltophilia* was isolated in microbial associations, including 65% of cases together with Gram-positive bacteria, 18% with other non-fermenting Gram-negative bacteria, and 6% with other pathogens. 63% appeared sensitive to trimethoprim/sulfamethoxazole and 25.5% of isolates were resistant. The proportion of cultures sensitive to this drug was found to increase from 63% in 2011–2014 to 81% in 2015–2019 ($p = 0.08$). **Conclusion.** *S. maltophilia* should be considered as a causative etiologic agent of severe chronic orthopedic infections.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, orthopedic infection, antibiotic resistance, microbial associations, trimethoprim/sulfamethoxazole, co-trimaxazole

Received 31 May 2023; Revised 9 June, 30 November 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Rukina A.N. *Stenotrophomonas maltophilia* as a causative agent of implant-associated infection in trauma and orthopedic patients. Pacific Medical Journal. 2024;1:43–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47

Corresponding author: Ekaterina M. Gordina, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, 195427, Russia); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Stenotrophomonas maltophilia является аэробной неферментирующей грамотрицательной палочкой, обладает природной резистентностью ко многим группам антимикробных препаратов. *S. maltophilia* – оппортунистические бактерии, вызывающие инфекции ротовой полости, кожи и мягких тканей, костей и суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, эндофтальмит, эндокардит, абсцессы печени, менингит и сепсис [1–4].

S. maltophilia проявляет различные механизмы резистентности к антибиотикам, включая карбапенемы, β -лактамы и аминогликозиды [5]. При этом независимо от географического происхождения изоляты *S. maltophilia* обладают высоким уровнем молекулярной гетерогенности, что, по-видимому, связано с широким распространением микроорганизма в окружающей среде [6, 7].

Из-за относительно низкой вирулентности *S. maltophilia* остается открытым вопрос, является ли этот вид бактерий колонизатором или истинной причиной инфекции. Инфекция *S. maltophilia* редко встречается у иммунокомпетентных лиц, однако эти бактерии часто регистрируют у пациентов с ослабленным иммунитетом и хроническими соматическими заболеваниями [8]. К факторам риска инфицирования *S. maltophilia* относят хронические респираторные патологии, иммунодефицит, пролонгированное применение антибиотиков (особенно карбапенемов), длительное пребывание пациента в стационаре или госпитализацию в отделение интенсивной терапии, а также наличие имплантатов, что особенно актуально в травматологии и ортопедии [6, 8].

Подавляющее число хирургических вмешательств на опорно-двигательном аппарате сопровождается установкой временной или постоянной металлоконструкции (фиксаторы, винты, пластины, эндопротезы). В случае экзогенного и/или эндогенного инфицирования оперированного локуса существует риск развития имплантат-ассоциированной инфекции, которая в случае хронизации инфекционного процесса значительно ухудшает качество жизни пациента, требует продолжительной госпитализации, повторных оперативных вмешательств и длительной дорогостоящей антибиотикотерапии [9–11].

Цель настоящей работы состояла в оценке этиологической значимости *S. maltophilia* в развитии имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ частоты выделения *S. maltophilia* от пациентов, находящихся на лечении в центре по поводу перипротезной инфекции и/или остеомиелита с 1 января 2005 года по 31 декабря 2020 года. Эпидемиологический анализ результатов бактериологических исследований выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга Микроб-2». Критерием включения в исследование было выделение *S. maltophilia* из биоматериала пациентов с ортопедической имплантат-ассоциированной инфекцией. Материалом для исследования служили тканевые

биоптаты, раневое отделяемое, аспират из области установки металлоконструкции и удаленные металлоконструкции. В случае выделения фенотипически идентичных штаммов из различного биоматериала от одного пациента их рассматривали как один случай.

Выделение клинических изолятов *S. maltophilia* выполняли методиками, утвержденными в клинике центра в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований, а также в соответствии с приказом № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», действующим до 24.08.2020 года. Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microplate (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). С 2011 года чувствительность к триметоприму/сульфаметоксазолу оценивали в соответствии с требованиями EUCAST (v.1–v.10). С 2011 по 2019 г. изолят считали «резистентным» (R) при пограничных значениях диаметров зон подавления роста (ЗПР) менее 16 мм, «чувствительным» (S) – при ЗПР $\geq$ 16 мм. С 2020 года штамм расценивали как «резистентный» при ЗПР < 16 мм, «чувствительным при увеличенной экспозиции антимикробного препарата» (I) – при ЗПР от 16 до 49 мм, как «чувствительный при стандартном режиме дозирования» – при ЗПР $\geq$ 50 мм.

Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica. Данные представлены в относительных величинах. Для анализа различий между долями чувствительных к антибиотику культур использовали Z-критерий Фишера стандартного нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

С 2005 по 2020 год от пациентов с имплантат-ассоциированной ортопедической инфекцией выделена 20 631 культура различных видов бактерий, в том числе 8,1% (1661) неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ). Доля *S. maltophilia* составила 0,33% (69 из 20 631) в общем спектре возбудителей и 4,2% в структуре НГОВ (рис. 1).

Максимальное количество изолятов *S. maltophilia* регистрировали в 2009 году – 11, минимальное в 2005 и 2013 гг. – по 1. Доля выделения *S. maltophilia* варьировала в пределах от 0,16 до 1,04% (рис. 2), при этом отмечена тенденция к снижению частоты регистрации данного вида у пациентов ортопедического профиля за последние 8 лет.

В половине случаев культуры *S. maltophilia* изолировали из интраоперационных тканевых биоптатов, в 30% случаев – из раневого отделяемого, на остальные источники совместно приходилось 20%, при этом в ряде случаев *S. maltophilia* регистрировали в нескольких образцах, полученных от одного пациента (рис. 3).

Из 69 идентифицированных культур только в 13% случаев ($n = 9$) *S. maltophilia* была единственным возбудителем

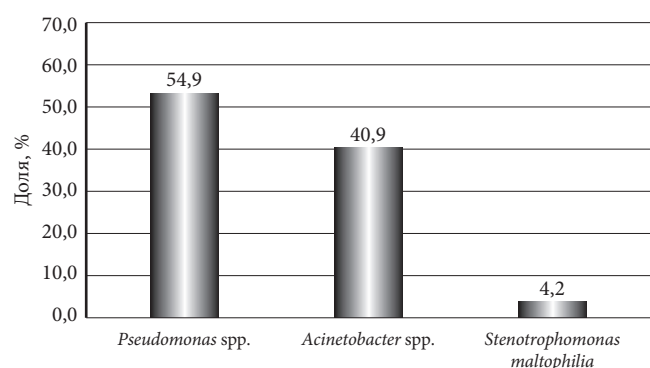


Рис. 1. Доля выделенных культур неферментирующих грамотрицательных бактерий с 2005 по 2020 год.



Рис. 3. Статистика выделения *S. maltophilia* из различных источников.

ортопедической инфекции. В 89% *S. maltophilia* выделяли в составе микробных ассоциаций (рис. 4). На долю ассоциаций двух видов бактерий приходилось 56,7%, трех – 26,7%, четырех – 16,7%.

В 65% случаев в составе микробных ассоциаций со *S. maltophilia* (39 из 60) изолировали представителей грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. – 52% и *Enterococcus* spp. – 13%. Совместное присутствие *S. maltophilia* с другими НГОБ регистрировали в 18% (11 из 60) случаев.

Ретроспективный анализ антибиотикограмм выделенных штаммов *S. maltophilia* показал, что к триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 35 культур (63,6%), устойчивы – 14 (25,5%), остальные характеризовались чувствительностью только при повышенной экспозиции препарата. При этом установлено увеличение доли чувствительных к данному антибиотику культур *S. maltophilia* с 63% в 2009–2014 гг. до 81% в 2015–2019 гг.,

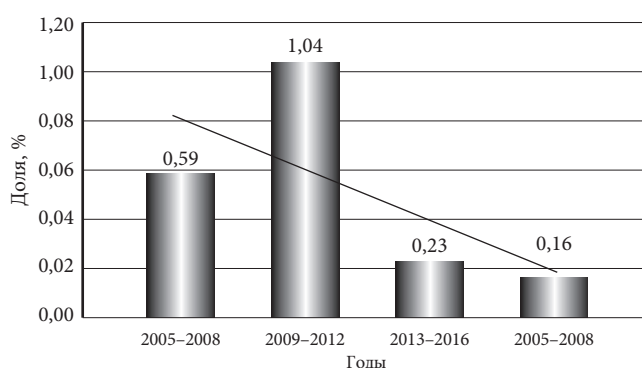


Рис. 2. Доля выделенных культур *S. maltophilia* с 2005 по 2020 г.

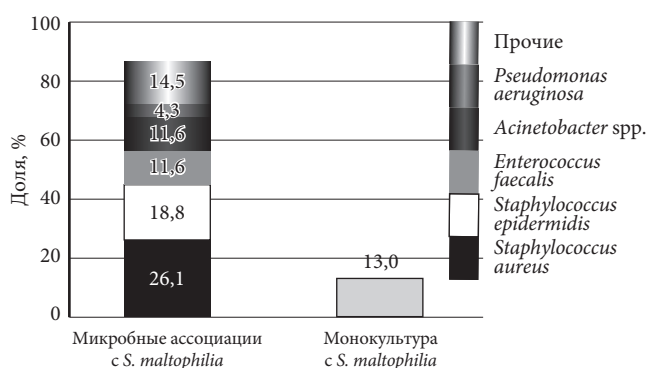


Рис. 4. Спектр возбудителей моно- и полибактериальной инфекции с участием *S. maltophilia* за период 2005–2020 г.

однако эти различия не были статистически значимы ($p = 0,08$) (табл. 1).

При этом большинство штаммов, которые ранее могли быть отнесены к чувствительным, интерпретированы в соответствии с критериями оценки 2020 года как чувствительные при увеличенной экспозиции препарата (I) – 75%.

Обсуждение полученных результатов

Повсеместное распространение *S. maltophilia* характеризуется множественной лекарственной устойчивостью и продукцией различных цитотоксических ферментов [6]. *S. maltophilia* входит в число шести основных видов бактерий, выделенных от пациентов с пневмонией, находящихся в отделениях интенсивной терапии, и является ведущим карбапенем-резистентным грамотрицательным возбудителем, изолированным при инфекциях крови в США [1]. По нашим данным, в биоматериале пациентов с ортопедической инфекцией установлено 69 штаммов *S. maltophilia*, что указывает на этиологическую

Таблица 1

Распределение штаммов *S. maltophilia* (%) по чувствительности к триметоприму/сульфаметаксазолу

Период	Чувствительные при стандартном режиме дозирования, %	Чувствительные при увеличенной экспозиции препарата, %	Резистентные, %
2011–2014 ($n = 16$)	63	0	38
2015–2019 ($n = 32$)	81	0	19
2020 ($n = 8$)	25	75	0

значимость данного вида бактерий в развитии имплантат-ассоциированной инфекции.

Частота выделения *S. maltophilia* как компонента смешанной инфекции дыхательных путей и кровотока составляет 33–70% [12–14]. В нашем исследовании в 89% случаев *S. maltophilia* регистрируется в составе микробных ассоциаций. По-видимому, высокий процент выделения *S. maltophilia* совместно с другими видами бактерий связан с наличием ортопедических имплантатов у пациентов ортопедического профиля.

В ряде исследований показано, что *S. maltophilia* обладает способностью формировать биопленки на некоторых биотических и абиотических поверхностях [15], в том числе и совместно с другими видами бактерий [1]. Существование *S. maltophilia* в составе полимикробных биопленок даже при низкой вирулентности ее штаммов повышает риск горизонтальной передачи генов антибиотикорезистентности другим видам бактерий [15]. При этом перенос генетического материала между sessильными формами бактерий происходит с большей скоростью, чем между планктонными клетками. Этому способствует усиление межбактериального взаимодействия за счет ограничения подвижности бактерий в составе биопленок. Таким образом, биопленки можно рассматривать как резервуары генетического разнообразия, где *S. maltophilia* является источником генов резистентности для других видов бактерий. При полимикробных вариантах инфекции межмикробное взаимодействие может влиять на течение инфекционного заболевания [1, 14].

Триметоприм/сульфаметоксазол отдельно или в комбинации с другими препаратами считается средством выбора при лечении инфекции, вызванной *S. maltophilia* [1]. В нашем ретроспективном исследовании уровень резистентности к данному антибиотику составил 25,5%, а количество резистентных штаммов уменьшилось с 37 до 19% ($p = 0,08$). Напротив, L.F. Ну и соавт. [16] показали, что за 10-летний период процент изолятов *S. maltophilia*, устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу, значительно вырос с 29,7% в 2005–2009 гг. до 47,1% в 2010–2014 гг. ($p = 0,02$), при этом данные изоляты характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. Авторы рекомендуют обращать внимание на возможность развития инфекции, обусловленной полирезистентными штаммами *S. maltophilia* у госпитализированных пациентов пожилого возраста и с другими факторами риска [16].

Помимо природной устойчивости *S. maltophilia* к антибиотикам, трудности в подборе этиотропной терапии обусловлены ограниченным перечнем препаратов, для которых EUCAST v.12 регламентирует контрольные точки определения чувствительности – только триметоприм/сульфаметоксазол и цефидеракол (не зарегистрирован в РФ). Это обстоятельство требует поиска новых эффективных средств борьбы с данным возбудителем и разработки критериев оценки чувствительности.

Отметим, что выполненное нами исследование имеет ряд ограничений. Так, в анализируемый период используемые ручные методы диагностики, а также имеющиеся

на тот момент автоматизированные системы идентификации НГОВ основывались на ферментации углеводов. *S. maltophilia* является бактерией, обладающей слабовыраженной биохимической активностью, что могло приводить к ложной идентификации. В течение анализируемого периода в EUCAST произошли изменения критериев интерпретации чувствительности *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу, что могло оказать влияние на интерпретацию полученных результатов, а методику серийных разведений для подтверждения резистентности штамма не использовали в рутинной практике.

S. maltophilia в большинстве случаев находится в ассоциации с другими видами бактерий, что ограничивает выбор препаратов для таргетной терапии, а наличие факторов риска у пациентов с ортопедическим имплантатом способствует реализации вирулентного потенциала возбудителя.

Заключение

За период наблюдения в течение 16 лет доля *S. maltophilia* в спектре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов ортопедического профиля составила 0,33%, при этом за последние 5 лет отмечали снижение числа устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов. Наличие множества детерминант устойчивости к антибиотикам, существование в составе микробных ассоциаций и риски со стороны пациентов, включающие установку имплантатов, пожилой возраст и наличие сопутствующей соматической патологии, являются причиной неэффективности проводимого лечения. Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, характеризуются существенным ограничением выбора препаратов в случае непереносимости пациентом триметоприма/сульфаметоксола или резистентности изолята. Штаммы *S. maltophilia*, выделенные из двух и более образцов биоматериалов, следует рассматривать как этиологический фактор имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

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. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, Fouts DE, Van Duin D, Bonomo RA. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist.* 2022; 4(3):dlac040. doi: 10.1093/jacamr/dlac040
2. Hashimoto T, Komiya K, Fujita N, Usagawa Y, Yamasue M, Umeki K, Ando M, Nureki SI, Hiramatsu K, Kadota JI. Risk factors for 30-day mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infect Dis (Lond).* 2020; 52(6):440–2. doi: 10.1080/23744235.2020.1734653
3. Kim EJ, Kim YC, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Yeom JS, Song YG. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and clinical impact

- of quinolone-resistant strains. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):754. doi: 10.1186/s12879-019-4394-4
4. Imoto W, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yukawa S, Yoshii N, Nakaie K, Hirose A, Koh H, Watanabe T, Asai K, Nakamae H, Kaneko Y, Kawaguchi T, Hino M, Kakeya H. Clinical characteristics of rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Intern Med.* 2020; 59:193–8. doi: 10.2169/internalmedicine.3358-19
 5. Chesnutis EJ 3rd, Ng A, Kruse D, Stone PA. *Stenotrophomonas maltophilia*: A Rare Case of Osteomyelitis After an Open Distal Tibial Fracture. *J Foot Ankle Surg.* 2018; 57(5):1037–41. doi: 10.1053/j.jfas.2018.03.001
 6. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3):e0003019. doi: 10.1128/CMR.00030-19
 7. Mercier-Darty M, Royer G, Lamy B, Charron C, Lemenand O, Gomart C, Fourreau F, Madec JY, Jumas-Bilak E, Decousser JW. Comparative Whole-Genome Phylogeny of Animal, Environmental, and Human Strains Confirms the Genogroup Organization and Diversity of the *Stenotrophomonas maltophilia* Complex. *Appl Environ Microbiol.* 2020; 86(10):e02919–19. doi: 10.1128/AEM.02919-19
 8. Geller M, Nunes CP, Oliveira L, Nigri R. *S. maltophilia* pneumonia: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2018;24:44–5. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.04.004
 9. Винклер Т., Трампущ А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016(1):33–45. [Winkler T, Trampuz A, Renz N, Perka C, Bozhkova SA. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic infection. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2016(1):33–45 (In Russ.)].
 10. Wang G, Xu N, Yang L, Zheng F, Sai L, Zhou J, Yang S. Community acquired *Stenotrophomonas maltophilia* discitis: Diagnosis aided by shotgun metagenomic sequencing. *Int J Infect Dis.* 2019; 81:1–3. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.032
 11. Hantes ME, Papageorgiou F, Komnos GA. *Stenotrophomonas maltophilia* periprosthetic joint infection after reverse total shoulder arthroplasty. *IDCases.* 2020;21:e00796. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00796
 12. Hamdi AM, Fida M, Abu Saleh OM, Beam E. *Stenotrophomonas* Bacteremia Antibiotic Susceptibility and Prognostic Determinants: Mayo Clinic 10-Year Experience. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa008. doi: 10.1093/ofid/ofaa008
 13. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, Matsouaka R, Dekker JP, Babiker A, Li W, Lai YL, Danner RL, Fowler VG Jr, Kadri SS. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(2):ofab644. doi: 10.1093/ofid/ofab644
 14. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the sentry Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S34–S46. doi: 10.1093/ofid/ofy293
 15. Flores-Treviño S, Bocanegra-Ibarias P, Camacho-Ortiz A, Morfín-Otero R, Salazar-Sesatty HA, Garza-González E. *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: its role in infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(11):877–93. doi: 10.1080/14787210.2019.1685875
 16. Hu LF, Chen GS, Kong QX, Gao LP, Chen X, Ye Y, Li JB. Increase in the Prevalence of Resistance Determinants to Trimethoprim/Sulfamethoxazole in Clinical *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in China. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157693. doi: 10.1371/journal.pone.0157693

УДК 616.24-008.4-036.17-02:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52



Генетические маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких

А.Х. Даушева^{1,2}, Е.Г. Зарубина¹, Ю.В. Богданова²¹ Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия² Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

Цель: анализ генетических маркеров дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы.** Обследовано 285 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте $67,12 \pm 1,82$ года, в гендерном соотношении 73,68% мужчин и 26,32% женщин. 70 респондентов составили группу контроля, из них 45 практически здоровых людей, из них 64,3% мужчин и 35,7% женщин. Методом ПЦР исследованы полиморфизмы генов эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (C786T), эндотелина-1 EDN1 Lys198Asn. **Результаты.** В когорте пациентов ХОБЛ отмечено преобладание патологического гомозиготного генотипа 786CC NOS3 ($\chi^2 = 12,84$, $df = 1$, $p = 0,0003$). Носительство гетерозиготного варианта LysAsn полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 у пациентов ХОБЛ выявлено в 32,5%. **Заключение.** Манифестация эндотелиальной дисфункции у пациентов ХОБЛ обусловлена генотипической предрасположенностью, ассоциированной с носительством полиморфизмов 786CC гена NOS3 (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81) и Lys198Asn гена EDN1 (OR 2,53, 95% ДИ 0,69–9,22).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, маркеры, полиморфизм генов

Поступила в редакцию: 18.09.2023 Получена после доработки: 07.10.2023, 10.10.2023, 18.10.2023. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Даушева А.Х., Зарубина Е.Г., Богданова Ю.В. Генетические маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52

Для корреспонденции: Даушева Айсылу Хаировна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз»; врач Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227); ORCID: 0000-0002-6902-7784; e-mail: daushevaah@mail.ru

Genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

A.Kh. Dausheva^{1,2}, E.G. Zarubina¹, Yu.V. Bogdanova²¹ Medical University “Reaviz”, Samara, Russia; ² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Public Funded Health Facility Samara Regional Clinical Hospital after V.D. Seredavin), Samara, Russia

Objective. To analyze genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods.** The study involved an examination of 285 patients with chronic obstructive pulmonary disease aged 67.12 ± 1.82 , including males (73.68%) and females (26.32%). A control group consisted of 70 respondents, including 45 relatively healthy people, among whom males constituted 64.3% and females 35.7%. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase NOS3 (C786T), endothelin-1 EDN1 Lys198Asn genes were examined by PCR method. **Results.** The cohort of COPD patients revealed a prevalence of pathological homozygous genotype 786SS NOS3 ($\chi^2=12.84$, $df=1$, $p=0.0003$). Carriage of heterozygous variant of LysAsn polymorphic marker Lys198Asn of EDN1 gene in COPD patients was detected in 32.5%. **Conclusion.** Manifestation of endothelial dysfunction in COPD patients is due to genotypic predisposition associated with carrying polymorphisms 786SS of NOS3 gene (OR 7.01, 95% CI 1.59–30.81) and Lys198Asn of EDN1 gene (OR 2.53, 95% CI 0.69–9.22).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, markers, gene polymorphism

Received 18 September 2023; Revised 7, 10, 18 October 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Dausheva A.Kh., Zarubina E.G., Bogdanova Yu.V. Genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52

Corresponding author: Aysylu Kh. Dausheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical University “Reaviz”, doctor of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (227 Chapayevskaya street, Samara, 443001, Russia); ORCID: 0000-0002-6902-7784; e-mail: daushevaah@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время относится к проблеме мирового масштаба и третьей глобальной причине смерти с прогнозируемой тенденцией роста летальности. Количество больных ХОБЛ в России, по данным Российского респираторного общества, достигает 15,3% в популяции.

Кардиоваскулярные осложнения (КВО) являются наиболее распространенной причиной смерти больных ХОБЛ и в структуре смертности занимают второе место после респираторных причин. Риск кардиоваскулярной летальности при ХОБЛ увеличен в 2–3 раза в популяции [1]. Среди больных ХОБЛ сочетание

с сердечно-сосудистой патологией встречается в 56,6–71,4% [2].

Манифестация КВО ассоциирована с едиными факторами риска. Обсуждается взаимосвязь факторов риска (включая маркеры воспаления, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и симпатическую активацию), участвующих в сердечно-сосудистом континууме, и генетических факторов риска. Поиск прогностических биомаркеров, способствующих ранней диагностике КВО, является актуальной задачей. Известные биомаркеры (гипергомоцистеинемия, маркеры воспаления, повышение активности симпатической нервной системы) не обеспечивают в полной мере ранний прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. В настоящее время изучается роль полиморфизмов генов в регуляции сосудистого тонуса, процессов тромбообразования и сосудистого ремоделирования, обусловленных развитием ЭД. Генетические полиморфизмы регуляторных генов-кандидатов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) и эндотелина-1 (EDN1) могут быть причиной снижения экспрессии NOS3 и, как следствие, угнетения продукции оксида азота (NO), а также повышения продукции EDN1, приводящих к потенцированию ЭД [4, 5].

Однако вопросы о возможности использования генетических маркеров в клинической практике для раннего прогнозирования развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями остаются неизученными.

Цель исследования: изучить профиль генетических маркеров (NOS3, EDN1), связанных с развитием дисфункции сосудистого эндотелия, у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 285 больных с ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (СОКБ). Средний возраст пациентов с ХОБЛ составил $64,48 \pm 0,99$ года, продолжительность заболевания – $19,9 \pm 6,1$ года, обследовано 75 (26,32%) женщин и 210 (73,68%) мужчин. В группу больных ХОБЛ вошли 72 (25,3%) больных с ХОБЛ II стадии (Gold 2), во 2-ю группу – 128 (44,9%) пациентов с ХОБЛ III стадии (Gold 3) и 3-ю группу – 85 (29,8%) пациентов с ХОБЛ IV стадии (Gold 4). Получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз» (протокол № 1А от 15.01.2024 г.).

Критерии выраженности тяжести заболевания устанавливались в соответствии с международными рекомендациями экспертами программы «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики» (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2023). Для оценки интенсивности курения подсчитывался индекс курения (ИК (пачка-лет) = количество выкуриваемых сигарет в день $\times$ стаж курения в годах / 20). Степень выраженности

одышки определяли по модифицированной шкале Medical Research Council (mMRC). Спирометрия проводилась на аппарате спироанализатор «Диамант» (г. Санкт-Петербург). Пульсоксиметрию выполняли пульсоксиметром ArmedYX301 (Китай).

Критериями исключения являлись наличие нагноительных заболеваний легких, онкологических заболеваний, острых и хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, аутоиммунных заболеваний, острого почечного повреждения, печеночной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции.

Группа контроля составляла 70 респондентов с отсутствием клинических признаков бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии, в гендерном соотношении – 25 (35,7%) женщин и 45 (64,3%) мужчин.

Молекулярно-генетическое определение полиморфных локусов генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реактивов НПО «Литех». Исследованы полиморфизмы генов NOS3 (C786T), EDN1 Lys198Asn. Геномную ДНК экстрагировали из мононуклеаров периферической крови. Для идентификации полиморфных аллелей генов использовали амплификацию соответствующего участка гена методом аллельспецифичной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе C-1000 (BIORAD). Для выделения ДНК в клинических образцах использовались наборы «ДНК-Экспресс-КРОВЬ» (Литех).

Статистический анализ материала проводили с использованием прикладных программ SPSS Statistics 26 для Windows, SPSS Inc (США). Показатель достоверности считался статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценивалось соответствие частоты распределения генотипов и аллелей равновесия Харди – Вайнберга. Определялся критерий Пирсона χ^2 со сравнительной характеристикой критериев по бинарному качественному признаку.

Результаты исследования

Среди пациентов ХОБЛ количество курящих составляло 198 (69,5%) человек, в группе контроля – 15 (21,4%) человек. Индекс курения в группе больных ХОБЛ достигал $45,5 \pm 3,5$ пачки-лет, в группе контроля – $4,4 \pm 3,7$ пачки-лет. При анализе данных спирометрии уровень объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) в группах составлял $38,9 \pm 4,3\%$ и $96,5 \pm 2,1\%$ соответственно. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была равна $46,5 \pm 4,2\%$ и $92,4 \pm 3,2\%$. Индекс Тиффно в группе пациентов ХОБЛ был на уровне $65,4 \pm 6,9\%$, в группе контроля – $104,4 \pm 6,6\%$. Сатурация (SaO₂) в группах исследуемых отмечена на уровне $91,9 \pm 4,4$ и $98,1 \pm 1,2\%$. Выраженность одышки по результатам mMRC оценивалась на уровне $2,9 \pm 0,3$ балла в группе ХОБЛ. В группе здорового контингента субъективная оценка одышки по данной шкале выражалась в $0,83 \pm 0,1$ балла. У больных ХОБЛ систолическое и диастолическое артериальное давление в среднем составляло $159,6 \pm 3,8$ и $122,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., в группе здоровых лиц цифры достигали

122,3 ± 1,4 и 76,7 ± 3,3 мм рт. ст. соответственно. Клинико-инструментальная характеристика исследуемых отображена в табл. 1.

Проведен анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов, участвующих в каскаде формирования ЭД, в группах ХОБЛ и контроля (табл. 2, 3).

В группе ХОБЛ генетическая детерминация по полиморфизму C786T (rs2070744) гена NOS3 выявлена у 41,2% в патологическом гомозиготном генотипе 786СС, у 26,6% – в гомозиготном генотипе 786ТТ, у 32,2% – в гетерозиготном генотипе 786СТ. Распределение не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 23,39$, $df = 2$, $p = 0,00001$).

В группе контроля мутации гена NOS3 обнаружены у 9,1% в гомозиготном генотипе 786СС, у 27,3% с гетерозиготным генотипом 786СТ, а у 63,6% респондентов наблюдался гомозиготный генотип 786ТТ. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,1$, $df = 2$, $p = 0,58$).

Наше исследование показало, что встречаемость патологического генотипа 786СС NOS3 была достоверно выше в группе ХОБЛ ($\chi^2 = 12,84$, $df = 1$, $p = 0,0003$). Распределение полиморфизма C786T гена NOS3 в исследуемых группах соответствовало 69,8 и 31,4%.

Анализ аллельного распределения полиморфизма C786T гена NOS3 показал, что в группе ХОБЛ частота значимого патологического аллеля С значительно преобладала в отличие от группы контроля и составляла 57,3% против 22,7%. При статистическом анализе аллельное распределение отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 15,91$, $df = 1$, $p = 0,0004$). Вероятность развития ЭД у пациентов ХОБЛ с генотипом 786СС гена NOS3 представлена высоким соотношением шансов (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81).

Исследование генетических девиаций в полиморфизме гена EDN1 Lys198Asn (rs5370) показал наличие патологического гомозиготного генотипа AsnAsn у 11,4% пациентов ХОБЛ ($\chi^2 = 0,64$, $df = 2$, $p = 0,43$). Достоверно высокая частота мутаций выявлена в гетерозиготном генотипе LysAsn гена EDN1 – 32,5% по сравнению с группой контроля – 15,8% ($p < 0,01$). Полиморфизм гена EDN1 Lys198Asn встречался в 40 и 27,1% исследуемых обеих групп. Распределение частот генотипов не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,88$, $df = 1$, $p = 0,09$).

Аллельный полиморфизм у больных ХОБЛ встречался у 72,6% – аллель Lys, у 27,4% – аллель Asn. Аллельное распределение отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,49$, $df = 1$, $p = 0,06$). Риск манифестации эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ с носительством полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 составлял 2,53 (95% ДИ 0,69–9,22).

Обсуждение полученных результатов

Дисфункция эндотелия – системный процесс, проявляющийся дисбалансом факторов, регулирующих сосудистый тонус, тромбообразования, процессы пролиферации и ремоделирования. Первичным механизмом ЭД является нарушение регуляции тонуса сосудов за счет изменений синтеза NO и EDN1.

Низкий уровень эндотелиального NO обусловлен мутацией C786T гена NOS3, локализованного на хромосоме 7q36. Механизм снижения промоторной активности данного гена приводит к нарушению артериальной вазодилатации, активации процессов гипертрофии сосудистых миоцитов, окисления, в первую очередь, липопротеинов низкой плотности, повышению тромбоцитарного

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика исследуемых по группам

Показатели	Группа больных ХОБЛ (n = 285)	Группа здоровых (n = 70)
Пол (муж/жен, n (%))	210/75 (73,7/26,3)	45/25 (64,3/35,7%)
Возраст, лет	64,5 ± 0,9	61,8 ± 1,4
Длительность заболевания, лет	19,9 ± 6,1	-
Индекс массы тела	27,6 ± 6,6	26,5 ± 4,2
Стадия Gold 2, n (%)	72 (25,3%)	-
Стадия Gold 3, n (%)	128 (44,9%)	-
Стадия Gold 4, n (%)	85 (29,8%)	-
mMRC	2,9 ± 0,3	0,7 ± 0,1
Курение, n (%)	198 (69,5%)	15 (21,4%)
ИК, пачка-лет	45,5 ± 3,5	4,4 ± 3,7
FVC, %	46,5 ± 4,2	92,4 ± 3,2
FEV ₁ , %	38,9 ± 4,3	96,5 ± 2,1
FEV ₁ /FVC, %	65,4 ± 6,9	104,4 ± 6,6
SaO ₂ , %	91,9 ± 4,4	98,1 ± 1,2
ЧСС		
Систолическое АД, мм рт. ст.	159,6 ± 3,8	122,3 ± 1,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,1 ± 2,4	76,7 ± 3,3

Таблица 2

Частота распределения генотипов и аллелей гена NOS3 в группе больных ХОБЛ и практически здоровых человек

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа больных ХОБЛ (n = 285) n (%)	Контроль (n = 70) n (%)	OR	95% ДИ
Синтаза оксида азота 3 NOS3	C786T (rs2070744)	CC	82 (41,2)	2 (9,1)	7,01	1,59–30,81
		TC	64 (32,2)	6 (27,3)	1,26	0,47–3,38
		TT	53 (26,6)	14 (63,6)	0,21	0,08–0,52
		Аллель С	288 (57,3)	10 (22,7)	4,56	2,19–9,49
		Аллель Т	170 (42,7)	34 (77,3)	0,22	0,11–0,46

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей гена EDN1 в группе больных ХОБЛ и практически здоровых человек

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа больных ХОБЛ (n = 285) n (%)	Контроль (n = 70) n (%)	OR	95% ДИ
Эндотелин-1 EDN1	Lys198Asn (rs5370)	LysLys	65 (57)	15 (78,9)	0,35	0,11–1,11
		LysAsn	37 (32,5)	3 (15,8)	2,53	0,69–9,22
		AsnAsn	13 (11,4)	1 (5,3)	2,29	0,28–18,64
		Аллель Lys	167 (72,6)	33 (86,8)	0,40	0,15–1,07
		Аллель Asn	63 (27,4)	5 (13,2)	2,49	0,93–6,66

и лейкоцитарного сладжа, а также их агрегации к эндотелию [3]. Распространенность гомозигот CC промотора гена NOS3 среди здорового азиатского населения выявлена у 1,1%, среди неазиатского населения – у 15,36% [4]. Аллельный полиморфизм -786T>C у мужского контингента Северной Европы в возрастном диапазоне 18–22 лет представлен в виде CC – 11,3%, TT – 42,6% и TC – 46,1%. Встречаемость С-аллеля в европейской популяции составляет около 35 % [1]. В Канаде у 750 мужчин среднего возраста без ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе TT, TC, CC варианты генотипов промотора гена NOS3 встречались у 38,9; 46,1 и 15%, что соответствовало распределению в группе европейцев [5]. Угнетение NOS3, а также активация аллельных полиморфизмов данного гена инициируют подавление экспрессии NOS3, дефицит NO и, как следствие, запуск процессов ЭД, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Инициация коронареспазма и легочной гипертензии связана с дефицитом синтеза NO при генотипе CC гена NOS3 [2, 6]. Продemonстрированы значимые ассоциации между полиморфизмом NOS3-786C>T и риском ИБС, развитием острого инфаркта миокарда (ИМ) [7]. Аллель NOS3-786C является независимым фактором риска повторной госпитализации вследствие повторного приступа коронарного спазма у пациентов с ИБС [8]. Частота патологических гомозигот CC у испанцев в возрасте до 60 лет составляла 14,3%, а у курящих мужчин в возрасте до 50 лет, страдающих ИБС, данный генотип выявлялся у 21,8% пациентов [9].

Локация гена EDN1 регистрируется на хромосоме 6p24-23. Однонуклеотидная замена Lys198Asn приводит к нарушению активности EDN1. EDN1 секретируется эндотелиальными клетками, в эпителии бронхов и альвеолярных макрофагах, его дисбаланс инициирует фиброгенез, ремоделирование бронхиального дерева. Действие EDN1 связано с запуском пульмональной и системной вазоконстрикции [10]. Каскад процессов,

связанных с гипоксемией в период обострения ХОБЛ, приводит к повышению концентрации EDN1 в плазме, а также прогрессированию ЭД [11]. В условиях системного воспаления происходит повреждение эндотелия, нарушение синтеза EDN1, потенцирование пульмональной и системной АГ, процессов, связанных с развитием атеросклероза. Уровень EDN1 в плазме крови на начальных стадиях АГ достоверно выше, чем у здоровых лиц. Высокие концентрации EDN1 ассоциированы с увеличением на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% – в малом [12]. Отмечено, что среди европеоидов, преимущественно у пациентов с системной АГ, высокий процент носительства аллеля Asn, ассоциированное с дебютом ИБС [4]. Описано положительное инотропное и хронотропное действие EDN1. EDN1 стимулирует симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, индуцирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, способствуя при этом развитию АГ [13]. EDN1 участвует в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ. В крови уровень EDN1 увеличивается у больных с ИБС в остром периоде ИМ в соответствии с нарушением сердечного и легочного кровообращения [14]. У пациентов с острым ИМ уровень EDN1 является предиктором тяжести течения заболевания [15]. Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) может быть ассоциировано с мутантным аллелем Asn при ИБС [4].

В нашем исследовании установлено, что с генотипом 786CC гена NOS3 риск развития ЭД у пациентов ХОБЛ возрастает в 7 раз (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81). При генотипе Lys198Asn гена EDN1 у пациентов ХОБЛ риск ЭД возрастал в 2,5 раза (OR 2,53, 95% ДИ 0,69–9,22). Преобладание частоты гетерозигот LysAsn гена EDN1 у наших больных с ХОБЛ может свидетельствовать о том, что, согласно данным литературы, носители гетерозиготного генотипа, имеющие промежуточный

уровень *EDN1* в крови, по сравнению с гомозиготами, имеют также повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Таким образом, выявление генетических маркеров ЭД при ХОБЛ может иметь большое значение в прогнозировании КВО. Полученные данные представляют несомненный интерес для дальнейшего изучения влияния данного спектра генов-кандидатов, участвующих в реализации кардиоваскулярной морбидности при ХОБЛ. Сроки кардиоваскулярной манифестации и развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ могут быть максимально отсрочены при выборе своевременной диагностической тактики с оценкой генетических предикторов развития КВО и мер, препятствующих запуску генетической программы.

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

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

Литература / References

1. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7–34. [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, Brodskaya TA, Oshchepkova EV, Belevskii AS, Zhemakova JV, Aisanov ZR, Ovcharenko SI, Chuchalin AG. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):7–34 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2020.3.200294
2. Welte ET. COPD and comorbidity. *European respiratory monograph*. 2013;59:228.
3. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71–86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004
4. Pare. G, Serre D, Brisson D, Anand SS, Montpetit A, Tremblay G, Engert JC, Hudson TJ, Gaudet D. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Hum. Genet*. 2007;80:673–682. doi: 10.1086/513286
5. Dzavik V, Cotter G, Reyndolds HR, Alexander JH, Ramanathan K, Stebbins AL, Hathaway D, Farkouh ME, Ohman EM, Baran DA, Prondzinsky R, Panza JA, Cantor WJ, Vered Z, Buller CE, Kleiman NS, Webb JG, Holmes DR, Parrillo JE, Hazen SL, Gross SS, Harrington RA, Hochman JS. Effect of nitric oxide synthase inhibition on hemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur. Heart. J*. 2007;28(9):1109–16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm075
6. Callahan WE, Amoroso CS. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:117–9.
7. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X., Yan C., Han Y. Association between the – 786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014;545(1):175–83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099
8. Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamoto M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. The endothelial nitric oxide synthase gene – 786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. *Pharmacogenet. Genomics*. 2007;17(8):581–7. doi: 10.1097/01.fpc.0000239978.61841.1a
9. Via M, López-Alomar A, Valveny N. Lack of association between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in the Spanish population. *Am. J. Med. Genet*. 2003;116(3):243–8. doi: 10.1002/ajmg.a.10805
10. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res*. 2017;18(1):20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1
11. Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoeva EA, Dzugkoeva FS, Marghieva O.I. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction. *Fundamental research*. 2014;4:198–204. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33696>
12. Davignon J Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27–32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
13. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension—recent patents and discoveries. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006;1(1):95–108. doi: 10.2174/157489006775244263
14. Polverino F, Bartolome R. Celli, Caroline A. Owen. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045894018758528. doi: 10.1177/2045894018758528
15. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю., Волкова Е.В., Баженова Е.А., Алутишвили М.З., Толстова И.А., Хмельницкая К.А., Шляхто Е.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте. *Кардиология*. 2001;41(5):26–9. [Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MYu, Volkova EV, Bazhenova EA, Alugishvili MZ, Tolstova IA, Khmel'nitskaya KA, Shlyakhto EV. Endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease. Relation to the age of onset symptoms. *Cardiology*. 2021;17(3):7–34 (In Russ.)]. END LSQTKP.

УДК 616.831-005.1-036.838:004

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-53-59



Опыт и перспективы внедрения информационных технологий в программу медицинской реабилитации пациентов с нарушениями мозгового кровообращения

Г.А. Меркулова¹, Е.В. Пегова¹, Е.Ю. Ришко², С.П. Крыжановский²¹ НИЦ «Арктика» ДВО РАН, Магадан, Россия² Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель: оценка реабилитационного потенциала пациентов с нарушением мозгового кровообращения для проспективного наблюдения и эффективной медицинской реабилитации. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с цереброваскулярными заболеваниями ($n = 20$) и перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения ($n = 22$), составившие основную группу. Проведена интегральная оценка состояния здоровья с применением диагностического комплекса «Дермограф компьютерный для топической диагностики очагов патологии внутренних органов» (ДгКТД-01). Изучены показатели исходного уровня, проведен сравнительный анализ основной группы и группы контроля ($n = 10$). Пациентам основной группы проведена коррекция состояния здоровья на «Аппарат-корректоре компьютеризованного воздействия низкоинтенсивным электромагнитным полем для нормализации функциональной активности центральной и периферической нервной системы» (АНКФ-01) курсом из 10 сессий еженедельно с предварительной функционально-топической диагностикой на комплексе ДгКТД-01. **Результаты.** У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, происходит функциональная перестройка вегетативной регуляции с большей выраженностью активации симпатического звена, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями – парасимпатического. Определяющим фактором при нарушении мозгового кровообращения являются показатели базовых функций F2 и F3. Выделена модель прогнозирования вероятности развития острых повторных нарушений мозгового кровообращения, определены дополнительные диагностические критерии для дифференциальной диагностики. Целенаправленное изменение потенциалов возбуждения (торможения) в корково-подкорковых взаимоотношениях меняет вегетативный баланс, стимулирует микроциркуляцию, мышечно-тоническую функцию, нейротрофическую регуляцию. Эти влияния стабилизируют и улучшают состояние пациентов. Эффективность реабилитационных мероприятий с применением АНКФ-01 выше у пациентов после перенесенного нарушения острого мозгового кровообращения. **Заключение.** Пациенты с нарушением мозгового кровообращения имеют специфические особенности адаптационных возможностей организма, что указывает на существование дифференциации в формировании функционального статуса организма с учетом особенностей заболевания, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей. Реабилитация на основе применения АНКФ-01 повышает эффективность мероприятий, направленных на предупреждение органических изменений головного мозга, и позволяет существенно улучшить прогнозы и снизить процент инвалидизации этой категории пациентов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, компьютерные технологии, диагностика, реабилитация

Поступила в редакцию: 12.01.23. Получена после доработки: 19.01.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Меркулова Г.А., Пегова Е.В., Ришко Е.Ю., Крыжановский С.П. Опыт и перспективы внедрения информационных технологий в программу медицинской реабилитации пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:53–59. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-53-59

Для корреспонденции: Меркулова Галина Анатольевна – канд. мед. наук, научный сотрудник НИЦ «Арктика» ДВО РАН (685000, г. Магадан, ул. Карла Маркса, 24); ORCID: 0000-0002-8118-5240; тел.: +7 (950) 299-85-79; e-mail: neurokib@mail.ru

Experience and prospects of introducing information technologies in the program of medical rehabilitation of patients with cerebral circulation disorders

G.A. Merkulova¹, E.V. Pegova¹, E.Yu. Rishko², S.P. Kryzhanovskiy²¹ SRC “Arktika” of FEB RAS, Magadan, Russia; ² Medical Association of FEB RAS, Vladivostok, Russia

Objective. To assess the rehabilitation potential of patients with cerebrovascular disorders for prospective follow-up and effective medical rehabilitation. **Materials and methods.** The study group included patients with cerebrovascular diseases ($n=20$) and acute cerebrovascular accident ($n=22$). Integral assessment of the state of health was carried out using diagnostic complex “Computer dermograph for the topical diagnosis of pathology lesions of internal organs” (DgKTD-01). Following studying the baseline indicators, a comparative analysis of the study group and the control group ($n=10$) was carried out. The patients of the study group had their state of health corrected by means of the Computerized corrector ANKF-01 using low-intensity electromagnetic field for normalization of functional activity of the central and peripheral nervous system. The course consisted of 10 sessions weekly with preliminary functional and topical diagnostics using the DgKTD-01 complex. **Results.** Patients with acute cerebrovascular accident revealed a functional restructuring of autonomic regulation with a greater severity of activation of the sympathetic link, patients with cerebrovascular diseases – of the parasympathetic one. The determining factor in cerebral circulation disorder consists in the indices of basic functions F2 and F3. The study identified a model for predicting the

likelihood of acute recurrent disorders of cerebral circulation, as well as additional diagnostic criteria for differential diagnosis. Purposeful change of excitatory (inhibitory) potentials in cortical-subcortical relations changes vegetative balance, stimulates microcirculation, muscle-tonic function, neurotrophic regulation. These effects stabilize and improve the condition of patients. The effectiveness of rehabilitation measures using ANKF-01 is considered to be higher in patients with acute cerebrovascular accident. **Conclusion.** Patients with cerebral circulation disorders have specific features of the adaptive capabilities of the body. This indicates the differentiation in the formation of the functional status of the body, taking into account the characteristics of the disease, individual resources and compensatory capabilities. Rehabilitation based on the use of ANKF-01 increases the effectiveness of measures aimed at preventing organic changes in the brain, and can significantly improve the prognosis and reduce the percentage of disability in this category of patients.

Keywords: acute cerebrovascular accident, dyscirculatory encephalopathy, information technologies, diagnostics, rehabilitation

Received 12 January 2023; Revised 19 January 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Merkulova G.A., Pegova E.V., Rishko E.Yu., Kryzhanovsky S.P. Experience and prospects of introducing information technologies in the program of medical rehabilitation of patients with cerebral circulation disorders. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:53–59. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-53-59

Corresponding author: Galina A. Merkulova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, SRC “Arktika” of FEB RAS (685000, Magadan, Karla Marksa str., 24); ORCID: 0000-0002-8118-5240; тел.: +7 (950) 299-85-79; e-mail: neurokib@mail.ru

Инсульт и хроническая ишемия головного мозга занимают ведущее положение среди причин общей смертности, инвалидности, потребности в длительных реабилитационных мероприятиях [1]. Это обусловлено многообразием последствий поражений центральной нервной системы (ЦНС), реабилитационным потенциалом и тяжестью сопутствующих соматических заболеваний [2]. Особую актуальность представляют разработка и внедрение новых эффективных технологий в области цереброваскулярной патологии для совершенствования системы оценки реабилитационного потенциала и расширения возможностей медицинской реабилитации с целью повышения качества медицинской помощи и ее экономической эффективности. Реабилитационные программы должны быть комплексными и включать применение медикаментозных и немедикаментозных методов стимуляции восстановительного процесса [3].

Результаты исследований активирующей (неспецифической) системы мозга в естественной (тонической) активности вегетативной нервной системы легли в основу разработки новой технологии информационной (функционально-топической) диагностики и коррекции дисфункций организма [4]. Был разработан комплекс с расширенной функцией, который сочетает диагностическую (дермограф компьютерный для регистрации и анализа топографии сопротивления кожи постоянному сверхслабому стабилизированному току для топической диагностики очагов патологии внутренних органов человека – ДгКТД-01) [5] и оздоровительную (аппарат-корректор компьютеризованного воздействия низкоинтенсивным электромагнитным полем для нормализации функциональной активности центральной и периферической нервной системы – АНКФ-01) [6] системы. Технология составляет мониторинг индивидуального здоровья как замкнутый цикл: пациент – диагностика состояний и выявление выраженных дисфункций – коррекция дисфункций – контроль. Диагностическая ценность технологии доказана в клинических исследованиях и не вызывает сомнений [7–9].

Цель исследования: оценка реабилитационного потенциала пациентов с нарушением мозгового

кровообращения для проспективного наблюдения и эффективной медицинской реабилитации.

Материалы и методы

Проведено контролируемое проспективное открытое исследование на базе ФГБУЗ МО ДВО РАН совместно с НИЦ «Арктика» ДВО РАН. Исследование одобрено этическим комитетом МО ДВО РАН (Протокол № 27 от 18.06.2020 г.).

В исследовании участвовали 42 пациента в возрасте 47–79 лет. Их разделяли на 2 основные группы с учетом возраста и общего состояния. Критерии включения в группу – пациенты с нарушением мозгового кровообращения (НМК).

Первую основную группу ($n = 22$, средний возраст $74,2 \pm 2,5$ года) составили пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в раннем восстановительном периоде, во вторую основную группу ($n = 20$, средний возраст $64,2 \pm 3,9$ года) вошли пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (церебральный атеросклероз, церебральный атеросклероз с гипертензией). В исследование не включали пациентов с обострением соматического заболевания и не способных полностью понять информацию о процедуре исследования. Контрольную группу ($n = 10$, средний возраст $61,2 \pm 1,7$ года) составили 10 условно здоровых добровольцев.

На начальном этапе исследования проводили регистрацию исходных показателей, сравнение выборок обследуемых с применением ДгКТД-01. Методика обследования основана на использовании компьютерной системы дермографии и заключается в сканировании электрофизиологических параметров (электрического сопротивления) микрзон кожи ушной раковины по специально разработанным маршрутам, записанным в память персонального компьютера. Процедура не имеет противопоказаний, неинвазивна и безболезненна [10]. При проведении исследований определены количественные интегральные показатели, характеризующие функциональное состояние обследуемых: вегетативный индекс (ВИ), иммунный статус (ИС), индекс здоровья (ИЗ), группа диспансеризации (ГД)

[11]. Признаки формирования патологической доминанты определялись при системном анализе графиков базовых функций (F), отображающих локальный сегментарный вегетативный тонус различных рецепторов внутренних органов. Мы исследовали значения F1–F4, которые соответствуют уровню тонической активности адренорецепторов. F1 отражает состояние мышечных рецепторов, F2 – стенки артериол, F3 – рецепторов венозного звена микроциркуляторного русла, F4 – адренорецепторов соединительной ткани и нервной системы. Выраженность показателей устанавливалась относительно их средних величин в проекции сегментов головы C*8–1 (в соответствии с принципами висцеро-соматической интеграции C*6–8 – лобная и лицевая, C*3–5 – височно-теменная, C*1–2 затылочная области) и шейного отдела позвоночника C1–7. Обращали внимание на отклонение амплитуды графика от средней линии: отклонение кривой вверх характеризует усиление тонуса в сторону ваготонии, вниз – в сторону симпатикотонии.

На следующем этапе по результатам обследования проведена коррекция выявленных дисфункций пациентов основной группы на АНКФ-01. Работа прибора основана на воздействии (экспозиции) на центральную и периферическую нервные системы низкоинтенсивными электромагнитными и инфракрасными полями строго заданных частот диапазона ритмической активности головного мозга. Такая экспозиция целенаправленно устраняет очаги патологически усиленного возбуждения (торможения) в отдельно взятом отделе нервной системы путем перераспределения активности неспецифической системы мозга по различным каналам управления вегетативной нервной системы (симпатическая – парасимпатическая). Поля создаются центральным и внешними излучателями, форма и частота, время и последовательность экспозиций излучателей управляются специальной программой с персонального компьютера. Процедура не требует специальной подготовки, выполняется в положении сидя или полулежа на спине, в состоянии покоя с установкой излучателей (стационарные и внешние). Стационарные излучатели, выполненные в виде наушников, надеваются на голову обследуемого, внешние излучатели устанавливаются в область остистых отростков 6–7-го шейных позвонков [12]. В наших исследованиях коррекцию проводили курсом, состоящим из 10 сессий. Проведено сравнение данных после окончания реабилитации. Все обследуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в операционных средах Windows XP с помощью приложения Microsoft Excel. При выполнении расчетов использовали пакет прикладных программ «Статистика 6.0». Для каждого вариационного ряда полученных результатов исследования вычисляли средние арифметические величины (M), средние квадратические

отклонения (σ), относительные величины (P), ошибки средних арифметических и относительных величин (m). При осуществлении сравнительного анализа изученных показателей применяли t -критерий Стьюдента. Нулевая гипотеза о различиях между признаками анализируемых выборок принималась при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В контрольной группе количественные интегральные показатели ВИ ($3,8 \pm 0,2$), ИЗ ($3,8 \pm 0,3$), ИС ($0,6 \pm 0,03$) находились в диапазоне референсных величин, соответствуя нормотоническому типу вегетативного регулирования ЦНС, сбалансированному состоянию эрготропных и трофотропных влияний практически здоровых лиц с нормальным развитием, сохраненным состоянием иммунной системы. Значения коэффициента ВИ в группе 1 были существенно ($p \leq 0,05$) выше ($5,4 \pm 0,3$), а в группе 2 – ниже ($2,5 \pm 0,4$), чем в контрольной группе. Общая направленность вегетативных изменений в группе 1 симпатикотоническая, в группе 2 преобладает ваготоническая.

Среди пациентов, перенесших ОНМК в раннем восстановительном периоде, лиц с симпатикотонией было в 2,7 раза больше, чем в группе 2, при отсутствии таковых в контрольной группе (41 и 15% соответственно). В группе 2 пациентов больше в 1,6 раза лиц с ваготонией, чем в группе 1 и контроле (32, 50, 18% соответственно). Отметим, что значения ВИ с высокой степенью коррелирует ($r \geq 0,5$) с показателем ИЗ. Степень напряжения регулирующих процессов вегетативного обеспечения отразилась в значениях показателя ИЗ основных группах – был существенно выше ($5,4 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,2$), чем в контрольной группе. Учитывая, что значения ИЗ соотносятся с показателями ГД (более высокое значение группы отражает худшие параметры здоровья), присутствует большое количество лиц с высокой вероятностью наличия заболеваний в стадии компенсации и субкомпенсации. По классификации функциональных состояний в группе 1 лиц 4ГД больше в 2,7 раза, чем в группе 2, при отсутствии таковых в контроле (41 и 15% соответственно). Различия установлены и по значениям показателя ИС, который был существенно ниже в группе 1 ($0,3 \pm 0,02$), в группе 2 составил $0,4 \pm 0,03$. Отметим, что его значения менее 0,5 ед. характеризуют в целом сниженные функциональные характеристики иммунной системы.

В контрольной группе в зоне сегментов C*8–1 и C1–7 графики базовых функций не имели разнонаправленных, однонаправленных максимумов или минимумов, были синхронны между собой: F1' расположена между F2 и F3, F1 и F2 не пересекалась с F3; рассогласование между F2 и F3 составило не более 1,5 отн. ед. Базовая функция F1 находилась в доверительном интервале 1,0–2,0 усл. ед. ($1,3 \pm 0,04$), F2 – 0,5–1,5 ($1,0 \pm 0,04$), F3 – 1,5–2,3 ($1,5 \pm 0,03$), F4 – 1,0–2,0 ($1,5 \pm 0,03$), что указывает на адекватный уровень регуляции

центральными структурами мозга сосудистого тонуса, обеспечивая оптимальный кровоток и нейротрофическую регуляцию.

В основных группах выявлены и определены сегментарное представительство, суммарные максимальные отклонения базовых функций и достоверные различия показателей ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы. Выражались в группе 1 в зоне сегментов С*8–6 экстремумом амплитудных показателей при максимальных значениях F1 ($2,2 \pm 0,02$), F2 ($1,8 \pm 0,03$) и минимальных F3 ($1,4 \pm 0,02$); в С*5–3 максимальных F1 ($2,4 \pm 0,02$), F2 ($2,8 \pm 0,03$) и F4 ($2,3 \pm 0,03$); в С*2–1 выражались экстремумом амплитудных показателей при максимальных F2 ($1,9 \pm 0,03$) и F4 ($2,0 \pm 0,03$), в С1–7 – максимальных F2 ($1,8 \pm 0,03$) и F4 ($2,9 \pm 0,03$) (рис. 1).

Суммарные максимальные отклонения базовых функций и достоверные различия ($p \leq 0,05$) показателей относительно контроля в группе 2 выражались в зоне сегментов С*8–6 экстремумом амплитудных

показателей при минимальных значениях F1 ($0,4 \pm 0,01$), F2 ($0,5 \pm 0,01$) и максимальных F3 ($2,5 \pm 0,02$); в С*2–1 – максимальных F4 ($2,0 \pm 0,02$), в С1–7 максимальных F2 ($1,9 \pm 0,03$) и F4 ($2,5 \pm 0,02$) (рис. 2).

Выявлены особенности в группах с НМК, заключающиеся в статистически достоверном ($p \leq 0,05$) отличии показателей в зоне сегментов С*8–6, где в группе 1 значения функции F1 и F2 были значимо выше, чем в группе 2 ($2,2 \pm 0,02$ и $0,4 \pm 0,01$; $1,8 \pm 0,03$ и $0,5 \pm 0,01$ соответственно), а F3 ниже ($1,4 \pm 0,02$ и $2,5 \pm 0,2$ соответственно). В зоне сегментов С*5–3 в группе 1 значения функции F1 и F2 были значимо выше F1 ($2,4 \pm 0,02$ и $1,4 \pm 0,03$; $2,8 \pm 0,03$ и $0,8 \pm 0,04$ соответственно). Определены сегментарное представительство, достоверные различия показателей ($p \leq 0,05$) базовых функций, которые позволили выделить дополнительные диагностические критерии, характеризующие изучаемые состояния при НМК. К ним относятся в группе 1 в зоне сегментов С*8–3 экстремум амплитудных показателей при максимальных значениях F1, F2 и минимальных F3. В основной группе 2 – в зоне сегментов С*8–6 экстремум амплитудных показателей при минимальных значениях F1, F2 и максимальных F3, в С*5–3 при максимальных значениях F2 (когда $F2 > F3$). Следует подчеркнуть, что в основных группах отсутствовали значимые различия в зоне сегментов С*2–1, С1–7 по значениям F2, F4, однако значительно превышали референсные границы (от 2,0 до 2,9 усл. ед.).

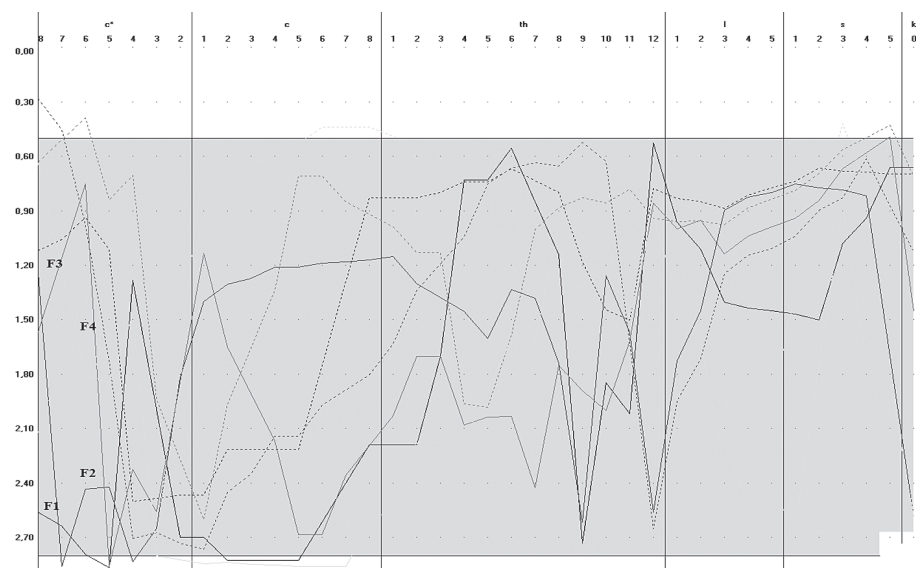


Рис. 1. Амплитудно-конфигурационный вид графиков базовых функций в зоне сегментов С*8–1 и С1–7 у пациента перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения.

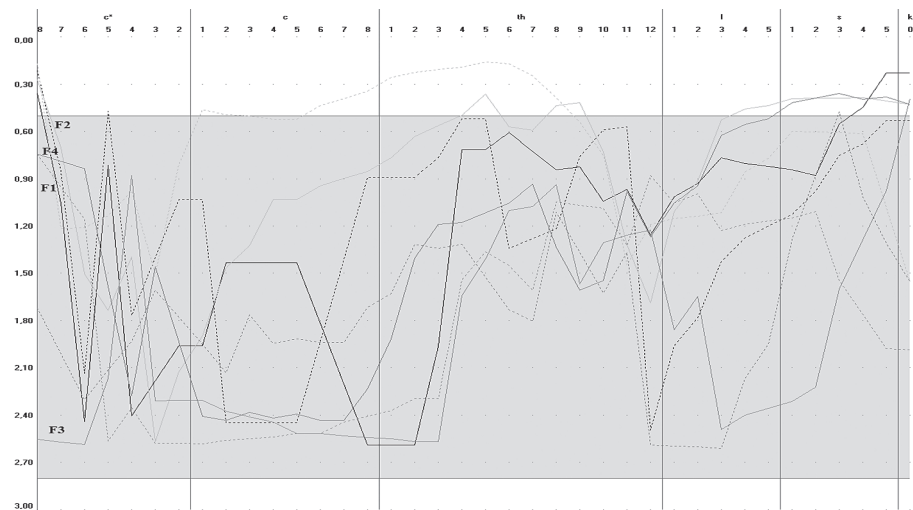


Рис. 2. Амплитудно-конфигурационный вид графиков базовых функций F1, F2, F3, F4 в зоне сегментов С*8–1 и С1–7 у пациента с церебральной гипертензией.

После окончания курса реабилитации отмечалось уравнивание механизмов вегетативной регуляции – статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение в группе 1 показателя ВИ до $4,7 \pm 0,3$, в группе 2 повышение до $3,8 \pm 0,3$. Изменилось соотношение обследуемых по вегетативному регулированию – в группе 1 снижение в 2,2 раза лиц с симпатикотонией (до 18%), увеличение с нормотонией (до 46%) и ваготонией (до 36%). В группе 2 – снижение в 1,4 раза лиц с ваготонией (до 35%), увеличение в 2,6 раза с нормотонией (до 65%). Кроме того, в группе 1 показатель ИЗ вошел в диапазон нормы ($4,5 \pm 0,2$). По классификации функциональных состояний отмечено снижение в 2,5 раза лиц с 4ГД (до 23%), увеличение в 1,3 раза с 3ГД (до 77%). В группе 2 изменения

по значениям ИЗ были статистически незначимы, при этом отмечено увеличение в 1,1 раза лиц ЗГД (до 75%) и 2ГД (до 25%) за счет отсутствия лиц с 4ГД. Показатели ИС в основных группах улучшились, однако оставались ниже границы нормативных значений ($0,4 \pm 0,02$).

С точки зрения прогностического потенциала в группе 1 в зоне сегментов С*8–1 отмечена достаточно выраженная тенденция снижения к значениям референтных границ показателя F1, F2, когда значения F2 стали меньше F3. Кроме того изменения произошли в сегментах С*2–1 и С1–7 со снижением преобладающего исходного тонуса F4. В группе 2 отмечена тенденция F1–F4 к значениям референтных границ в сегментах С*8–6 и показателей F4 в С*5–1 (табл.).

Обсуждение полученных данных

Наши исследования показали, что для пациентов с нарушениями мозгового кровообращения характерна дифференциация в формировании функционального статуса организма с учетом особенностей заболевания, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей организма. У пациентов после перенесенного ОНМК в раннем восстановительном периоде изменение вегетативного баланса определяется симпатической составляющей, что соотносится, вероятно, с более негативным клиническим статусом пациентов. У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями проявляется ваготоническая направленность изменений. Это состояние может быть связано с более «спокойным» функционированием систем и умеренной активацией высших контуров управления, а также свидетельствует об истощении функциональных резервов организма.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследований [13]. Показатели ИС в группах с НМК были сходными и характеризовались как недостаточность активности иммунной системы.

В результате проведенного исследования определены максимальные отклонения базовых функций и достоверные различия ($p < 0,05$) показателей относительно контрольной группы, что позволило выделить сегментарную область, ведущее звено, выраженность функциональных нарушений у пациентов основных групп. Определяющим фактором при нарушении мозгового кровообращения явились показатели базовых функций F2 и F3. У пациентов после перенесенного ОНМК в зоне сегментов С*8–3 показатели указывают на дерегуляцию нейротрофических процессов, характеризующиеся нарушением гемодинамики в микроциркуляторном звене церебральной сосудистой трассы с явлениями вазоконстрикторных реакций, дисциркуляции в венозном русле. У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в зоне сегментов С*8–5 свидетельствуют о нарушении венозного компонента церебральной гемодинамики, а в С*5–3 – и о повышенном тонусе артериальных сосудов. Доминирование значений F2 над F3 указывает на преобладание стенозирующего процесса с явлениями ишемии сосудистого бассейна, что повышает риск ишемического повреждения [14]. Следует подчеркнуть, что в основных группах в зоне сегментов С*2–1, С1–7 отсутствовали значимые различия по значениям F2, F4, однако значительно превышали референсные границы, что указывает на нарушения локального вегетативного тонуса, наличие сформировавшейся патологической системы и отражает нейротрофические процессы в шейном отделе позвоночника.

Таблица

Динамика показателей базовых функций после реабилитации с применением аппарат-корректора АНКФ-01

Группа	Базовая функция	Сегменты			
		С*8–6 до после реабилитации	С*5–3 до после реабилитации	С* 2–1 до после реабилитации	С1–7 до после реабилитации
1	F1	$\frac{2,2 \pm 0,02}{1,0 \pm 0,04^*}$	$\frac{2,4 \pm 0,02}{1,5 \pm 0,03^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,02}{1,1 \pm 0,03^*}$	$\frac{1,8 \pm 0,03}{1,0 \pm 0,03^*}$
	F2	$\frac{1,8 \pm 0,03}{1,2 \pm 0,03^*}$	$\frac{2,8 \pm 0,03}{1,6 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,9 \pm 0,03}{1,2 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,8 \pm 0,03}{1,2 \pm 0,04}$
	F3	$\frac{1,4 \pm 0,02}{1,8 \pm 0,02}$	$\frac{1,7 \pm 0,02}{1,9 \pm 0,03}$	$\frac{1,7 \pm 0,03}{1,6 \pm 0,03}$	$\frac{1,4 \pm 0,04}{1,8 \pm 0,03}$
	F4	$\frac{1,4 \pm 0,03}{1,3 \pm 0,04}$	$\frac{2,3 \pm 0,03}{1,6 \pm 0,02^*}$	$\frac{2,0 \pm 0,03}{1,6 \pm 0,04}$	$\frac{2,9 \pm 0,03}{1,5 \pm 0,04^*}$
2	F1	$\frac{0,4 \pm 0,01}{1,2 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,8 \pm 0,03}{2,0 \pm 0,02}$	$\frac{1,9 \pm 0,03}{1,7 \pm 0,03}$	$\frac{1,4 \pm 0,04}{1,2 \pm 0,03}$
	F2	$\frac{0,5 \pm 0,0}{1,2 \pm 0,03^*}$	$\frac{1,1 \pm 0,03}{1,5 \pm 0,02}$	$\frac{1,3 \pm 0,02}{1,6 \pm 0,04}$	$\frac{1,9 \pm 0,03}{1,2 \pm 0,03^*}$
	F3	$\frac{2,5 \pm 0,02}{1,6 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,9 \pm 0,02}{2,0 \pm 0,03}$	$\frac{1,8 \pm 0,03}{1,5 \pm 0,03}$	$\frac{1,9 \pm 0,03}{1,6 \pm 0,02}$
	F4	$\frac{1,2 \pm 0,03}{1,9 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,03}{1,9 \pm 0,02^*}$	$\frac{2,0 \pm 0,02}{1,2 \pm 0,03^*}$	$\frac{2,5 \pm 0,02}{1,9 \pm 0,03}$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению со значением показателя в группе до реабилитации ($p < 0,05$).

Определены сегментарное представительство, достоверные различия показателей ($p \leq 0,05$) базовых функций, которые позволили выделить дополнительные диагностические критерии, характеризующие изучаемые состояния при НМК. К ним относятся в группе 1 в зоне сегментов С*8–3 экстремум амплитудных показателей при максимальных значениях F1, F2 и минимальных F3, которые следует представлять как модель прогнозирования вероятности развития острых повторных нарушений мозгового кровообращения являются прогностической моделью выявления лиц развития ОНМК. В основной группе 2 – в зоне сегментов С*8–6 экстремум амплитудных показателей при минимальных значениях F1, F2 и максимальных F3, в С*5–3 при максимальных значениях F2 (когда $F2 > F3$).

Эффективность применения аппарат корректора АНКФ-01 в программе медицинской реабилитации показана статистически достоверными изменениями вегетативного компонента за счет уменьшения симпатического влияния на регуляторные процессы, повышения функциональных возможностей организма и изменения локального сегментарного вегетативного тонуса различных групп рецепторов. Активность последних в первой группе характеризуется достоверным снижением ($p \leq 0,05$) в С*8–1 показателя F1, в С*5–1 – F2 и F3 (при этом значения F2 стали меньше значений F3), а в С*2–1 и С1–7 – F1, F4. Тогда как в основной группе 2 по окончании периода исследования значимое снижение ($p \leq 0,05$) показателей от исходного уровня зафиксировано в зоне сегментов С*8–6 функций F1–F4, в С*5–3 – F4, значения F2 выходили за референсный диапазон. Данные изменения оцениваются как признаки снижения мышечно-тонического напряжения, относительной компенсации церебральной гемодинамики и улучшения нейротрофической регуляции.

Таким образом, пациенты основной группы 1 имеют более высокие возможности восстановления статуса на следующих этапах реабилитации, а пациенты группы 2 – более низкий резерв адаптации.

Заключение. Пациенты с нарушением мозгового кровообращения имеют специфические особенности адаптационных возможностей организма, что указывает на существование дифференциации в формировании функционального статуса организма с учетом особенностей заболевания, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей организма. Реабилитация на основе применения АНКФ-01 будет способствовать повышению эффективности мероприятий, направленных на предупреждение преждевременного формирования выраженных органических изменений головного мозга, что позволит существенно улучшить прогнозы и снизить процент инвалидизации этой категории пациентов.

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

Источник финансирования: работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, субсидия из федерального бюджета № 075-03-2022-724/2.

Литература / References

1. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019;2(50):112–32. [Machinsky PA, Plotnikova NA, Ulyankin VE, Kemaykin SP, Rybakov AG. Comparative characteristics of mortality and lethality rates from ischemic and hemorrhagic strokes in Russia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2019;2(50):112–32 (In Russ.)]. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
2. Golubnitschaja O, Potuznik P, Polivka J Jr, Pesta M, Kaverina O, Pieper CC, Kropp M, Thumann G, Erb C, Karabatsiakakis A, Stetkarova I, Polivka J, Costigliola V. Ischemic stroke of unclear aetiology: a case-by-case analysis and call for a multi-professional predictive, preventive and personalised approach. *EPMA J*. 2022; 13(4):535–45. doi: 10.1007/s13167-022-00307-z
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2017. 240 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Rehabilitation after stroke*. Moscow: Medical Information Agency, 2017. 240 p. (In Russ.)].
4. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011. 206 с. [Shabanov GA, Maksimov AL, Rybchenko AA. *Functional-topical diagnostics of human organism based on the analysis of rhythmic activity of the brain*. Vladivostok : Dalnauka, 2011. 206 p. (In Russ.)].
5. Лебедев Ю.А., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Дермограф компьютерный для топической диагностики очагов патологии внутренних органов человека. *Медицинская техника*. 2007;5:37–9. [Lebedev UA, Rybchenko AA, Shabanov GA. *Computer dermograph for topical diagnosis of foci of pathology of human internal organs*. *Meditsinskaya Tekhnika*. 2007;5:37–9 (In Russ.)].
6. Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А., Шабанов Г.А., Короченцев В.И. Программно-аппаратный комплекс для коррекции выраженных дисфункций внутренних органов человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. *Медицинская техника*. 2010;1:27–9 [Rybchenko AA, Lebedev YuA, Shabanov GA, Korochentsev VI. *Hardware-software complex for the correction of marked dysfunctions of human internal organs based on the analysis of rhythmic activity of the brain*. *Meditsinskaya Tekhnika*. 2010;1:27–9. (In Russ.)].
7. Опыт и перспективы использования компьютерных и информационных технологий в диагностике и профилактике донозологических состояний и заболеваний / Под ред. А.А. Шепарева, А.Л. Максимова. Владивосток: Медицина ДВ, 2017. 6–39 с. [Experience and Prospects of Using Computer and Information Technologies in Diagnostics and Prevention of Pre-dosological Conditions and Diseases / Edited by A.A. Sheparev, A.L. Maksimov. Vladivostok : Medicine DV, 2017. 6–39 p. (In Russ.)].
8. Меркулова Г.А., Пегова Е.В. Новые методические подходы в системе ранней диагностики мастопатии с применением метода компьютерной дермографии. *Казанский медицинский журнал*. 2019;1:117–24. [Merkulova GA, Pegova EV. *New methodological approaches in the system of early diagnosis of mastopathy using the method of computer dermography*. *Kazan Medical Journal*. 2019;1:117–24 (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2019-117

9. Меркулова Г.А., Пегова Е.В. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма детского контингента в условиях Севера. Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сборник трудов, посвященный 90-летию основания Магадана / под ред. Н.Н. Беседновой. Магадан: Экспресс-полиграфия, 2019. 160–172 с. [Merkulova GA, Pegova EV. Man in the North: system mechanisms of adaptation: collected articles devoted to the 90th Anniversary of the foundation of Magadan. Edited by N.N. Besednova. Magadan: Express-Polygraphia Publisher, 2019. 160–172 p. (In Russ.)].
10. Методика регистрации и анализа данных по оценке индивидуального здоровья с помощью диагностического комплекса ДгКТД-01. Уч. метод. пособие. А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, Е.В. Пегова, Г.А. Меркулова. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2009. 96 с. [Method for registration and analysis of data regarding the assessment of individual health using a diagnostic complex DgKTD-01. Studybook by A.A. Rybchenko, G.A. Shabanov, E.V. Pegova, G.A. Merkulova. Vladivostok: Publishing house of the Far East. Univ., 2009. 96 p. (In Russ.)].
11. Шепарев А.А., Меркулова Г.А., Пегова Е.В., Сивочалова О.В. Диагностика нарушений репродуктивной функции мужчин с применением компьютерной технологии ДгКТД-01. *Акушерство и гинекология*. 2015;3:87–93. [Sheparev AA, Merkulova GA, Pegova EV, Sivochalova OV. Diagnostics of male reproductive function disorders using DgKTD-01 computer technology. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;3:87–93 (In Russ.)].
12. Рыбченко А.А., Шабанов Г.А., Пегова Е.В., Меркулова Г.А. Аппарат корректор для нормализации функциональной активности центральной и периферической нервной системы АНКФ-01 «Лучезар». Пособие для врачей. Владивосток. 2013. 94 с. [Rybchenko AA, Shabanov GA, Pegova EV, Merkulova GA. A device corrector for normalization of the functional activity of the central and peripheral nervous system ANKF-01 “Luchezar”. A manual for physicians. Vladivostok. 2013. 94 p. (In Russ.)].
13. Берлогина С.Ю., Герасимова Л.И. Вегетативная регуляция в системе кровообращения у лиц в раннем восстановительном периоде ишемического гемодинамического инсульта. *Фундаментальные исследования*. 2011;10-3:477–80. [Berlogina SY, Gerasimova LI. Vegetative regulation in the circulatory system in persons in the early recovery period of ischemic hemodynamic stroke. *Fundamental Research*. 2011;10-3:477–80 (In Russ.)].
14. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией (головная боль, ишемия, атеросклероз). Москва, 2003. 162 с. [Bokeria LA, Buziashvili YI, Shumilina MV. Cerebral venous circulation disorders. Moscow, 2003. 162 p. (In Russ.)].

УДК 616.69-008.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63



Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, как новый показатель фертильности эякулята

Д.Ю. Соснин¹, К.Р. Галькович²¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия² Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения, Пермь, Россия

Цель. Определение маркерной функции показателя концентрации белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в семенной плазме (СП) для оценки фертильности эякулята, используемого при лечении бесплодия в супружеских парах с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). **Материалы и методы.** Исследованы образцы спермы 96 мужчин репродуктивного возраста: основная группа ($n = 63$) – пациенты со снижением концентрации и/или общего содержания сперматозоидов в эякуляте, группа сравнения ($n = 33$) – мужчины с нормальными показателями концентрации и количества сперматозоидов в эякуляте. Содержание БСЖК в СП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Белок, связывающий жирные кислоты, – ИФА – БЕСТ» (А-9102, ООО «Вектор-Бест», Россия). Для определения информативности использования концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята мужчин основной группы выявляли предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов ЭКО путем вычисления диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической эффективности (ДЭ). **Результаты.** Содержание БСЖК в СП составило $1,29 \pm 0,24$ нг/мл, медиана и интерквартильный диапазон $1,23 [1,13–1,35]$ нг/мл, варьировало от 1,08 до 2,79 нг/мл. Установлены статистически значимые межгрупповые различия (критерий Манна – Уитни $U = 79,00$; $p = 0,000016$), слабая корреляционная взаимосвязь уровня БСЖК с концентрацией сперматозоидов ($R = 0,578008$) и их количеством в эякуляте ($R = 0,583599$). ДЧ теста по определению БСЖК в СП мужчин основной группы составила 81,82%, ДС – 78,95%, ДЭ – 80,95%. **Заключение.** БСЖК семенной плазмы может выступать в роли маркера нарушений сперматогенеза. Исследование данного протеина в эякуляте обеспечивает точность прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, БСЖК, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, эякулят, семенная плазма, олигоастенозооспермия

Поступила в редакцию: 21.04.23. Получена после доработки: 24.04.23, 27.04.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, как новый показатель фертильности эякулята. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:60–63. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63

Для корреспонденции: Галькович Константин Романович – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Пермского института повышения квалификации работников здравоохранения (614095, г. Пермь, проспект Декабристов, 2); ORCID: 0000-0001-9039-7117; тел.: +7 (982) 256-15-90; e-mail: kr20211@yandex.ru

Concentration of fatty acid binding protein as a new indicator of ejaculate fertility

D.Yu. Sosnin¹, K.R. Galkovich²¹ Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ² Perm Institute of Medical Workers Advanced Training, Perm, Russia

Objective. To determine the marker function of fatty acid binding protein (FABP) concentration in seminal plasma (SP) in order to assess ejaculate fertility used in *in vitro* fertilization (IVF) treatment of infertility in couples. **Materials and methods.** The study involved semen samples of 96 men of reproductive age: the study group ($n=63$) – patients with a decrease in concentration and/or total content of spermatozoa in ejaculate, the comparison group ($n=33$) – men with normal concentration and number of spermatozoa in ejaculate. The content of FABP in SP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the test system “FABP – ELISA – BEST” (A-9102, Vector-Best, Russia). In order to determine the informative value of using the concentration of FABP in SP as a criterion of ejaculate fertility of men of the study group, the predictive value of positive and negative IVF results was determined by calculating the diagnostic sensitivity, specificity and efficiency. **Results.** The content of FABP in SP accounted for 1.29 ± 0.24 ng/mL, the median and interquartile range comprised $1.23 [1.13–1.35]$ ng/mL, ranging from 1.08 to 2.79 ng/mL. The study revealed statistically significant intergroup differences (Mann-Whitney test $U=79.00$; $p=0.000016$), a weak correlation between the level of FABP and the concentration of spermatozoa ($R=0.578008$) and their number in ejaculate ($R=0.583599$). The diagnostic sensitivity of the test for FABP in SP of the men of the study group accounted for 81.82%, specificity – 78.95%, efficiency – 80.95%. **Conclusion.** Seminal plasma FABP can act as a marker of spermatogenesis disorders. The study of this protein in ejaculate provides the accuracy of predicting the outcome of *in vitro* fertilization.

Keywords: fatty acid binding protein, FABP, *in vitro* fertilization, IVF, ejaculate, seminal plasma, oligoasthenozoospermia

Received 21 April 2023; 24, 27 April 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Concentration of fatty acid binding protein as a new indicator of ejaculate fertility. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:60–63. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63

Corresponding author: Konstantin R. Gal'kovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, ANO DPO «Perm Institute of Medical Workers Advanced Training» (2, Dekabristov Avenue, Perm, 61409); ORCID: 0000-0001-9039-7117; phone: +7 (982) 256-15-90; e-mail: kr20211@yandex.ru

Прогноз наступления беременности при лечении бесплодия в супружеской паре методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1–5], наличие или отсутствие патологии при развитии плода напрямую зависит от показателей здоровья женщины и качества спермы партнера [6, 7]. Если в отношении участвующих в экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) женщин проводятся отдельные исследования по прогнозированию исходов [3, 4], то в отношении мужчин встречаются лишь единичные работы по данной проблеме [2, 5, 8].

Одним из компонентов семенной плазмы (СП), изменение концентрации которого косвенно может указывать на нарушение сперматогенеза, является белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК) [9–13]. Данный протеин определяется в крови, ликворе, моче, эякуляте [9–11, 13]. Представляется интересным рассмотреть показатель концентрации БСЖК в качестве критерия выявления инфертильности спермы, в том числе для определения результативности ЭКО.

Цель исследования – определение маркерной функции показателя концентрации БСЖК в семенной плазме для оценки фертильности эякулята, используемого при лечении бесплодия в супружеских парах с применением ВРТ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 96 мужчин возраста $32,1 \pm 7,8$ года, проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации ВОЗ, и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Эякулят оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. СП отделяли центрифугированием образцов при 3000 об/мин. Концентрацию БСЖК в СП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы

«Белок, связывающий жирные кислоты, – ИФА – БЕСТ» (А-9102; ООО «Вектор-Бест», Россия).

В основную группу ($n = 63$) вошли мужчины из супружеских пар, которые проходили лечение по поводу бесплодия с применением ЭКО: их сперма характеризовалась уменьшением концентрации сперматозоидов и/или их общего содержания [6]. Группа сравнения ($n = 33$) была представлена обследованными с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов в эякуляте [6] (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) Спирмена.

У мужчин основной группы для определения информативности использования концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята выявляли предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов ЭКО путем вычисления диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической эффективности (ДЭ) [14].

Для прогнозирования инфертильности эякулята было выбрано следующее значение точки разделения: при значении концентрации БСЖК от 0 до 0,95 нг/мл прогнозировали инфертильность эякулята, то есть возможный неблагоприятный исход ЭКО, при значении более 0,95 нг/мл эякулят рассматривали как фертильный, прогнозируя благоприятный исход ЭКО. Если после проведенного лечения у партнерши наступила беременность, а перед проведением ЭКО у партнера регистрировался уровень БСЖК выше указанного значения, результат оценивался как истинно положительный (ИП) [14]; если при исходе лечения с применением ВРТ, также закончившимся беременностью, концентрация БСЖК в эякуляте мужчины была ниже 0,95 нг/мл, результат оценивался как ложноположительный (ЛП).

Результаты тестов ниже значения концентрации БСЖК 0,95 нг/мл в СП эякулята в группе мужчин,

Таблица 1

Характеристика образцов эякулята обследованных

Показатель	Основная группа $n = 63$	Группа сравнения $n = 33$	p^* (<i>U</i> -критерий Манна – Уитни)
Объем эякулята, мл	$4,5 \pm 0,9$ 4,5 [3,9; 5,3] 2,9–6,4	$4,9 \pm 1,0$ 4,9 [4,2; 5,6] 3,1–7,2	0,059301 (247,0000)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$7,45 \pm 3,47$ 6,84 [4,70; 10,04] 2,10–14,44	$58,43 \pm 23,21$ 51,10 [44,60; 74,50] 17,10–97,60	0,000000 (0,00)
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	$28,59 \pm 18,59$ 23,94 [15,06; 35,64] 3,15–85,19	$282,39 \pm 115,27$ 287,70 [182,78; 355,32] 80,37–523,60	0,000000 (2,00)

Примечание: * – здесь и в табл. 2: в числителе $M \pm SD$, в знаменателе Ме (25–75%), под дробью минимальное и максимальное значение.

у партнерши которых после ЭКО беременность не наступила, оценивали как истинно отрицательные (ИО). Результаты тестов ниже указанного уровня БСЖК в группе мужчин, у партнерши которых после ЭКО беременность наступила, оценивали как ложноотрицательные (ЛО) [14]. Диагностическую чувствительность (ДЧ) рассчитывали как отношение количества мужчин, концентрация БСЖК в эякуляте у которых была больше 0,95 нг/мл и после ЭКО была зарегистрирована беременность у партнерши, к общему числу мужчин, у партнерш которых наступила беременность после лечения – $ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$ [14]. Диагностическую специфичность (ДС) – как отношение количества мужчин, концентрация БСЖК в эякуляте у которых была менее 0,95 нг/мл и факт беременности у партнерши в паре не был зарегистрирован после ЭКО, к общему числу мужчин, у партнерш которых наступила беременность после лечения: $ДС = ИО / (ИО + ЛП)$. Диагностическую эффективность (ДЭ) как отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов рассчитывали как отношение количества мужчин, содержание БСЖК в эякуляте которых было больше 0,95 нг/мл больных, к общему количеству мужчин, включенных в исследование: $ДЭ = ИО + ИП / (ИО + ИП + ЛП + ЛО)$ [14].

Результаты исследования
Среднее содержание БСЖК в СП составило 1,29 ± 0,24 нг/мл, медиана и интерквартильный диапазон 1,23 [1,13–1,35] нг/мл, варьировало от 1,03 до 2,79 нг/мл (табл. 2).
Установлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,000016$) (табл. 2). Содержание БСЖК в СП не коррелировало с объемом эякулята ($R = 0,158855$), отмечена слабая корреляционная

взаимосвязь уровня БСЖК с концентрацией сперматозоидов ($R = 0,578008$) и их количеством в эякуляте ($R = 0,583599$).

При определении информативности показателя концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята для мужчин основной группы определяли количество ИП, ИО, ЛП и ЛО [14] исходов ЭКО (табл. 3).

Наибольшее число было представлено ИП результатами (57,14%), остальные по численности были меньше и составили 23,80% ИО, 12,69% ЛО и 6,35% ЛП.

Обсуждение полученных данных
По нашему предположению, высказанному ранее [10], одним из способов продвижения молекул БСЖК в эякулят является их секреция добавочными половыми железами мужчины, поэтому более высокая концентрация данного белка в сперме у лиц с высоким содержанием сперматозоидов обусловлена большей интенсивностью сперматогенеза. Уменьшенное содержание БСЖК в эякуляте пациентов основной группы, возможно, связано с низкой скоростью продукции сперматозоидов и может расцениваться как неблагоприятный фактор [10]. Кроме этого, молекулы указанного протеина могут попадать в сперму из кровеносного русла по градиенту концентрации.
Достаточно высокие показатели ДЧ (81,82%), ДС (78,95%), ДЭ (80,95%) тестов, характеризующих исходы ЭКО, по нашему мнению, позволяют использовать показатель концентрации БСЖК в СП для косвенной оценки качества сперматозоидов в эякуляте (патент № 2776977) [15]. Внедрение в практику указанного критерия определения качества сперматозоидов может улучшить результат лечения бесплодия в супружеской паре с применением ЭКО [10, 15].

Таблица 2

Концентрация БСЖК в семенной плазме эякулята обследованных, нг/мл			
	Основная группа	Группа сравнения	p^* (U -критерий Манна – Уитни)
Концентрация БСЖК, нг/мл	$1,22 \pm 0,09$ 1,2 [1,16; 1,25] 1,08–1,42	$1,47 \pm 0,33$ 1,37 [1,28; 1,59] 1,13–2,79	0,000016 (79,00)

Таблица 3

Количество исходов ЭКО в соответствии со значением точки разделения	
	Количество исходов ЭКО
Истинно положительные (ИП)	36
Ложноположительные (ЛП)	4
Истинно отрицательные (ИО)	15
Ложноотрицательные (ЛО)	8
Диагностическая чувствительность (%)	81,82
Диагностическая специфичность (%)	78,95
Диагностическая эффективность (%)	80,95

Заключение

Таким образом, БСЖК в СП может выступать в роли маркера нарушений сперматогенеза. Исследование данного протеина в эякуляте повышает достоверность выявления мужского фактора бесплодия на доклинических стадиях, что может иметь практическое значение – обеспечить точность прогнозирования исходов ЭКО.

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. Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, McBain J, Rombauts L, Amor DJ, Saffery R, McLachlan RI. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2022;117(4):727–37. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.026
2. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Полозов В.В., Наумов Н.П., Гасанов Н.Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018;19(2):82–7. [Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Polozov VV, Naumov NP, Gasanov NG. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes. *Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(2):82–7 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
3. Боташева Т.Л., Тянь Ю.А., Линде В.А., Кузьмин А.В., Авруцкая В.В., Фролов А.А., Черноситов А. В. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ. Патент на изобретение № 2581027 от 10.04.2016. [Botasheva TL, Tjan JuA, Linde VA, Kuzmin AV, Avrutskaja VV, Frolov AA, Chernositov AV. Method for prediction of clinical outcomes of EF and ET programs. Patent for the invention No. 2581027 dated 10.04.2016 (In Russ.)].
4. Кончакова Е.А., Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Добриев Х.Я. Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):18–25. [Konchakova EA, Avdeeva MG, Konchakova AA, Dobriev HY. Influence of opportunistic infections on in-vitro fertilization efficiency in women with various types of infertility. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(1):18–25 (In Russ.)]. doi: 10.17816/EID35182
5. Филатов М.В., Воробьева О.А., Семенова Е.В., Леонтьева О.А. Способ диагностики мужского бесплодия. Патент на изобретение № 2118822 от 1998.09.10. [Filatov MV, Vorobeva OA, Semenova EV, Leonteva OA. Method of the male sterility diagnosis. Patent for invention No. 2118822 dated 10.09.1998 (In Russ.)].
6. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021, 276 pp.
7. Бржозовский А.Г., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Чаговец В.В., Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Тамбиев А.Х., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Бицоев Т.Б., Франкевич В.Е. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(3):18–24. [Brzhozovskiy AG, Starodubtseva NL, Bugrova AE, Kononihin AS, Chagovets VV, Shatylo TV, Gamidov SI, Tambiyev AK, Popova AY, Gasanov NG, Bitsoyev TB, Frankevich VE. Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in males with azoospermia. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(3):18–24 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24
8. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(3):151–7. [Bukharin OV, Kuzmin MD, Perunova NB, Nikiforov IA, Chainikova IN, Ivanova EV. Diagnostic cytokine marker of male infertility – interleukin 4. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2022;67(3):151–7 (In Russ.)]. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-3-151-157
9. Jamshidi J, Pouresmaeli F, Darvish H, Omrani D, Azargashb E, Sadeghi MR, Lakpour N. FABP9 Mutations are not detected in cases of infertility due to sperm morphological defects in Iranian men. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):275–80.
10. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Зубарева Н.А., Кривцов А.В., Поздин Н.В. Белок, связывающий жирные кислоты, в сыроворотке крови и сперме. *Урология*. 2019;3:95–100. [Sosnin DY, Gal'kovich KR, Zubareva NA, Krivcov AV, Pozdin NV. Fatty acid-binding protein in the serum and sperm. *Urologia*. 2019;3:95–100 (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2019.3.95-100
11. Menevse E, Sevinc R, Dursunoglu D, Akdam N, Korucu EN. How does seminal plasma fatty-acid binding protein-9 level change in infertile males? *Physiol Int*. 2020;107(3):419–30. doi: 10.1556/2060.2020.00035
12. Liu RZ, Li X, Godbout R. A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals: transcription in rat retina and testis. *Genomics*. 2008;92(6):436–45. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.08.003
13. Jönsson GG, Marklund N, Blennow K, Zetterberg H, Wanhainen A, Lindström D, Eriksson J, Mani K. Dynamics of Selected Biomarkers in Cerebrospinal Fluid During Complex Endovascular Aortic Repair – A Pilot Study. *Ann Vasc Surg*. 2022;78:141–51. doi: 10.1016/j.avsg.2021.04.034
14. Мошкин А.В. Чувствительность и специфичность как клинические индикаторы качества лабораторных исследований. *Лабораторная служба*. 2020;9(4):5–6. [Moshkin AV. Sensitivity and specificity as clinical indicators of laboratory quality. *Laboratory Service*. 2020;9(4):5–6 (In Russ.)]. doi:10.17116/labs202090415
15. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Способ прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения. Патент на изобретение № 2776977 от 29.07.2022. [Sosnin DY, Gal'kovich KR. Method for predicting outcomes of in vitro fertilization. Patent for invention No. 2776977 dated 29.07.2022 (In Russ.)].

УДК 618.19-006.2-08:615.835.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-64-68



Лечение кист молочных желез озono-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля

Н.Е. Лаврова¹, А.А. Григорюк^{1,2}¹ Медицинский центр «Асклепий», Владивосток, Россия² Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Цель работы: оценить эффективность метода лечения кист молочной железы озono-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ лечения кист молочной железы под УЗ-контролем. Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям консервативным методом, а также с удалением содержимого кист под УЗИ контролем в амбулаторных условиях без склерозанта и с введением озono-кислородной смеси. **Результаты.** Пролечено 445 пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией. Возраст пациенток – от 18 до 55 лет. Выявленные кисты до 2 см представляли собой правильной формы, округлые анэхогенные образования, с четкими ровными контурами, с однородной гомогенной структурой. Кисты более 2 см иногда имели неправильную форму с анэхогенным, однородным содержимым. Многокамерные в большинстве случаев имели неправильную форму с анэхогенным содержимым без внутрисполостных пристеночных включений. Средний размер кист составил $2,8 \pm 0,9$ см. Проведенный анализ показал результативность проведенных методов лечения, наилучший эффект получен с применением озono-кислородной смеси. Осложнения процедуры наблюдались у 6 (2%) пациенток (гематома и рецидив). **Заключение.** Лечение кист молочных желез озono-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля является высокоэффективным, малотравматичным, безопасным методом ввиду полученных результатов исследования. Данная методика проводится амбулаторно, не требует введений анестетиков, хорошо переносится больными, имеет избирательность воздействия, не сопровождается серьезными осложнениями и исключает косметические дефекты.

Ключевые слова: кисты молочной железы, склерозант, озono-кислородная смесь

Поступила в редакцию: 29.05.23. Получена после доработки: 17.07.23, 04.10.23, 16.10.23. Принята к публикации: 27.10.23

Для цитирования: Лаврова Н.Е., Григорюк А.А. Лечение кист молочных желез озono-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:64–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-64-68

Для корреспонденции: Лаврова Наталья Евгеньевна – врач УЗД, онколог-маммолог медицинского центра «Асклепий» (690001, г. Владивосток, ул. Гамарника, 46); ORCID: 0000-0002-6036-9534; e-mail: nata-smp@mail.ru

Treatment of breast cysts with ozone-oxygen mixture using ultrasonic guidance

N.E. Lavrova¹, A.A. Grigoryuk^{1,2}¹ Medical center «Asklepiy», Vladivostok, Russia; ² Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the effectiveness of treatment of breast cysts with an ozone-oxygen mixture using ultrasound guidance. **Materials and methods.** The methodology included a retrospective analysis of the ultrasound-guided treatment of breast cysts. Treatment was carried out according to clinical recommendations using a conservative method and involved outpatient ultrasound-guided removal of cystic content without sclerosant and with introduction of ozone-oxygen mixture. **Results.** 445 patients with fibrocystic mastopathy were treated. The age of the patients ranged from 18 to 55 years. The detected cysts up to 2 cm represented regular-shaped, rounded anechoic masses with clear even contours and homogeneous structure. Cysts larger than 2 cm were sometimes irregular in shape with anechoic, homogeneous content. In most cases, the multilocular cysts had an irregular shape with anechoic contents, without intracavitary parietal inclusions. The average size of the cysts comprised 2.8 ± 0.9 cm. The analysis showed the effectiveness of the treatment methods. The best effect was obtained with the use of an ozone-oxygen mixture. Complications of the procedure were observed in 6 (2%) patients (hematoma and recurrence). **Conclusion.** The findings of the study showed that treatment of breast cysts with an ozone-oxygen mixture using ultrasound guidance proved to be a highly effective, low-traumatic, and safe method. This technique is performed on outpatient basis, does not require the administration of anesthetics, is well tolerated by patients, has a selective effect, has no serious complications and risk of cosmetic defects.

Keywords: breast cysts, sclerosant, ozone-oxygen mixture

Received 29 May 2023; Revised 17 July, 4, 16 October 2023; Accepted 27 October 2023

For citation: Lavrova N.E., Grigoryuk A.A. Treatment of breast cysts with ozone-oxygen mixture using ultrasonic guidance. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:64–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-64-68

Corresponding author: Natalia E. Lavrova, ultrasound doctor of the Medical Center «Asklepiy» (3b Gamarnik str., Vladivostok, 690033, Russia); ORCID: 0000-0002-6036-9534; e-mail: nata-smp@mail.ru

Актуальность проблемы диагностики и лечения заболеваний молочной железы (МЖ) во всем мире обусловлена ростом как доброкачественных, так и злока-

чественных новообразований. В последние годы с появлением новых методов исследования и применения мультимодального подхода в диагностики заболеваний

молочных желез возрос интерес к различным аспектам, которые приводят к развитию доброкачественных образований МЖ, и их роли в возникновении рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Доброкачественные изменения и образования МЖ не несут прямой угрозы жизни, соответственно не подлежат немедленному удалению и кажутся не столь существенными, поэтому их лечению не уделяют должного внимания. Наиболее часто из доброкачественных образований МЖ встречаются кисты, они выявляются в 30–70% случаев и чаще у женщин до наступления менопаузы в возрасте от 35 до 44 лет с последующим медленным снижением к 65 годам [3, 4]. Данные образования в молочной железе бывают от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, а иногда кисты достигают размеров, которые приводят к деформации молочных желез. Кисты могут локализоваться в любом месте грудной железы, но чаще по наружному квадранту и имеют невыраженную тенденцию к росту. Некоторым пациенткам кисты доставляют дискомфорт и боль, особенно перед менструациями. Вместе с тем, несмотря на кажущуюся безопасность заболевания, в 1–3% случаев в полости кисты развиваются пристеночные разрастания доброкачественной или злокачественной природы, что подчеркивает необходимость проведения ранней диагностики и выбора лечебных мероприятий. Своевременная диагностика и лечение кист молочной железы чрезвычайно важны, так как борьба с данной патологией не только улучшает качество жизни, но и предотвращает возможность развития нелактационного мастита при инфицировании содержимого кисты, а также направлена на профилактику РМЖ [5, 6, 7].

Как правило, лечение кист консервативное, но в случаях большого и болезненного образования, а также наличия тенденции к росту проводят аспирацию жидкости из кисты.

Цель исследования: оценить эффективность метода лечения кист молочной железы озоно-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 445 случаев лечения кист МЖ под УЗ-контролем, выполненных в медицинском центре «Асклепий» г. Владивостока в период 2017 по 2022 г.

Ультразвуковое исследование молочных желез проводилось на аппарате Hitachi Avius 300 с применением линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Для получения озоно-кислородной смеси использовалась установка Medozon. Технология разработана в Российском научном центре рентгенорадиологии (г. Москва) [8]. Амбулаторно в условиях кабинета УЗИ с соблюдением всех принципов асептики и антисептики выполнялась тонкоигольная аспирация жидкостного компонента под контролем ультразвукового исследования. Ключевым моментом процедуры

являлось УЗИ позиционирование объекта и выбор оптимальной точки для установки и заведения иглы. После удаления содержимого кисты полость промывалась озонированным физиологическим раствором с последующей эвакуацией. Не вынимая иглы из объекта, к канюле присоединяли 20 см³ шприц с озоно-кислородной смесью и медленно вводили от 2–5 см³ в зависимости от объема эвакуированной жидкости. На мониторе появлялся эхопозитивный сигнал в виде линейной полоски «облачка». Удаляли иглу, место прокола обрабатывали асептическим раствором и наклеивали тугую асептическую повязку по типу тейпа. Содержимое всех кист отправлялось на цитологическое исследование. Так как динамический ультразвуковой контроль является наиболее объективным критерием лечения, всем пациенткам выполняли контрольное УЗИ МЖ на 7–10-е сутки для выявления ранних после манипуляционных осложнений и через 3, 6, 12 месяцев после вмешательства для контроля качества лечения.

Пациенты были распределены на 3 группы. 1-я группа – 63 пациентки, лечение проводилось консервативным методом, согласно клиническим рекомендациям (Мастодион по 1 таб. 2 р/день, Аевит по 1 таб. 1 р/день, Прожестожель гель (1% прогестерон) по 1/2 дозы (1,25 г) 1 р/день на ночь с 15-го по 25-й день менструального цикла, курс – 3 месяца) [9]. 2-я группа – 96 пациенток, удаление содержимого кист под УЗИ-контролем без введения склерозанта. 3-я группа – 286 пациенток, удаление содержимого кист под УЗИ-контролем с введением озоно-кислородной смеси.

Эффективность лечения оценивалась по степени регресса (полное исчезновение кисты или уменьшение ее объема более чем на 50% от исходного размера).

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Для представления данных рассчитывалось среднее значение показателя и стандартное отклонение. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона (с поправкой Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа рассмотрена и одобрена заседанием этического комитета при ВГМУ от 24.01.2011 г., протокол № 4, дело №21.

Результаты исследования

В исследование включены 445 пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) за период с 2017 по 2022 г. Возраст пациенток – от 18 до 55 лет. Выявленные кисты до 2 см представляли собой правильной формы, округлые анэхогенные образования, с четкими ровными контурами, однородной гомогенной структурой. Кисты более 2 см иногда имели неправильную форму с анэхогенным однородным

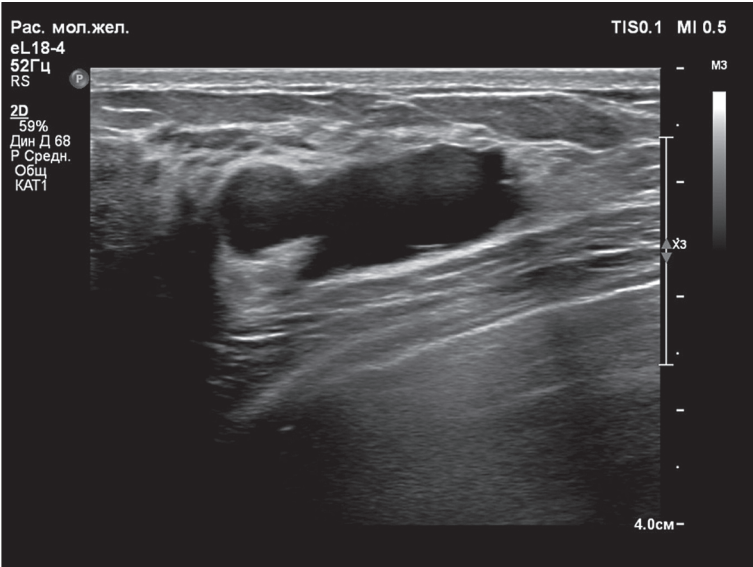


Рис. 1. Многокамерная простая киста.

одержимым. Многокамерные кисты в большинстве случаев имели неправильную форму с анэхогенным содержимым без внутрисполостных пристеночных включений. Средний размер кист составил $2,8 \pm 0,9$ см, у трех пациенток наряду с указанным размером кист встречались крупные кисты до 5–7 см в диаметре.

В первой группе пациенток во время проведения УЗИ-исследования было выявлено 122 кисты, различных по размерам: от 1 до более 2 см в диаметре. У 30/63 ($47,6 \pm 6,3\%$) пациенток была одна киста, у 25/63 ($39,7 \pm 6,2\%$) – две кисты и у 8/63 ($12,7 \pm 4,2\%$) – многокамерные. Все женщины получали консервативное лечение согласно клиническим рекомендациям. Полное исчезновение кисты наблюдалось у 45/63 ($71,4 \pm 5,7\%$), уменьшение объема более чем на 50% от исходного размера – 18/63 ($28,6 \pm 5,7\%$) пациента. Рецидив в течение года отмечен у 15/63 ($23,8 \pm 3,1\%$) больных.

Во второй группе с удалением содержимого кист под УЗИ-контролем без введения склерозанта было выявлено 120 кист. Размером до 1 см – 25 кист. Во всех случаях достигнут положительный результат в виде полного исчезновения образования и отсутствия регресса. С кистами размерами от 1 до 2 см удалено содержимое из 45 кист, выявлены в раннем после манипуляционном периоде осложнения в виде двух гематом и в позднем 16 случаев рецидива. С кистами размерами

более 2 см содержимое удалено из 22 простых кист и 28 многокамерных. Результативность лечения составила 68/96 ($70,8 \pm 4,6\%$) пациентов. Через 3 месяца выявлен регресс кист еще в 18/96 ($18,8 \pm 4,0\%$) случаях. Неполный регресс отмечен в 10/96 ($10,4 \pm 3,1\%$) случаях. В раннем после манипуляционном периоде осложнения в виде гематомы наблюдали у 2/96 ($2,1 \pm 1,5\%$) пациентов. За время наблюдения рецидив кист зарегистрировали у 34/96 ($35,4 \pm 4,9\%$) больных.

При лечении пациенток с диагнозом ФКМ с помощью озono-кислородной смеси было пролечено 248 простых кист и 38 многокамерных (рис. 1). Из них 60 единиц кист до 1 см, которые давали 100% положительный ответ без рецидивов.

Кисты размером от 1 до 2 см положительный ответ получен в 118/130 случаев, что составило 90,8% случаев. В 3/130 ($2,3 \pm 1,3\%$) были выявлены осложнения в раннем манипуляционном периоде в виде формирования гематомы после манипуляции и рецидива кист в 12/130 ($9,2 \pm 2,5\%$). При лечении кист более 2 см и многокамерных процент положительного эффекта составил 92/96 ($95,8 \pm 2,0\%$), в 7 случаях – отрицательный эффект в виде рецидивов в течение 3–6 месяцев (табл. 1).

После проведенного комплексного лечения полное исчезновение кист в группе отмечено у всех пациентов. Рецидив в течение года наблюдался у 19/286 ($6,6 \pm 1,5\%$) больных. У всех больных наблюдался хороший косметический эффект.

Обсуждение результатов

Согласно литературным данным, в лечении различных форм ФКБ на сегодня применяют диетотерапию, психологическую коррекцию, гормональные и негормональные средства [10]. На практике приходится сталкиваться как с опытом одновременного назначения пациентке большого количества препаратов, так и с мнением ряда врачей, что ФКБ вообще не требует какого-либо лечения, при этом симптомы дискомфорта и боли у пациенток в молочных железах полностью не купируются. В ряде исследований доказана эффективность прожестожель геля в лечении больных с ФКБ. Прожестожель уменьшает напряжение

Таблица 1

Осложнения после лечения кист молочной железы ($p < 0,05$)									
Группы	Кисты до 1 см			Кисты 1–2 см			Кисты более 2 см		
	Всего	Осложнения Абс. (%)		Всего	Осложнения Абс. (%)		Всего	Осложнения Абс. (%)	
		гематома	рецидив		гематома	рецидив		гематома	рецидив
1-я группа	30	нет	нет	25	нет	7 (28%)	8	нет	8 (100%)
2-я группа	25	нет	нет	45	2 (4,4%)	16 (35,6%)	50	2 (4%)	18 (36%)
3-я группа	60	1 (1,7%)	нет	130	3 (2,3%)	12 (9,2%)	96	2 (2,1%)	7 (7,3%)

и болезненность МЖ и хорошо переносится, после лечения в течение 6 месяцев у 88 % пациенток наблюдался полный регресс болевого синдрома, оставшиеся 12% испытывали болезненные ощущения только при физических нагрузках; продолжительность масталгии уменьшилась на 50%, средняя продолжительность болевого синдрома снижалась с 7,5 до 3,6 дня, но при этом количество кист не уменьшалось [10].

УЗИ считается одним из лучших методов диагностики кист молочной железы, поскольку имеет точность 98–100%, дает четкое изображение кисты, форму, размеры, структуру жидкостного компонента, позволяет провести дифференциальную диагностику кист (простые, сложные, микро- и макрокисты) [12].

В исследование включены 445 пациенток с простыми, однокамерными и многокамерными кистами молочных желез, с однородным анэхогенным содержимым в общем количестве 528 кист.

В группе с пациентками, которые получали консервативное лечение на фоне проведенных мероприятий, отмечали положительный эффект в виде уменьшения клинических проявлений (исчезновения болевого синдрома, чувства дискомфорта, тяжести в молочных железах). При УЗИ-контроле отмечено снижение уменьшение отека тканей, снижение числа расширенных протоков, уменьшение количества мелких кист. Количество кистозных образований более 1 см не менялось.

Наибольшая эффективность (положительный ответ 100%) отмечен при лечении кист размером менее 1 см во второй и третьей группах пациенток (рис. 2).

В группе, где кисты размером от 1 до 2 см, при лечении с помощью озono-кислородной смеси были получены 15 кист с осложнениями, что составило 11,5% (внутрикистозные гематомы 2,3%, частичная регрессия – неполное опорожнение кисты). При повторном лечении регресс наступил у 9 кист, 3 кисты подверглись повторному удалению с введением озono-кислородной смеси и динамическому наблюдению в течение 6 мес. При лечении с помощью пункции, где кисты имели размер от 1 до 2 см, были получены 18 кист с осложнениями, что составило 40% (внутрикистозные гематомы 4,4%, неполное опорожнение кисты 35,6%). При повторном лечении положительный эффект наступил у 5 кист, 9 кист подверглись третьему удалению и динамическому наблюдению в течение 6 месяцев.

В 3-й группе, где кисты размером от 2 см и более, было получено 9 (9,4%) отрицательных ответов в виде осложнений: внутрикистозная гематома – 1, подкожная гематома – 1, частичная регрессия – неполное опорожнение кисты, что составило 7,3% от всех пролеченных. При повторном лечении через 2 недели, положительный эффект наступил в 6 кистах. Одна многокамерная киста подверглась третьему удалению с ведением

озono-кислородной смеси, после чего был получен положительный ответ.

Анализ полученных данных свидетельствует о значимой результативности достижения полного исчезновения кист у пациентов третьей группы исследования (100%) в сравнении с первой группой 45/63 ($71,4 \pm 5,7\%$) и второй 87/96 ($90,6 \pm 3,0\%$) группой ($p < 0,001$, χ^2). При этом возникновение рецидива кист 19/286 ($6,6 \pm 1,5\%$) было значимо ниже, чем в первой 34/96 ($35,4 \pm 4,9\%$) и второй 31/63 ($49,2 \pm 6,3\%$) группах ($p < 0,001$, χ^2).

Вопрос о выборе и применении малоинвазивных хирургических методов лечения ФКМ с преобладанием кистозного компонента остается дискуссионным. В ряде работ продемонстрированы малоинвазивные методы хирургического лечения ФКМ с удалением содержимого кисты без введения склерозанта, а также с применением склеротерапии 96% [11]. Данные методы имеют ряд преимуществ перед резекционными методиками: легко выполнимы в стационарных и амбулаторных условиях; отсутствуют побочные и отрицательные моменты в виде выраженных косметических дефектов; частота рецидива после лечения доходит от 10 до 40%, что подтверждается нашими исследованиями.

Заключение

Лечение кист молочных желез озono-кислородной смесью с применением ультразвукового контроля является высокоэффективным, малотравматичным, безопасным методом ввиду полученных результатов исследования. Данная методика проводится амбулаторно, не требует введений анестетиков, хорошо переносится больными, имеет избирательность воздействия, не сопровождается серьезными осложнениями и исключает косметические дефекты, а динамический ультразвуковой контроль является объективным критерием лечения.

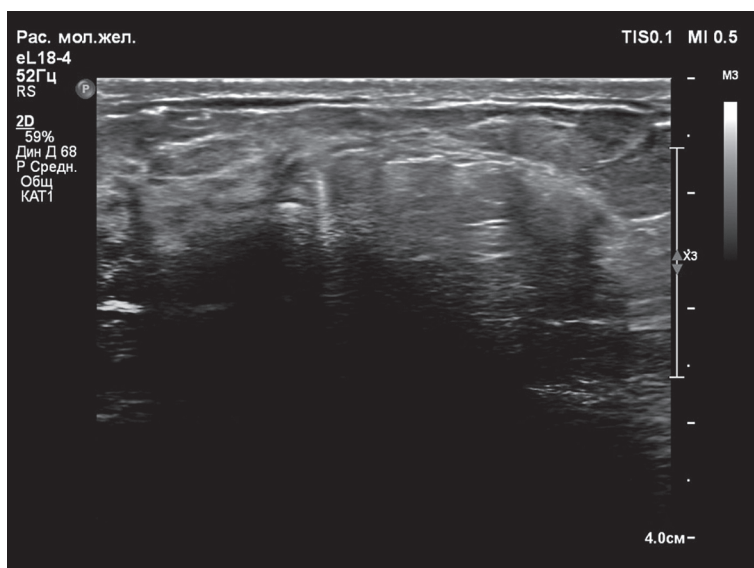


Рис. 2. Состояние многокамерной кисты после процедуры с озono-кислородной смесью.

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 – ЛНЕ

Сбор и обработка материала – ЛНЕ, ГАА

Статистическая обработка – ЛНЕ

Написание текста – ЛНЕ, ГАА

Редактирование – ГАА

Литература / References

1. Гажонова В.Е. Ультразвуковое исследование молочных желез. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2020. 544 с. [Gazhonova VE. Ultrasound examination of mammary glands. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2020. 544 p. (In Russ.)].
2. Пушкарёв А.В., Галеев М.Г., Пушкарёв В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(5):128–137. [Pushkarev AV, Galeev MG, Pushkarev VA, Tursumetov DS, Mukhametdinov MR. Benign breast tumors and risk factors for their development. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):128–137 (In Russ.)]. doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137
3. Donegan WL. Common benign conditions of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the Breast*. St. Louis, MO: Saunders. 2002:67–110.
4. Rungruang B, Kelley JL. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;54(1):110–24.
5. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58–70. [Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrocystic disease and the risk of breast cancer (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2015;11(4):58–70 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70
6. Кухарева Л.И., Невожай В.И., Чудновский В.М. Возможности эхографии в диагностике и склерозирующей терапии кистозных образований молочных желез. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2008;3:49–51. [Kukhareva LI, Nevozhai VI, Chudnovsky VM. The possibilities of echography in the diagnosis and sclerosing therapy of cystic formations of the mammary glands. *Far Eastern Medical Journal*. 2008;3:49–51 (In Russ.)].
7. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. *Edinburgh Breast Group. Lancet*. 1999;353(9166):1742–5.
8. Мумладзе Р.Б., Дзукаева Н.Т., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Рожкова Н.И. Озоно-кислородная смесь в лечении кист молочной железы – альтернатива хирургическому лечению. *Вестник РНЦРР* 2012;12. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/dzu2_v12.htm (дата обращения: 29.05.2023). [Mumladze RB, Dzukaeva NT, Zapirova SB, Mazo ML, Rozhkova NI. Ozone-oxygen mixture in the treatment of breast cysts – an alternative to surgical treatment. *Vestnik RNCRR*. 2012;12. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/dzu2_v12.htm (accessed: 05/29/2023). (In Russ.)]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/dzu2_v12.htm (accessed: 05.29.2023).
9. Клинические рекомендации. Доброкачественная дисплазия молочной железы. 2020. URL: <http://perinatcentr.ru/files/kr3.pdf>. (дата обращения: 29.05.2023). [Clinical recommendations. Benign breast dysplasia. 2020. (In Russ.)]. URL: <http://perinatcentr.ru/files/kr3.pdf>. (accessed: 29.05.2023).
10. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб., 2010. 32 с. [Kogan IYu, Myasnikova MO. Diagnosis and treatment of mastopathy. Saint Petersburg, 2010. 32 p. (In Russ.)].
11. Арабачян М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В. Анализ эффективности методов малоинвазивного лечения кист молочной железы под УЗ-навигацией. *Онкологический журнал*. 2018;1(3):71–74. [Arabachyan MI, Soloviev VI, Borsukov AV. Analysis of the effectiveness of minimally invasive treatment of breast cysts under ultrasound navigation. *Oncological Journal*. 2018;1(3):71–74 (In Russ.)]. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-71-74
12. Berg WA, Sechtin AG, Marques H, et al. Cystic Breast Masses and the ACRIN 6666 experience. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48(5): 931–87.

УДК 616.681-007.256-053.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-69-71



Редкий случай аномалии развития яичек у подростка 17 лет

В.М. Панчоян¹, О.О. Белякова¹, С.А. Белов²¹ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Владивосток, Россия² Медицинский комплекс Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Полиорхизм является редкой врожденной аномалией, определяемой как наличие более двух яичек. Эта патология чрезвычайно редка и может длительно оставаться бессимптомной. Заболевание обнаруживается преимущественно при исследовании другой урологической патологии, такой как воспаление, гидроцеле, перекручивание сосудов яичка, паховой грыжи, мужского бесплодия, а также злокачественного перерождения. Мы сообщаем о случае полиорхизма, подтвержденного во время операции по поводу перекрута гидатиды левого яичка у 17-летнего мальчика. Нештатное яичко имело собственную влагалищную оболочку, придаток яичка, общий семявыносящий проток и совместное кровоснабжение с левым яичком. При вмешательстве семенники сохранили. Нарушение сперматогенеза у пациента не выявили.

Ключевые слова: детская хирургия, аномалия яичек, полиорхизм

Поступила в редакцию: 15.10.23. Получена после доработки: 29.10.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Панчоян В.М., Белякова О.О., Белов С.А. Редкий случай аномалии развития яичек у подростка 17 лет. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;1:69–71. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-69-71

Для корреспонденции: Белов Сергей Анатольевич – к.м.н., торакальный хирург Медицинского комплекса ДВФУ (690950, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, кор. 25); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Rare case of testicular abnormality in a 17-year-old adolescent boy

V.M. Panchoyan¹, O.O. Belyakova¹, S.A. Belov²¹ Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Vladivostok, Russia; ² Far Eastern Federal University – Medical Complex, Vladivostok, Russia

Polyorchism is a rare congenital anomaly defined as the incidence of more than two testicles. This pathology is considered to be extremely rare and may remain asymptomatic for a long time. The disease is detected predominantly during the examination of other urologic pathologies such as inflammation, hydrocele, testicular torsion, inguinal hernia, male infertility, and malignant changes. The reported case of polyorchism was confirmed during surgery for left testicular hydatid torsion in a 17-year-old boy. The abnormal testis had its own tunica vaginalis testis, epididymis, common deferent duct, and shared blood supply with the left testis. The testes were preserved during surgery. No impaired spermatogenesis was detected in the patient.

Keywords: pediatric surgery, testicular abnormality, polyorchism

Received 15 October 2023; 29 October 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Panchoyan V.M., Belyakova O.O., Belov S.A. Rare case of testicular abnormality in a 17-year-old adolescent boy. Pacific Medical Journal. 2024;1:69–71. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-69-71

Corresponding author: Sergey A. Belov, Cand. Sci. (Med.), thoracic surgeon of the Medical Complex Far Eastern Federal University (10, build. 25 Ajax settlement, Russkiy Island, Vladivostok, 690950, Russia); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

В структуре оказания хирургической помощи подросткам с аномалиями половой системы пороки развития у мальчиков встречаются до 10% случаев [1, 2, 3]. Диагностика патологии проводится физикальным осмотром и ультразвуковым исследованием. Однако локальные изменения и клинические проявления заболевания не всегда носит выраженный характер, и поэтому установить аномалию возможно в разный период развития ребенка только при направленном исследовании.

Аномалии яичек представлены несколькими группами пороков – нарушения количества, расположения и структуры железистой паренхимы. Наиболее часто встречаются изменения количества яичек: от их полного отсутствия до наличия трех и более семенников [4, 5]. При этом осложнением аномалии может быть перекручивание сосудов яичка, формирование

паховых грыж, развитие мужского бесплодия, а также злокачественное перерождение [6, 7, 8].

Соблюдение всех клинических рекомендаций по наблюдению за детьми от периода новорожденности до взросления не гарантирует устранения всех трудностей в диагностике аномалий половой системы вследствие их анатомических и возрастных особенностей. Поэтому в детской хирургии остается актуальной проблема ранней диагностики и своевременного оперативного лечения пациентов с аномалией развития яичек.

Клинический случай

Пациент А., 17 лет, поступил в экстренном порядке в хирургический стационар Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (г. Владивосток) с клиникой перекрута гидатиды левого яичка. Известно, что с 10 лет

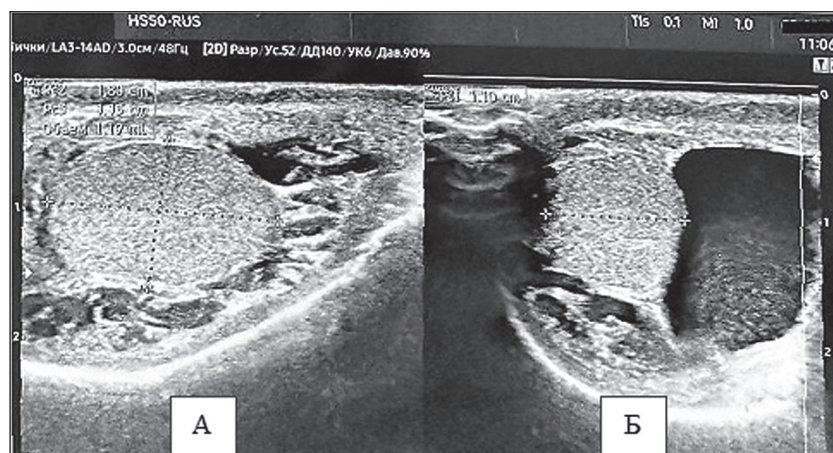


Рис. 1. Ультразвуковое исследование мошонки пациента А. до операции:
А – левое яичко; Б – дополнительное яичко.

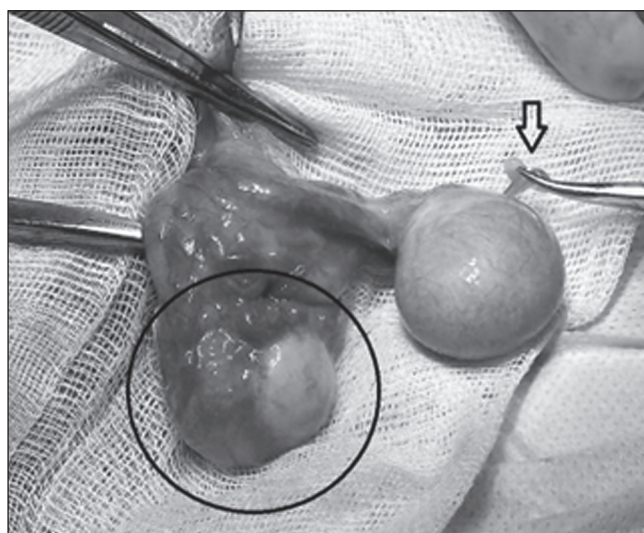


Рис. 2. Этап операции (ревизия): левое яичко с гидатидой (стрелка), дополнительное яичко с придатком и семенным канатиком (выделены кругом).

у ребенка отмечались приступы беспокойства в области мошонки, что связывали с особенностями развития половой системы у мальчика. Пациент наблюдался по месту жительства.

Общий осмотр ребенка в стационаре не выявил функциональных расстройств. Однако физикальный осмотр выявил локальные изменения левой половины мошонки в виде дополнительного образования нижнего полюса левого яичка и водянку.

Лабораторные методы диагностики изменений не установили. Ультразвуковое исследование половой системы определило типичное расположение и обычную структуру правого яичка объемом 13,7 см³, левое яичко объемом 6,8 см³ с кистозными изменениями придатка. При этом слева визуализировали гидатиду Морганьи и умеренное количество свободной жидкости между оболочек, а также определялось отдельно расположенное овоидное образование 1,2 см³ с четкими контурами, экзогенно схожее с тканью яичка (рис. 1).

Предварительно проведена оценка работы репродуктивной системы. Исследовали уровень гонадотропина, тестостерона, пролактина и фоллитропина в сыворотке крови, отклонения не выявлены.

По результатам обследования установлен диагноз: врожденная патология развития половой системы, полиорхизм,

перекрут гидатиды левого яичка, гидроцеле слева. Показано оперативное лечение.

Под общим обезболиванием провели скрототомию слева, выполнили ревизию органов мошонки. Выявлены гидатида головки придатка левого яичка с признаками перекрута, реактивное гидроцеле, а также подтверждено наличие дополнительного яичка в левой половине мошонки (рис. 2). Добавочный семенник имел собственный придаток и общий с левым яичком семявыносящий проток (тип А2 по R. Bergholz [9]).

Во время оперативного вмешательства выполнили удаление гидатиды и пликацию оболочек яичка (операция Лорда). Послеоперационный период у подростка протекал без осложнений. Заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением. Из стационара пациента выписали в удовлетворительном состоянии, с выздоровлением.

При гистологическом исследовании в структуре гидатиды обнаружена рыхлая волокнистая соединительная ткань, покрытая цилиндрическим эпителием с ангиоматозом и лимфоцитарной инфильтрацией.

Оценка количественных, качественных и морфологических характеристик сперматозоидов при анализе спермограммы после операции свидетельствует об отсутствии нарушений сперматогенеза.

Заключение

Оказание своевременной помощи при врожденных аномалиях развития половой системы остается острым вопросом в детской хирургии. Раннее выявление врожденной патологии яичек, начиная с периода новорожденности, правильная тактика их наблюдения и своевременное хирургическое лечение являются основой профилактики развития андрологических осложнений у детей и подростков. Отсутствие полноценного и регулярного наблюдения у детского хирурга, уролога, андролога неизбежно приводит к несвоевременному выявлению андрологической патологии, что подтверждает представленный случай.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о проведении исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПВМ

Сбор и обработка материала – БОО

Написание текста – ПВМ, БСА

Редактирование – БСА

Литература / References

1. Колесников Г.С. Полиорхизм. *Вестник урологии*. 2019;7(4):49–52. [Kolesnikov GS, Polyorchism. *Urology Herald*. 2019;7(4):49–52 (In Russ.)]. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-49-52

2. Li J, Chen S, Huang L. Polyorchism. *J Pediatr Surg*. 2000;35(11):1683. doi: 10.1053/jpsu.2000.18352
3. Polat FR, Ozer A, Polat S. Polyorchism: a case report. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(2):253–4. doi: 10.1023/b:urol.0000020266.94430.15
4. Ojaghzadeh D, Naji P, Ensannezhad A, et al. Pentaorchidism diagnosed on ultrasound examination: A case report and literature review. *Andrologia*. 2022 Jun;54(5):e14389. doi: 10.1111/and.14389
5. Uğuz S, Güragaç A, Demirel Z, et al. Bilateral polyorchidism with ipsilateral two undescended testes: a rare congenital anomaly. *Andrologia*. 2017;49(4). doi: 10.1111/and.12643
6. Щедров Д.Н., Григорьева М.В., Шорманов И.С., и др. Перекрут гидатиды яичка у детей. Лечение на современном этапе. *Детская хирургия*. 2020;24(6):370–6. [Shedrov D.N., Grigoryeva M.V., Shormanov I.S., et al. Nowadays treatment of testicular appendix torsion in children. *Detskaya khirurgiya*. 2020;24(6):370–6 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-6-370-376
7. Муфтахова Г.М., Винокуров А.А., Нечушкина И.В. Поздние эффекты со стороны репродуктивной системы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):124–30. [Muftakhova G.M., Vinokurov A.A., Nchushkina I.V. Late effects on the reproductive system. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):124–30 (In Russ.)].
8. Панчоян В.М., Белякова О.О., Белов С.А. Хирургическое лечение грыжи Литтре у ребенка 6 месяцев. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова*. 2022;26(1):35–7. [Panchoyan V.M., Belyakova O.O., Belov S.A. Surgical treatment of Littre hernia in a 6-month old child. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2022;26(1):35–7 (In Russ.)]. doi: 10.55308/1560-9510-2022-26-1-35-37
9. Bergholz R, Wenke K. Polyorchidism: a meta-analysis. *J Urol*. 2009;182(5):2422–7. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.063

УДК 616.61-002.151:616.911

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74



Летальный исход случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом

А.Ф. Попов^{1,4,5}, В.А. Иванис¹, В.И. Верхотурова², Е.В. Сафронова², Т.А. Кабанцева³, С.И. Ехлаков³, В.А. Павлов³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

³ Владивостокская клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

⁴ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁵ Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Владивосток, Россия

Дальневосточный федеральный округ является эпидемическим очагом ГЛПС (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), где заболеваемость обуславливают два ортохантавируса: Хантаан (в том числе его вариант Амур) и Сеул. В Приморском крае средний многолетний уровень заболеваемости за 13 лет (2011–2023 гг.) составил 2,7% (в отдельные годы до 4,4% на 100 тыс. населения), а летальность – 3,2% (в 2018 году – 9,1%). Распределение клинических форм заболевания за последние 13 лет показало, что преобладает среднетяжелая форма (66%), тяжелые формы составили около 30% всех краевых случаев. Приведен клинический случай тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом с летальным исходом молодого мужчины без сопутствующей патологии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, инфекционно-токсический шок, гемодиализ, клинический случай

Поступила в редакцию: 12.01.24. Получена после доработки: 20.01.24, 21.01.24. Принята к публикации: 21.01.24

Для цитирования: Попов А.Ф., Иванис В.А., Верхотурова В.И., Сафронова Е.В., Кабанцева Т.А., Ехлаков С.И., Павлов В.А. Летальный исход случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74

Для корреспонденции: Попов Александр Федорович – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5166-5569; тел.: +7 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Fatal case of haemorrhagic fever with renal syndrome

A.F. Popov^{1,4,5}, V.A. Ivanis¹, V.I. Verkhoturova², E.V. Safronova², T.A. Kabantseva³, S.I. Yehlaikov³, V.A. Pavlov³

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia;

³ The Vladivostok Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia; ⁴ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁵ Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia

The Far Eastern Federal District comprises an epidemic focus of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), where the incidence is determined by two orthohantaviruses: Hantaan (including its variant Amur) and Seoul. In Primorsky Krai, the average long-term incidence rate for 13 years (2011–2023) accounted for 2.7% (in some years up to 4.4% per 100 thousand population), and the mortality rate comprised 3.2% (9.1% in 2018). The distribution of clinical forms of the disease over the past 13 years revealed the prevalence of its moderate forms (66%), severe forms accounted for about 30% of all cases. The study presents a clinical case of severe course of HFRS with lethal outcome in a young male with no concomitant pathology.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, infectious-toxic shock, hemodialysis, clinical case

Received 12 January 2024; 20, 21 January 2024; Accepted 21 January 2024

For citation: Popov A.F., Ivanis V.A., Verkhoturova V.I., Safronova E.V., Kabantseva T.A., Yehlaikov S.I., Pavlov V.A. Fatal case of haemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74

Corresponding author: Alexander F. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-5166-5569; phone: +7 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Пациент П., 25 лет, житель Владивостока, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» («ККИБ») 01.05.2023 г. в 17:30 на 5-й день остро начавшегося заболевания с 27.04.23 г.: озноб, лихорадка до 40,0 °С, головная боль, миалгии, артралгии, нечеткость зрения. За медицинской помощью ранее не обращался,

самостоятельно принимал ибупрофен. Из анамнеза заболевания установлено, что 19.04.23 г. прибыл из тайги Хабаровского края, работал сборщиком кедровых орехов в течение 1 месяца. Жил в зимовье с обилием грызунов: мыши, белки, бурундуки. Пил талую воду. У товарищей по работе одновременно имеются похожие симптомы болезни. Хронических заболеваний нет.

Проживает в благоустроенной квартире. Контакт с инфекционными больными отрицает.

Общее состояние средней степени тяжести. Температура тела – 40 °С. Сознание ясное. Кожный покров бледный, чистый, влажный, гиперемия лица и шейно-воротниковой зоны. Инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы глаз. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Дыхание через нос свободное, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в мин. SpO₂ – 100%. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Пальпация поясничной области безболезненная с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез, со слов больного, несколько снижен. Моча темная.

Диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелой степени. Внебольничная пневмония? Дифференцировать с ГЛПС. Экспресс-тест на новую коронавирусную инфекцию отрицательный.

В течение ночи состояние пациента с резко отрицательной динамикой, жалобы на головокружение, боль в животе, боль в поясничной области распирающего характера, к утру рвота 4 раза, жидкий стул 2 раза, снижение диуреза, вечером в 24:00 часа выделил 100 мл мочи, утром 02.05.23 г. не мочился. Уровень сознания – умеренное оглушение (13–14 баллов по шкале Глазго). Состояние тяжелое, вялый, заторможенный, продуктивному контакту доступен. Температура тела 35,9 °С. Тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 в 1 минуту, гипотония АД – 97/50 мм. рт. ст., появление геморрагической сыпи (петехии в местах установки манжет мониторов), в динамике результатов анализов крови нарастание лейкоцитоза ($(5,9-10,8) \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 26%, гемоконцентрация (гематокрит – 61,5%, гемоглобин – 177–216 г/л, эритроциты – $7,41 \times 10^{12}/\text{л}$), смена тромбоцитоза на тромбоцитопению ($(168-72) \times 10^9/\text{л}$), азотемия (мочевина и креатинин до 2 норм), цитолиз – увеличение уровней трансаминаз до 8–10 норм, увеличение уровня D-димера до 398 380,0 нг/мл, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) до 3 норм. РНК, ДНК вирусов ОРВИ в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не выявлено. Иммуноферментный анализ (ИФА) на вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, вирус иммунодефицита человека, а также экспресс-диагностика сифилиса – отрицательные. На рентгенограммах органов грудной полости: легкие без очагово-инфильтративных изменений. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек от 02.05.23 г.: эхо-признаки подкапсульной гематомы справа. От 03.05.23 г. – положительные серологические исследования на ГЛПС: в непрямом методе флуоресцирующих антител (НМФА) титр антител к хантавирусу 1:2048, и в ИФА: антитела класса иммуноглобулин М (IgM) с коэффициентом позитивности (КП) – 3,6, IgG (КП – 3,6) к хантавирусу. Оформлен диагноз: ГЛПС, тяжелая форма, осложненная развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ), острой почечной недостаточности (ОПН), кровотечением в правую почку с образованием подкапсульной гематомы.

В связи с развитием инфекционно-токсического шока переведен в палату интенсивной терапии, начато лечение: кислородотерапия через назальные канюли 5 л/мин, вазопрессорная поддержка, сбалансированные полиионные растворы: стерофундин изотонический, натрия гидрокарбонат 4%, гиперосмолярные растворы декстрозы 20–40%, объем вводимой жидкости проводится с учетом диуреза; антибактериальная терапия (с учетом клиренса креатинина = 37 мл/мин/1,73 м² мл/мин.): цефтриаксон 2000 мг 1 раз в сутки; гемостатическая терапия: транексамовая кислота 5% 1000 мг однократно; аминофиллин 2,4% 10 мл 2–4 раза в сутки. В связи с анурией установлен уретральный катетер. 03.05.2023 г. у пациента развилась клиника кровотечения из мочевых путей: в проводнике к уретральному катетеру наблюдалась макрогематурия, в мочеиспускнике – алая кровь (5–10 мл). Пациент переведен в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» в урологическое отделение с диагнозом «кровотечение из мочевых путей», где в течение 10 часов признаки кровотечения не возобновлялись. Ввиду сохраняющейся анурии более суток без ответа на консервативную терапию 04.05.23 г. пациент переводится в нефрологическое отделение КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» для проведения гемодиализа. С 03.04.23 по 04.05.23 г. прогрессируют признаки почечно-печеночной недостаточности (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 1294 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 897,6 Ед/л, креатинин – 579 мкмоль/л, мочевина – 19,7 ммоль/л, мочевая кислота – 627,4 мкмоль/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 2207 Ед/л). При ультразвуковом исследовании почек от 04.05.23 г. выявлялось значительное уплотнение коркового слоя паренхимы почек на фоне выделяющихся, анэхогенных пирамидок. Свободная жидкость определялась в брюшной полости, преимущественно в малом тазу (400 мл), незначительное количество ее отмечалось в плевральных синусах. Выпот наблюдался в паранефральную клетчатку обеих почек (больше справа), был неоднородным (кровь). Установлен диагноз: ГЛПС (серопозитивный в НМФА и ИФА), тяжелое течение. Острый тубулоинтерстициальный нефрит вирусной этиологии. Острое почечное повреждение стадия 3 по AKIN (Acute Kidney Injury Network), класс I по RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) от 03.05.2023 г.

Пациенту установлен диализный катетер в правую бедренную вену, начаты сеансы гемодиализа без антикоагулянтной поддержки. Первая трансфузия 800 мл свежезамороженной плазмы (СЗП) и проведен экстренный гемодиализ. По катетеру из мочевого пузыря получено 30 мл красной мочи. Сохранялось тяжелое состояние, заторможенность, адинамия, ориентирован в окружающем пространстве, критика снижена. Анурия (суточный диурез не превышал 100 мл). Внутрикожные кровоизлияния на лице, в областях давления манжет мониторов, на плечевых областях, туловище, кровоизлияния в склеры, кровоточивость из мест инъекций. Гипопротеинемия (общий белок 48,6 г/л, альбумин 5,2 г/л).

Во все последующие дни, несмотря на регулярно проводимый гемодиализ, патогенетическую и симптоматическую терапию, нарастала полиорганная недостаточность (почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая), ухудшались клинико-биохимические показатели. Прогрессировал геморрагический синдром (нарастание интенсивности и площади внутрикочных кровоизлияний на лице, шее, руках, ногах, животе,

туловище), носовые кровотечения, на фоне пастозности тканей лица, массивные кровоизлияния в склеры и конъюнктивы обоих глаз. С 06.05.2023 г. интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), кома. 10.05.2023 г. развился эпизод пищеводно-желудочного кровотечения. В результатах анализов крови выражена анемия, тромбоцитопения, признаки острой почечной недостаточности (ОПН): гемоглобин – 80 г/л, эритроциты – $3,16 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 80×10^9 /л; креатинин – 962,4 мкмоль/л, мочевины – 39,99 ммоль/л, АЛТ – 998,6 Ед/л, АСТ – 1165,6 Ед/л. В общем анализе мочи: протеинурия до 5 г/л, лейкоциты – 3–5 в п/зр., эритроциты – 20–25 в п/зр. На компьютерной томографии головного мозга от 06.05.23 г. очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено; катаральный полисинусит. На компьютерной томографии органов грудной полости от 06.05.23 г. альвеолярный отек легких. 11.05.2023 г. зарегистрирована смерть.

Посмертный диагноз: ГЛПС, серопозитивный (НМФА от 03.05.2023 г. положительный: титр антител к хантавирусу 1:2048; ИФА от 03.05.2023 г. IgM положительный к хантавирусу (КП-3,6), IgG положительный к хантавирусу (КП-3,6), тяжелое течение. Острый тубулоинтерстициальный нефрит вирусной этиологии. Острое почечное повреждение стадия 3 по AKIN, класс I по RIFLE от 03.05.2023 г. Заместительная почечная терапия: экстренный гемодиализ с 04.05.2023 г.

Осложнения: инфекционно-токсический шок. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Тромбоцитопения. Синдром системного воспаления. Альвеолярный отек легких. Множественные подслизистые афты (язвы) пищевода, желудка. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патолого-анатомический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (серопозитивный), тяжелое течение.

Осложнения: двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония, вирусный воспалительно-инфильтративный вторичный миокардит. Массивный прогрессирующий некроз печени. Некротический нефроз с множеством подкапсульных кровоизлияний. Острая почечная недостаточность. Экстренный гемодиализ с 04.05.2023 г. Синдром системного воспалительного ответа. Отек головного мозга.

Заключительный клинический диагноз совпал с патолого-анатомическим.

Представленный клинический случай демонстрирует тяжелое фатальное течение ГЛПС, связанное с рядом факторов: серотипом хантавируса (вероятно, Hantaan) с большой инфицирующей дозой при респираторном пути заражения и, безусловно, высокой вирусной нагрузкой [1]. Известно, что ключевым фактором патогенеза ГЛПС является не прямое цитопатическое, а иммуноопосредованное поражение. Тяжелые формы ГЛПС характеризуются особым неадекватным иммунным ответом с системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») в сочетании с иммуносупрессией клеточного иммунного ответа, способствующего интенсивной вирусемии, трансмиссии возбудителя, развитию острого иммунного воспаления в сосудистом эндотелии

клеток органов мишеней (легкие, почки, печень, миокард) [2, 3, 4]. Молниеносное развитие коагулопатии и геморрагических некрозов, нарушение центральной и микроциркуляторной гемодинамики, неконтролируемые сосудистые реакции (ДВС-синдром, ИТШ, острый респираторный дистресс-синдром) приводят к полиорганной недостаточности и необратимым деструктивным процессам [5, 6]. Клинические проявления тяжелого общетоксического синдрома (высокая вирусемия), молниеносное развитие эндотелиальной дисфункции в легких (тотальная интерстициальная пневмония, альвеолярный отек), в миокарде, почках и печени (геморрагические некрозы) обусловили летальный исход инфекции у молодого мужчины безотященного преморбидного фона на 14-й день болезни.

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

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

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАФ, ИВА.

Сбор и обработка материала – ВВИ, КТА.

Обработка источников литературы – ПАФ, ИВА.

Написание текста – СЕВ, ЕСИ, ПВА, КТА.

Редактирование – ПАФ, ИВА, ВВИ.

Литература / References

1. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Bernshein AD, Morozov VG, Siniugina AA, Kurashova SS, Balkina AS, Tkachenko PE, Kruger DH, Klempa B. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(12):2325–8. doi: 10.3201/eid2512.181649
2. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, Bergwelt-Baildonet MS. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer*. 2018;6:559–70. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
3. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–70. doi: 10.2217/imt-2016-0020
4. Шакирова В.Г., Мартынова Е.В., Саубанова А.Р. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина*. 2019;17(8):97–102. [Shakirova VG, Martynova EV, Saubanova AR. Analysis of markers of renal damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine*. 2019;17(8):97–102 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-97-102
5. Попов А.Ф., Иванис В.А., Верхотурова В.И., Иунихина О.В. Летальный случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;1:83–6. [Popov AF, Ivanis VA, Verkhoturva VI, Iunikhina OV. A fatal case of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Far Eastern Medical Journal*. 2023;1:83–6 (In Russ.)]. doi:10.35177/1994-5191-2023-1-14.
6. Попов А.Ф., Иванис В.А., Перевертень Л.Ю., Скляр Л.Ф. Тяжелый случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;2:98–100. [Popov AF, Ivanis VA, Pereverten LYu, Sklyar LF. Severe case of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:98–100 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-94-96

УДК 616.711-002.5-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-75-78



Трудности диагностики туберкулеза позвоночника (клиническое наблюдение)

Г.А. Торохтий¹, С.А. Белов^{1,2}¹ Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Россия² Центр торакальной хирургии Медицинского центра Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Известно, что наиболее частым и опасным осложнением запущенных форм туберкулеза позвоночника являются неврологические нарушения, приводящие в большинстве случаев к инвалидизации. Туберкулезный спондилит не имеет патогномоничных клинических симптомов, поэтому заподозрить заболевание следует в случае неэффективности лечения нетуберкулезного заболевания, под маской которого протекает та или иная форма туберкулеза позвоночника. Использование диагностического алгоритма, начиная с периода начальной стадии формирования туберкулезного остита, своевременное противотуберкулезное лечение и правильная тактика ведения таких пациентов являются основой профилактики развития неврологических расстройств и инвалидизации пациентов. Представленные клинические случаи подтвердили преимущество комплексного подхода в диагностики этой патологии, что с большей вероятностью позволяет установить туберкулезную этиологию спондилита.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, туберкулез позвоночника, спондилит

Поступила в редакцию: 30.05.23. Получена после доработки: 30.05.23, 02.06.23, 02.07.23, 21.01.24. Принята к публикации: 12.02.24

Для цитирования: Торохтий Г.А., Белов С.А. Трудности диагностики туберкулеза позвоночника (клиническое наблюдение). Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;1:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-75-78

Для корреспонденции: Белов Сергей Анатольевич – к.м.н., торакальный хирург Приморского краевого противотуберкулезного диспансера (690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Difficulties in the diagnosis of spinal tuberculosis (clinical observation)

G.A. Torohtij¹, S.A. Belov²¹ Seaside Regional Antituberculous Dispensary, Vladivostok, Russia; ² Center for Thoracic Surgery, Medical Center of the Federal University, Vladivostok, Russia

Neurological disorders are widely recognized as the most frequent and dangerous complication of neglected forms of spinal tuberculosis, typically leading to disability. Since tuberculous spondylitis remains free from pathognomonic clinical symptoms, the disease should be suspected in case of ineffective treatment of a non-tuberculous disease with a particular form of spinal tuberculosis to be behind. The diagnostic algorithm, being implemented from the initial stage of tuberculous osteitis formation, involves timely anti-tuberculosis treatment and correct management of patients, thereby making the basis for preventing the neurological disorders and disability of patients. The presented clinical cases indicate the advantage of an integrated approach in the diagnosis of this pathology in terms of establishing the tuberculous etiology of spondylitis.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, spinal tuberculosis, spondylitis

Received 30 May 2023; Revised 30 May, 2 June, 2 July 2023, 21 January 2024; Accepted 12 February 2024

For citation: Torohtij G.A., Belov S.A. Difficulties in the diagnosis of spinal tuberculosis (clinical observation). *Pacific Medical Journal*. 2024;1:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-75-78

Corresponding author: Sergey A. Belov, Cand. Sci. (Med.), thoracic surgeon of the 4th pulmonary surgical department of the Seaside Regional Antituberculous Dispensary (2 Fifteenth str., Vladivostok, 690041, Russia); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

По данным ВОЗ, внелегочный туберкулез обнаруживается у 15% вновь выявленных больных, а по данным некоторых авторов, может достигать 40% и зависит от географических, социальных и экономических параметров [1, 2]. Затруднения возникают на этапе проведения исследования и, как правило, связаны с отсутствием специфических симптомов заболевания, что приводит к длительному страданию пациента, развитию осложнений, снижению эффективности лечения и ухудшению прогноза заболевания вплоть до стойкой инвалидизации [3, 4, 5]. Помимо этого,

неосведомленность и отсутствие настороженности к внелегочному туберкулезу (ВЛТ) у врачей общей лечебной практики, неверная интерпретация данных дополнительных методов исследований [6, 7, 8], нехватка специалистов по внелегочному туберкулезу, недостаточная организация лечебно-диагностического процесса на разных этапах оказания медицинской помощи, несомненно, имеют влияние на длительность установления точного диагноза.

Согласно литературным данным, туберкулезное поражение костей и суставов занимает одну

из лидирующих позиций в структуре заболеваемости ВЛТ, а туберкулезный спондилит остается одним из наиболее частых поражений опорно-двигательного аппарата [2, 9]. При этом туберкулез позвоночника (ТП) имеет фазы течения, каждая из которых отличается своей клинической и рентгенологической картиной, что значимо влияет на сроки диагностики, оценку выявленных изменений и последующую лечебную тактику [2, 3, 4, 5].

Основным условием правильной диагностики туберкулеза позвоночника остается комплексное обследование пациента. Анализ анамнеза заболевания (тубконтакт, неэффективность лечения хронического заболевания и др.), клинических проявлений, данных различных методов лучевой диагностики, лабораторных и инструментальных методов исследования, результатов туберкулино- и иммунодиагностики, а также получение результатов бактериологического и гистологического исследований позволяют своевременно заподозрить и установить специфический характер воспаления [7, 8, 10].

Совокупность факторов (хронические заболевания, снижение иммунитета, сглаженность клинической картины, ограниченность диагностического специфического потенциала лабораторных, рентгенологических и ультразвуковых исследований, отсутствие фтизиатрической настороженности специалистов общей лечебной сети) повышает риск несвоевременного установления диагноза и развития обширных деструктивных изменений позвоночника [2, 10, 11, 12].

Нами проведен анализ двух случаев наблюдения и диагностики пациентов с туберкулезным спондилитом.

Клинический случай 1

Больная Р., 36 лет, доставлена в тяжелом состоянии из лечебного учреждения города. Более трех лет наблюдается и регулярно проходит курсы лечения у невролога с остеохондрозом позвоночника. Комплексные мероприятия приносили незначительное и краткосрочное облегчение, а последние год-полтора были малоэффективны.

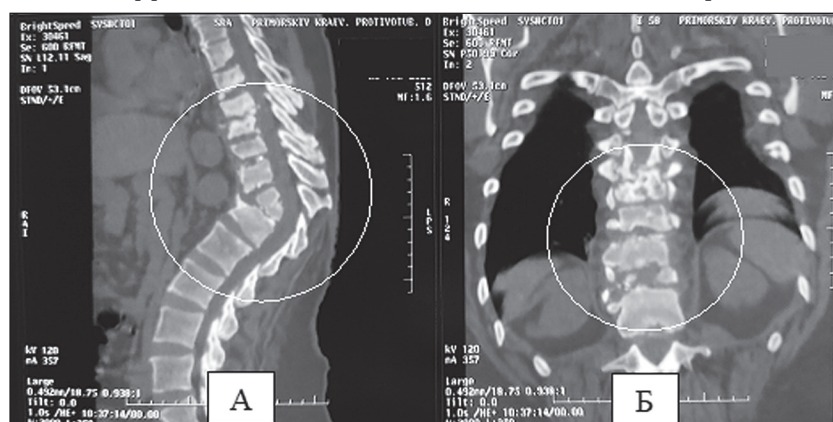


Рис. 1. КТ-скан позвоночника больной Р. в боковой (фрагмент А) и прямой (фрагмент Б) проекции до поступления в стационар: обширное разрушение тел Th4–12 позвонков позвоночника, формирование эпидурального и паравертебрального натечных абсцессов (выделены кругом).

Пациентка отмечает постоянные интенсивные боли в позвоночнике в течение последних двух лет, которые не проходили при смене положения тела и приеме обезболивающих. Последние полгода отмечает повышенную потливость, лихорадку, постоянную вечернюю температуру до 37,2 °С, слабость в нижних конечностях, вынужденное положение тела (лежа). Больная находилась на лечении в терапевтическом стационаре по месту жительства.

Общий осмотр пациентки установил локальные изменения поясничного отдела позвоночника в виде гибуса, резкую локальную болезненность, неврологические симптомы в виде двустороннего пареза и нарушение функции тазовых органов в виде частичной задержки мочи. В клинических анализах выявлены признаки хронического воспалительного процесса с повышением СОЭ до 56 мм/ч, снижением гемоглобина до 94 г/л, умеренным лейкоцитозом до $14,3 \times 10^9/\text{л}$.

Компьютерная томография (КТ) выявила деструкцию грудного отдела позвоночника, сужение спинномозгового канала, что отражено на рис. 1 (фрагменты А и Б). Диаскинтест положительный.

Врачебной комиссией сформулирован диагноз: Туберкулезный спондилит Th4–12 позвонков, спондилитическая фаза, стадия разгара, формирование эпидурального и паравертебрального натечных абсцессов. Миелит (туберкулезной этиологии) в форме нижней спастической параплегии, нарушение функции тазовых органов.

Критерием установления ТП явились клинические признаки спондилита, отсутствие эффективности традиционной терапии, данные лучевой и лабораторной диагностики, а также положительный иммунологический тест на туберкулез.

Больной проведено комплексное терапевтическое лечение, состоящее из щадящего ортопедического (постельного) режима в течение шести месяцев и лекарственной терапии по I режиму – изониазид (И) 0,6 г, рифампицин (Р) 0,6 г, пиразинамид (З) 2,0 г, этамбутол (Е) 1,6 г. в объеме 240 доз (интенсивная фаза). Фаза продолжения составила 360 доз. Нами достигнуто улучшение клинического состояния, нормализация лабораторных показателей, восстановление функции тазовых органов с уменьшением неврологической симптоматики. Рентгенологически отмечено ограничение и затихания, специфического воспаления в позвонках, произошла вторичная деформация скелета, формирование горба

(рис. 2, фрагменты А и Б). Полного восстановления функции не произошло. В дальнейшем, несмотря на лечение, у больной сохранялось нарушение статодинамической функции позвоночника и умеренно выраженный болевой синдром с клиникой сдавления корешков спинного мозга. Спустя год после установления диагноза зарегистрирована стойкая утрата трудоспособности, инвалид 2-й группы.

В структуре жалоб в клиническом примере превалировали длительный болевой симптом и признаки хронической интоксикации. При этом клинические симптомы туберкулезного спондилита носили слабовыраженный и неклассический характер, что привело к несвоевременной диагностике и развитию необратимых изменений с инвалидизацией пациента.

Клинический случай 2

Больной Л., 61 год, обратился в поликлинику противотуберкулезного диспансера после лечения у терапевта по месту жительства в течение одного месяца по поводу стенокардии. Основной жалобой являлись локальные боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся при физической нагрузке, мышечная слабость в нижних конечностях, затрудненное мочеиспускание. Пациент длительное время наблюдается у кардиолога с ишемической болезнью сердца и уролога с хроническим простатитом. За последний год отмечает отсутствие эффекта от проводимого лечения перечисленных заболеваний. Сбор эпидемиологического анамнеза выявил контакт с пациентом туберкулезом легких. Физикальное обследование больного локальных патологических изменений не выявило. Лабораторные показатели в пределах нормы. КТ-сканированием установлены изменения в виде очага деструкции тела позвонка, грудного отдела позвоночника (рис. 3, фрагменты А и Б). Кроме того, нами получен положительный результат диаскинтеста.

Заподозрить специфическое поражение позвоночника позволил анализ клинических, рентгенологических, лабораторных и инструментальных методов исследования совместно с иммунодиагностикой. Врачебной комиссией установлен диагноз: Туберкулезный спондилит Th5–7 позвонков, спондилитическая фаза, стадия разгара, формирование эпидурального и паравerteбрального натечных абсцессов. Нижняя спастическая парапарезия, частичное нарушение функции тазовых органов.

Пациенту назначили ортопедический режим и лекарственную терапию по I режиму – изониазид (Н) 0,6 г, рифампицин (R) 0,6 г, пиразинамид (Z) 2,0 г, этиambutол (Е) 1,6 г в объеме 180 доз (интенсивная фаза). Фаза продолжения составила 360 доз. Больному установили временную утрату трудоспособности на один год (инвалид 3-й группы). В результате консервативного лечения локальное воспаление купировано, наступило клиническое излечение. Функциональных нарушений удалось избежать. В течение полутора лет на рентгенограммах сформировался костный блок пораженных позвонков (рис. 4, фрагменты А и Б). Трудоспособность пациента была полностью восстановлена.

Представленный клинический пример использования диагностического алгоритма для туберкулеза позвоночника, начиная с периода начальной стадии формирования туберкулезного остита, своевременного противотуберкулезного лечения и правильной тактики ведения таких пациентов, явился основой

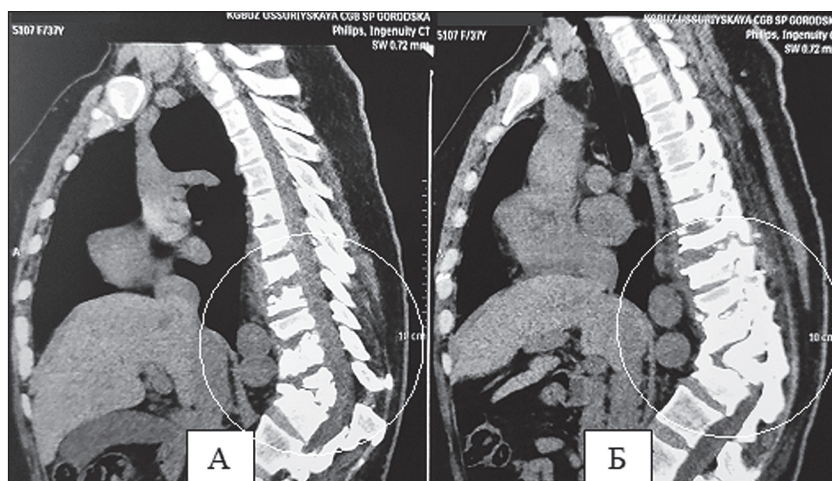


Рис. 2. КТ-скан грудной клетки больной Р. в боковой проекции (фрагмент А – срез через спинномозговой канал и фрагмент Б – срез через поперечные отростки тел позвонков) спустя 12 месяцев после лечения: формирование фиброзного блока, сужение спинномозгового канала (выделены кругом).

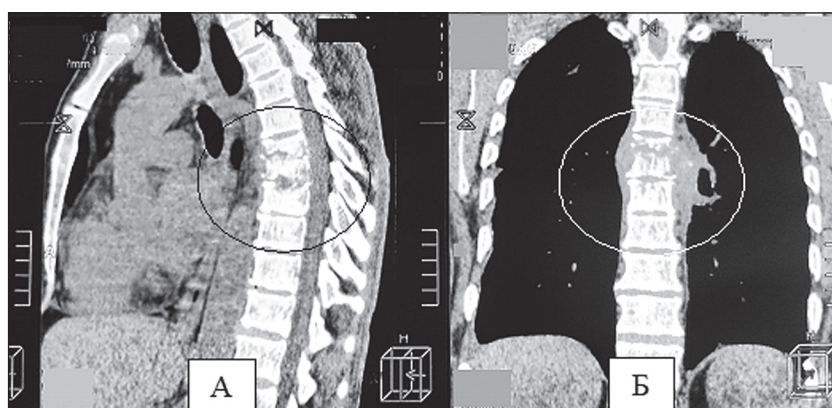


Рис. 3. КТ-скан позвоночника больного Л. в боковой (фрагмент А) и прямой (фрагмент Б) проекции до поступления в стационар: разрушение тел Th5–7 позвонков позвоночника, формирование эпидурального и паравerteбрального натечных абсцессов (выделены овалом).

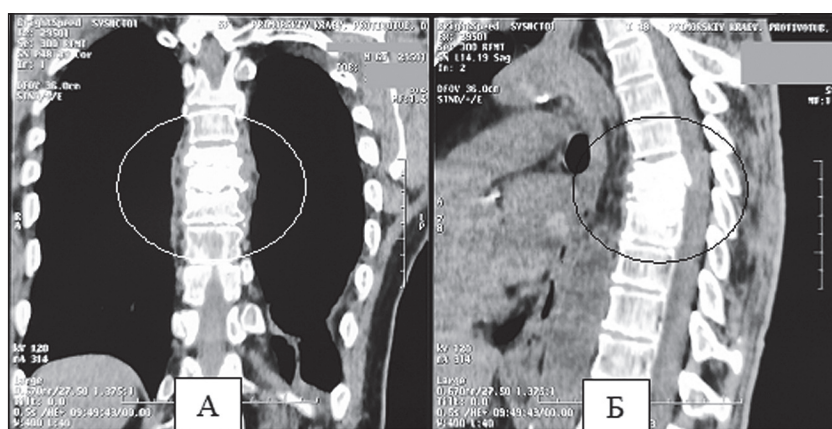


Рис. 4. КТ-скан грудной клетки больного Л. в прямой (фрагмент А) и боковой (фрагмент Б) проекции спустя 12 месяцев после лечения: формирование костного блока (выделены овалом).

профилактики развития необратимых неврологических расстройств и инвалидизации пациента.

Заключение

Анализ собственного опыта и данных эффективности различных методов исследования при установлении

диагноза туберкулеза позвоночника подтвердил преимущество комплексного подхода в диагностике этой патологии, что с большей вероятностью позволяет своевременно установить туберкулезную этиологию спондилита.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о проведении исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6–12. [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Баулин И.А. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления). *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(2):10–4. [Sovetova NA, Vasilyeva GYu, Solovyeva NS, Zhuravlev VYu, Baulin IA. Tuberculous spondylitis in adults (clinical and radiographic manifestations). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(2):10–4 (In Russ.)].
3. Wang B, Gao W, Hao D. Current Study of the Detection and Treatment Targets of Spinal Tuberculosis. *Curr Drug Targets*. 2020;21(4):320–7. doi: 10.2174/1389450120666191002151637
4. Heyde CE, Lübbert C, Wendt S, Rodloff A, Völker A, von der Höh NH. Spinal Tuberculosis. *Z Orthop Unfall*. 2022;160(1):74–83. doi: 10.1055/a-1285-4994
5. Цыбульская Ю.А., Шутихина И.В. Туберкулез позвоночника: лучевая диагностика. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2016;6:51–5. [Tsybul'skaia YuA, Shutikhina IV. Tuberculosis of the spine: radiodiagnosis. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2016; 6: 51–5 (In Russ.)].
6. Карпина Н.Л. Диагностика туберкулеза: основные принципы и современные возможности. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019;S1:181–90. [Karpina NL. Diagnosis of tuberculosis: basic principles and modern possibilities. *Vestnik Central'nogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Tuberkuleza*. 2019;S1:181–90 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667819050947
7. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива. *Медицинский алфавит*. 2017;1(7):14–9. [Shelkova ES. Diagnosis of tuberculosis using immunological skin tests. Reality and perspective. *Medical Alphabet*. 2017;1(7):14–9 (In Russ.)].
8. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(7):11–7. [Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(7):11–7 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17
9. Garg RK, Malhotra HS, Kumar N. Spinal Tuberculosis: Still a Great Mimic. *Neurol India*. 2019;67(6):1402–4. doi: 10.4103/0028-3886.273618
10. Парфенова Т.А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):49–52. [Parfenova TA. Experience of using recombinant allergen of mycobacterium tuberculosis for diagnostics of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):49–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-49-52
11. Гусейналиева Н.В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(10):41–6. [Guseynaliyeva VN. Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(10):41–6 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
12. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Анисимова С.В., Васильева Т.С., Дунаев В.С., Колчин Д.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита в Ульяновской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(2):30–4. [Savonenkova LN, Ruzov VI, Anisimova SV, Vasilyeva TS, Dunaev VS, Kolchin DV. Specific characteristics of epidemiology and clinical manifestations of tuberculosis spondylitis in Ulyanovsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(2):30–4 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-30-34

УДК 616.136.4-007.271-053.2-07-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-79-81



Клинический случай синдрома компрессии чревного ствола в практике детского хирурга

Н.А. Сурков¹, О.М. Дондуп², Ф.С. Пилоян³, Д.М. Редькина², А.А. Зарипова²¹ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия³ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, Москва, Россия

Рецидивирующие абдоминальные боли в детском и подростковом возрасте могут быть признаком формирования синдрома хронической мезентериальной ишемии при компрессионном стенозе чревного ствола в результате его сдавления срединной дугообразной связкой диафрагмы и ее внутренними ножками, нейрофиброзной тканью чревного сплетения. Наличие симптомов, характерных для различных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, отсутствие патогномичных признаков и комплексного подхода в диагностике сосудистой системы брюшной полости, недостаточная осведомленность специалистов детских поликлиник обуславливает актуальность проблемы своевременной диагностики и начала лечения пациентов с данной патологией. Компрессионный стеноз чревного ствола, или синдром Данбара, чаще является врожденным пороком развития. Как приобретенная патология данный синдром рассматривается в случае сдавления чревного ствола увеличенными лимфатическими узлами и нейрофиброзной тканью чревного сплетения. Кроме гемодинамически значимых нарушений кровоснабжения органов желудочно-кишечного тракта при синдроме Данбара у детей и подростков наблюдаются и нарушения психоэмоционального статуса в связи с наличием неустойчивого стула, рецидивирующих абдоминальных болей и часто многократных безрезультативных обращений за медицинской помощью. Представлены клиническое наблюдение, методы диагностики и хирургического лечения синдрома компрессии чревного ствола у 14-летнего пациента.

Ключевые слова: компрессионный стеноз чревного ствола у детей, median arcuate ligament syndrome, синдром Данбара, топографическая анатомия и оперативная хирургия

Поступила в редакцию: 30.11.23. Получена после доработки: 11.12.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Сурков Н.А., Дондуп О.М., Пилоян Ф.С., Редькина Д.М., Зарипова А.А. Клинический случай синдрома компрессии чревного ствола в практике детского хирурга. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:79–81. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-79-81

Для корреспонденции: Дондуп Ольга Михайловна – доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени академика Ю.М. Лопухина ИАМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1); ORCID: 0000-0002-4307-6246; тел.: +7 (985) 643-15-14; e-mail: odondup@gmail.com

Clinical case of median arcuate ligament syndrome in the practice of a pediatric surgeon

N.A. Surkov¹, O.M. Dondup², F.S. Piloyan³, D.M. Redkina², A.A. Zaripova²¹ United Hospital and Polyclinic Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia; ² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ³ First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

Recurrent abdominal pain in childhood and adolescence may be indicative of chronic mesenteric ischemia with median arcuate ligament syndrome as a result of compression of the celiac artery by the median arcuate ligament of the diaphragm and its internal crura, neurofibrous tissue of the celiac plexus. The presence of symptoms characteristic of various diseases of gastrointestinal tract organs, absence of pathognomonic signs and complex approach in diagnostics of abdominal cavity vascular system, insufficient awareness of specialists of children's outpatient clinics determine the urgency of timely diagnostics and treatment of patients with this pathology. Median arcuate ligament syndrome, or Dunbar syndrome, is more often a congenital malformation. This syndrome can be considered as an acquired pathology in the case of compression of the celiac artery by enlarged lymph nodes and neurofibrous tissue of the celiac plexus. In addition to hemodynamically significant disorders of blood supply to the gastrointestinal tract, Dunbar syndrome in children and adolescents is also accompanied by psycho-emotional disorders due to the presence of unstable stools, recurrent abdominal pain, and often repeated ineffective requests for medical care. Clinical observation, methods of diagnosis and surgical treatment of median arcuate ligament syndrome in a 14-year-old patient are presented in the study.

Keywords: median arcuate ligament syndrome in children, median arcuate ligament syndrome, Dunbar syndrome, topographic anatomy, operative surgery

Received 30 November 2023; 11 December 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Surkov N.A., Dondup O.M., Piloyan F.S., Redkina D.M., Zaripova A.A. Clinical case of median arcuate ligament syndrome in the practice of a pediatric surgeon. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:79–81. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-79-81

Corresponding author: Olga M. Dondup, Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery named after Academician Yu.M. Lopukhin of IAM, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (1 st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia); ORCID: 0000-0002-4307-6246; tel.: +7 (985) 643-15-14; e-mail: odondup@gmail.com

Компрессионный стеноз чревного ствола (синдром компрессии чревного ствола, синдром Данбара) – редкое заболевание, обусловленное в большей степени врожденными аномалиями строения аортального отверстия диафрагмы, когда срединная дуговая связка диафрагмы (*lig. arcuatum mediaum*) расположена ниже уровня отхождения чревного ствола (*truncus coeliacus*) от брюшной части нисходящей аорты (*pars abdominalis aortae*), и в меньшей степени при увеличении поджелудочной железы и лимфатических узлов, прилежащих к чревному стволу, склерозе периаортальной ткани и разрастании нейрофиброзной ткани чревного нервного сплетения [1]. Истинная распространенность синдрома Данбара не ясна, так как в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, и только у 1% пациентов возникают выраженные клинические проявления [1, 2].

Синдром Данбара впервые описан P. Harjola в 1963 г. и J. Dunbar в 1965 г. [3, 4]. Основной, порой единственной, жалобой пациентов с компрессионным стенозом чревного ствола при обращении к педиатру или врачу скорой помощи является рецидивирующая боль в животе, чаще связанная с приемом пищи и двигательной активностью. Пациенты также предъявляют пептические жалобы, связанные с приемом пищи (отрыжку, изжогу, тошноту, рвоту) и жалобы на дисфункцию кишечника. Важными объективными симптомами при синдроме Данбара являются болезненность при пальпации живота и систолический шум в эпигастриальной области.

Механизмы абдоминальной боли, пептических жалоб и дисфункции кишечника при синдроме Данбара в отличие от других заболеваний желудочно-кишечного тракта с аналогичными симптомами основываются на изменениях нормальных топографо-анатомических взаимоотношений органов, располагающихся рядом с чревным стволом, приводящих к его механическому сдавлению и нарушению кровоснабжения по ветвям чревного ствола (левой желудочной, общей печеночной артерии, селезеночной артерии) [2]. Раздражение чревного сплетения и симпатического ганглия при компрессии *truncus coeliacus* обуславливает развитие таких нейровегетативных расстройств, как быстрая утомляемость, головные боли, головокружения. Гемодинамически значимые изменения чревного ствола и его ветвей, возникающие в результате нарушения нормальных топографо-анатомических взаимоотношений диафрагмы и чревного ствола, а также наличие нейрогенных нарушения являются показаниями к хирургическому лечению пациентов с синдромом компрессии чревного ствола [5]. Наличие рецидивирующих абдоминальных болей, связанных с приемом еды и двигательной активностью, неустойчивый стул формируют у детей и подростков высокий уровень дистимии и тревожности, различные акцентуации

характера, снижение качества жизни и школьной адаптации [6]. Наиболее доступным неинвазивным скрининговым методом с высокой информативностью при дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с рецидивирующими абдоминальными болями, является ультразвуковое исследование с доплерографией и измерение скорости кровотока в чревном створе [7].

Клиническое наблюдение

Пациент А., 2008 года рождения (14 лет), поступил 24.01.2023 с жалобами на периодические тупые ноющие боли в верхней половине живота и в области спины; тошноту и периодически возникающую рвоту после еды; неустойчивый стул до 3–4 раз в день; снижение аппетита; слабость. Отмечает усиление интенсивности болей после приема пищи.

Из анамнеза: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с 2022 г., с частыми эпизодами обострения и развитием анемии по результатам клиничко-лабораторных исследований. Пациенту проводилась трансфузия эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы, гемостатическая, гастропротективная, антисекреторная, антибактериальная терапии. Неоднократное стационарное лечение оказалось малоэффективным, у пациента сформировался рубцово-язвенный стеноз луковицы двенадцатиперстной кишки. Периодические абдоминальные боли и пептические жалобы сохранялись. В ноябре 2022 года по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены признаки аорто-мезентериального пинцета, и было принято решение о плановом хирургическом лечении по устранению компрессии чревного ствола.

Объективный статус. Состояние пациента средней тяжести. Пониженного питания, гипостенического телосложения (рост 152 см, вес 32,9 кг). Гемодинамика стабильная, АД 118/70 мм рт. ст., пульс 86 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастриальной и пупочной областях. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией: Рубцовый стеноз двенадцатиперстной кишки в области бульбодуоденального перехода (рубец тип S2 по Sakita-Miwa-классификации). Язва бульбодуоденального перехода (активная стадия, тип A1 по Sakita-Miwa-классификации). Дистальный катаральный рефлюкс-эзофагит с очагами фовеолярной гиперплазии и очагом гетеротопии желудочного эпителия.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружено, что чревный ствол отходит от нисходящей аорты в типичном месте, диаметр в устье до 3 мм, далее – расширение до 5 мм, скорость кровотока в устье до 220–235 см/сек; УЗ-признаки ускорения систолической скорости кровотока на вдохе и на выдохе и экстравазальной компрессии чревного ствола.

При рентгенографии органов брюшной полости с контрастированием бариевой взвесью обнаружены признаки стеноза двенадцатиперстной кишки в области бульбодуоденального перехода, бульбита, дуоденита, единичного дуоденогастрального рефлюкса. Нельзя исключить нестойкое сужение двенадцатиперстной кишки в среднем отделе (аорто-мезентериальный

пинцет). Мегагаструм. Замедление эвакуаторной функции желудка. Трансверзоптоз.

С целью уточнения диагноза стеноза чревного ствола выполнена спиральная компьютерная ангиография, при которой в артериальную фазу кровотока диаметр начального отдела чревного ствола составлял 3,72 мм, в самом узком месте – 1,81 мм (51% сужение по диаметру), далее отмечено постстенотическое расширение диаметра чревного ствола более 4,5 мм. Таким образом, по результатам исследования установлена экстравазальная компрессия чревного ствола. Учитывая наличие экстравазальной компрессии с локальной окклюзией чревного ствола, хронической абдоминальной ишемии в стадии субкомпенсации, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, рецидивирующего течения, в стадии ремиссии, рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, были определены абсолютные показания для проведения оперативного вмешательства. За время нахождения больного в стационаре проводилась консервативная антисекреторная и обезболивающая терапия.

Пациент 02.02.2023 был оперирован в плановом порядке. Выполнена диссекция чревного ствола лапароскопическим доступом. Техника операции: пациент расположен на операционном столе в положении Фовлера. Установлены 3 троакара (5 мм), из них 2 рабочих и 1 оптический. Оперативный прием: идентификация чревного ствола после рассечения печеночно-желудочной связки и смещения поджелудочной железы книзу; выделение печеночной и левой желудочной артерий, отделение чревного сплетения от стенок сосудов. Для уменьшения термической травматизации сосуда диссекция выполнена биполярным коагулятором. После идентификации чревного ствола выполнена его мобилизация по передней полуокружности аорты. Для устранения топографо-анатомических нарушений взаимоотношения диафрагмы и чревного ствола выполнено широкое рассечение дугообразной связки диафрагмы. В раннем послеоперационном периоде состояние пациента оставалось удовлетворительным, активизация была начата в первые сутки. По данным УЗИ от 06.02.2023 отмечена положительная динамика в виде увеличения диаметра чревного ствола и уменьшения скорости кровотока по чревному стволу с 220 до 190 см/сек. Отмечены купирование абдоминального болевого синдрома и нормализация стула. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить лечение в условиях гастроэнтерологического отделения.

Заключение

Приведенный клинический пример подтверждает, что отсутствие патогномоничных симптомов синдрома Данбара затрудняет своевременную диагностику и проведение раннего патогенетически обоснованного хирургического лечения. До постановки диагноза синдрома компрессии чревного ствола маленькие пациенты вынуждены годами проходить многочисленные клиническо-лабораторные и инструментальные исследования, получать неэффективное стационарное лечение, что имеет отрицательное влияние на их психоэмоциональный статус. Наиболее доступным неинвазивным

скрининговым методом с высокой информативностью при подозрении на синдром компрессии чревного ствола является ультразвуковое исследование с доплерографией и измерение скорости кровотока в чревном стволе. Своевременное выявление и патогенетически обоснованное оперативное лечение на начальных этапах формирования синдрома Данбара кроме восстановления кровоснабжения органов верхнего этажа брюшной полости позволяет предотвратить возможные нарушения физического развития и психоэмоционального статуса детей и подростков.

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 – СНА, ПФС

Сбор и обработка материала – ПФС, РДМ

Написание текста – РДМ, ДОМ

Редактирование – ДОМ, ЗАА

Литература / References

1. Чупин А.В., Орехов П.Ю., Лебедев Д.П., Паршин П.Ю., Лесняк В.Н., Кемеж Ю.В., Бакулина И.Ф. Этапное лечение синдрома компрессии чревного ствола. *Клиническая практика*. 2013;2(14):26–34. [Chupin AV, Orekhov PYu, Lebedev DP, Parshin PYu, Lesnyak VN, Kemezh YuV, Bakulina IF. Staged treatment of the syndrome of compression of the celiac trunk. *Journal of Clinical Practice*. 2013;2(14):26–34 (In Russ.)].
2. Arazinska A, Polguj M, Wojciechowski A et al. Median arcuate ligament syndrome: Predictor of ischemic complications? *Clinical Anatomy*. 2016; 29(8):1025–30. doi: 10.1002/ca.22773
3. Thoolen SJ, Kent TS. Technique and outcomes of robot-assisted median arcuate ligament release for celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2015;61(5):1278–84. doi: 10.1016/j.jvs.2014.10.084
4. Иваненко А.А., Шаповалов И.Н., Орлов А.Г., Попивненко Ф.С. Первый опыт миниинвазивного хирургического лечения синдрома Данбара. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2017;2(1):125–30. [Ivanenko AA, Shapovalov IN, Orlov AG, Popivnenko FS. The first experience of minimally invasive surgical treatment Dunbar's syndrome. *Vestnik Neotlozhnoj i Vosstanovitel'noj Hirurgii*. 2017;2(1):125–30 (In Russ.)].
5. Jimenez JC, Harlander LM, Dutson EP. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2012;56(3):869–73. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.057
6. Разумовский А.Ю., Митупов З.Б., Феоктистова Е.В., Гуревич А.И., Титова Е.А., Юсуфов А.А., Светлов В.В., Нагорная Ю.В. Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола при компрессионном стенозе у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(10):44–51. [Razumovsky AYu, Mitupov ZB, Feoktistova EV, Gurevich AI, Titova EA, Yusufov AA, Svetlov VV, Nagornaya YuV. Laparoscopic decompression of celiac trunk in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;(10):44–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia20171044-51
7. Asmar A, Rassi Z. Median arcuate ligament syndrome: Case presentation and video-illustrated laparoscopic management. *Clinical Case Reports*. 2016;4(12):1213–4. doi: 10.1002/ccr3.740

УДК 616.832.959-002.3-06:616.94]-089
DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-82-87



Случай успешного лечения спинальной инфекции у пациентки с высокой степенью коморбидности и септическими проявлениями

А.В. Яриков^{1,2,3}, А.А. Вишневский⁴, А.С. Филяева², Е.А. Павлова⁵, О.А. Перльмуттер²,
А.П. Фраерман², В.Н. Волошин⁶

¹ Приволжский окружной медицинский центр, г. Нижний Новгород, Россия

² Городская клиническая больница № 39, г. Нижний Новгород, Россия

³ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ Дальневосточный окружной медицинский центр, г. Владивосток, Россия

⁶ Федеральный Сибирский научно-клинический центр, г. Красноярск, Россия

Приведен клинический случай комплексного лечения пациентки с высокой степенью коморбидности (индекс коморбидности Чарлсона – 6 баллов), у которой имелся тяжелый сепсис (SOFA – 8 баллов) на фоне множественных очагов пиогенной инфекции (спинальный эпидурит, паравертебральные и субдуральные абсцессы, гнойный менингит, двухсторонняя нижнедолевая пневмония). Синдромальный подход с применением малоинвазивных подходов в ранние сроки (не позднее 12 часов от начала клинических проявлений заболевания) позволил добиться благоприятного исхода. На основании полученных результатов хирургического лечения сделан вывод о тактике хирургического лечения у пациентов со спинальной инфекцией на фоне сепсиса.

Ключевые слова: эпидурит, спинальный субдуральный абсцесс, псоас-абсцесс, параспинальный абсцесс, менингит, сепсис

Поступила в редакцию: 19.04.2023. Получена после доработки: 22.04.2023, 23.04.2023, 25.04. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Яриков А.В., Вишневский А.А., Филяева А.С., Павлова Е.А., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Волошин В.Н. Случай успешного лечения спинальной инфекции у пациентки с высокой степенью коморбидности и септическими проявлениями. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:82–87. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-82-87

Для корреспонденции: Яриков Антон Викторович, канд. мед. наук, нейрохирург, травматолог-ортопед Приволжского окружного медицинского центра (603159, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Нижне-Волжская набережная, 2); ORCID: 0000-0002-4437-4480; тел.: +7 (950) 618-13-54; e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Case of successful treatment of spinal infection in a patient with high comorbidity and septic manifestations

A.V. Yarikov^{1,2,3}, A.A. Vishnevsky⁴, A.S. Filyaeva², E.A. Pavlova⁵, O.A. Perlmutter²,
A.P. Fraerman², V.N. Voloshin⁶

¹ Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia; ² City Clinical Hospital №. 39, Nizhny Novgorod, Russia;

³ Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia; ⁵ Far Eastern District Medical Center, Vladivostok, Russia;

⁶ Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

The study presents a clinical case of complex treatment of a patient with high comorbidity (Charlson comorbidity index = 6 points) who had severe sepsis (SOFA score = 8 points) with multiple foci of pyogenic infection (spinal epiduritis, paravertebral and subdural abscesses, purulent meningitis, bilateral lower lobe pneumonia). The syndrome-based approach with the use of minimally invasive approaches in the early stages (no later than 12 hours from the onset of clinical manifestations of the disease) ensured a favorable outcome. Based on the results of surgical treatment, a conclusion was made about the tactics of surgical treatment in patients with spinal infection against the background of sepsis.

Keywords: epiduritis, spinal subdural abscess, psoas abscess, paraspinal abscess, meningitis, sepsis

Received 19 April 2023; Revised 22, 23, 24 April 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Yarikov A.V., Vishnevsky A.A., Filyaeva A.S., Pavlova E.A., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Voloshin V.N. Case of successful treatment of spinal infection in a patient with high comorbidity and septic manifestations. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:82–87. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-82-87

Corresponding author: Anton V. Yarikov, Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, orthopedic traumatologist of Privolzhsky District Medical Center (2 Nizhne-Volzhsкая Embankment str., Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, 603159, Russia); ORCID: 0000-0002-4437-4480; e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Спинальные инфекции (СИ) – воспалительные деструктивные заболевания позвоночника или его отдельных элементов (тел позвонков, межпозвонковых дисков, связочного аппарата, межпозвонковых суставов). Заболевание возникает в результате инфицирования любым бактериальным агентом гематогенным, лимфогенным или контактным путем либо является осложнением хирургического вмешательства [1]. В странах Западной Европы на 100 000 населения ежегодно регистрируется 2–4 случая СИ. Заболеваемость в различных возрастных группах значимо различается и значительно возрастает с возрастом [2]. В 5,8–14,6% случаев пиогенные спондилиты осложняются сепсисом [3]. При этом летальные исходы достигают 20–40%. Среди факторов риска возникновения септических состояний выделяют пожилой возраст, высокую коморбидность, 3–4 степень по ASA (сахарный диабет, бронхиальная астма, выраженный неврологический дефицит, алиментарные нарушения).

Изолированные спинальные гнойные эпидуриты (СГЭ) встречаются в 20–30% случаев [4, 5]. При отсутствии лечения или его недостаточной эффективности заболевание быстро ведет к развитию гнойного менингита, миелита, неврологическим и трофическим расстройствам и, как следствие, к инвалидизации пациентов [4, 5].

Спинальный субдуральный абсцесс формируется в результате прямого контактного проникновения инфекционного агента через оболочки спинного мозга при острых гнойных процессах в телах позвонков и межпозвонковых дисках или эпидуральном пространстве [6]. Крайне малое количество наблюдений по этой проблеме делает ценным любой опыт их лечения. В связи с отсутствием анатомического разделения субдурального пространства инфекция может быстро распространяться, вызывая тяжелые неврологические проявления [7].

Иногда СИ сочетаются с поражением поясничной мышцы, и в этой ситуации формируются илиопсоит, псоас-абсцесс, флегмона Бро или внутритазовая забрюшинная флегмона. О редкости этой нозологической формы свидетельствует тот факт, что в России она регистрируется как один случай на 10 тыс. хирургических пациентов, в Китае и США – 12,0 и 0,4 на 100 тыс. человек соответственно.

В посевах микрофлоры при СИ преобладают моно-микробные колонии. Грамположительные микроорганизмы составляют более 50% СИ. Среди них доминируют различные резистентные штаммы эпидермального и золотистого стафилококка [8]. Выявление грамотрицательных штаммов составляет лишь 7–33%. При обнаружении патогенных возбудителей (синегнойной палочки, клебсиеллы, протей) чаще возникает сепсис, который характеризуется высокой летальностью.

В соответствии с клиническими рекомендациями общими принципами лечения СИ являются санация очага инфекции, декомпрессия невралгических структур, дренирование, антибиотикотерапия после

верификации возбудителя от 6 недель до 3 месяцев [1, 9]. Целесообразность хирургического лечения СИ не вызывает сомнений. Однако при сепсисе и тяжелых сопутствующих заболеваниях тактика лечения, объем и сроки хирургического вмешательства, а также длительность антибактериальной терапии не определены [10, 11].

В настоящей работе представлены результаты хирургического лечения пациентки с множественными очагами гнойной спинальной инфекции в условиях сепсиса.

Клинический случай

Пациентка О., 59 лет, была госпитализирована в 1-е неврологическое отделение ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России 05.08.2022 г. с диагнозом: О.З.: Дорсалгия. Выраженная торакалгия, люмбоишиалгия с выраженным стойким болевым синдромом, мышечно-тоническими и нейродистрофическими проявлениями, затянувшегося обострения. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет II типа (инсулинозависимый). Диабетическая нефропатия. Синусные кисты обеих почек. Гипертоническая болезнь 2-й ст., риск ССО 3-й ст. В анамнезе у пациентки опухолевое поражение матки (состояние после хирургического лечения и 11 курсов химиотерапии). Индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) – 6 баллов.

Жалобы на момент поступления: на выраженные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (больше справа), иррадиирующие в грудной отдел, в обе нижние конечности по передней поверхности и во II пальцы обеих стоп, онемение пальцев, боли усиливаются при движении, перемене положения туловища.

Из анамнеза известно: выраженный болевой синдром в грудном отделе позвоночника возник с 20.07.2022 г. Пациентка связывала недомогание с подъемом тяжестей, возможно, с переохлаждением. Отмечался однократный подъем температуры до 38,2 °С. После обращения в поликлинику 26.07.2022 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника. Выявлены признаки дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника: спондилоартроз, синовит дугоотростчатых суставов и параартикулярные синовиальные кисты в сегментах L_V–S_I. Центральная грыжа межпозвонкового диска L_{IV}–L_V – до 5 мм. В неврологическом статусе при поступлении обращали на себя внимание симптомы натяжения и вертеброгенный болевой синдром (ВАШ – 7 баллов). В неврологическом статусе при поступлении: симптом Лассега с 40 градусов с двух сторон.

На фоне проводимого симптоматического лечения (нестероидные противовоспалительные средства, антиконвульсанты, миорелаксанты) на 10-е сутки от поступления в стационар состояние пациентки ухудшилось, появились эпизоды неадекватности поведения, психомоторного возбуждения. Через сутки пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации в связи с угнетением сознания до оглушения – 2 (шкала Глазго – 12 баллов). В неврологическом статусе: дезориентирована, периоды угнетенного сознания сменяются периодами ажитации, моторного возбуждения, появился менингеальный синдром (ригидность затылочных мышц 2 см). Была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, на которой не было выявлено органической патологии. К вечеру того же

дня появились жалобы на боли в животе (преимущественно в правых отделах). В связи с подозрением на «острый живот» 07.08.2022 г. выполнена диагностическая лапароскопия, при которой острой хирургической патологии не выявлено.

В ближайшем послеоперационном периоде в анализах крови отмечался лейкоцитоз (лейкоциты – $34,5 \times 10^9/\text{л}$) (норма $(4-10) \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (абсолютное содержание $30,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 87,6% (норма 47–72%), тромбоцитоз (тромбоциты – $661 \times 10^9/\text{л}$, норма $(150-400) \times 10^9/\text{л}$), повышение С-реактивного белка – 558 мг/л (норма до 6 мг/л), ферритина – 1605 мкг/л (норма 10–120), прокальцитонина – 5,38 нг/мл (норма < 2), СОЭ – 72 мм/ч (норма < 15). В связи с подозрением на сепсис (SOFA – 8 баллов) взяты анализы на бактериологическое исследование крови (трижды).

При МРТ поясничного отдела позвоночника (09.08.2022 г.) выявлено объемное образование в задних отделах позвоночного канала на уровне $L_{II}-S_{II}$ (рис. 1), правосторонний псоас-абсцесс и параспинальное образование на уровне L_V-S_I справа (рис. 2). Проводилась дифференциальная диагностика между эпидуральной гематомой, спинальным эпидуральным абсцессом, ликворной кистой. Трудность диагностики заключалась в том, что при воспалительном процессе в T2- и STIR-ВИ имеется гиперинтенсивный сигнал, а в данном случае этого не отмечалось.

В связи с жалобами пациентки на одышку и затруднение дыхания 10.08.2022 г. выполнена КТ органов грудной клетки, при которой выявлена острая двухсторонняя нижнедолевая пневмония.

10.08.2022 г. в экстренном порядке выполнено этапное декомпрессивно-санирующее хирургическое вмешательство. Под УЗИ-контролем осуществлена пункция поясничного абсцесса справа, при которой получено гнойное отделяемое

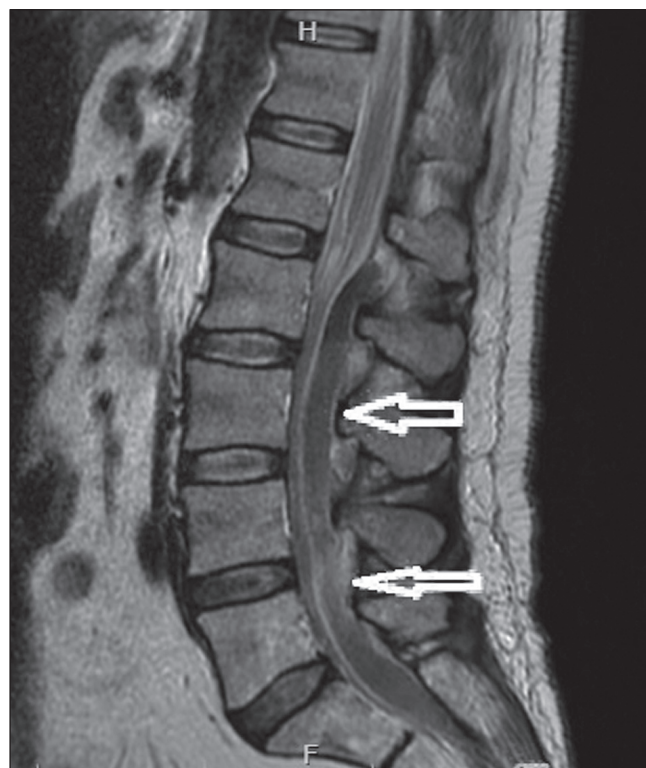


Рис. 1. МРТ поясничного отдела (сакитальная проекция). Стрелки – объемное эпидуральное образование на уровне $L_{II}-S_{II}$.

желтого цвета. Вторым этапом проведена гемиламинэктомия справа на 3-х уровнях L_{II} , L_{III} , L_V позвонков, санация и дренирования спинального эпидурального абсцесса. Операция была выполнена из двух разрезов. Верхний разрез позволил осуществить доступ к дугам L_{II} , L_{III} позвонков. При проведении гемиламинэктомии справа $L_{II}-L_{III}$ получен жидкий сливкообразный гной желтого цвета. При ревизии эпидурального пространства отмечалось появление гнойного отделяемого из-под твердой мозговой оболочки. При ревизии субдурального пространства ликвор не визуализировался, а все субдуральное пространство заполнено гноем (рис. 3). Обращали на себя внимание утолщенные и гиперемированные корешки конского хвоста. После удаления гноя проведено промывание и дренирование субдурального пространства.

Второй разрез позволил осуществить доступ к задним структурам позвоночника на уровне $L5-S1$ справа. При ревизии эпидурального пространства отмечалось изменение цвета твердой мозговой оболочки на желтую и отсутствие пульсации дурального мешка. При операции было эвакуировано около 20 мл сливкообразного гноя из эпидурального пространства и 5 мл – из субдурального. Интраоперационно было проведено промывание эпидурального пространства раствором антисептика до «чистых вод». Твердая мозговая оболочка ушита. Произведено дренирование эпидурального пространства двумя

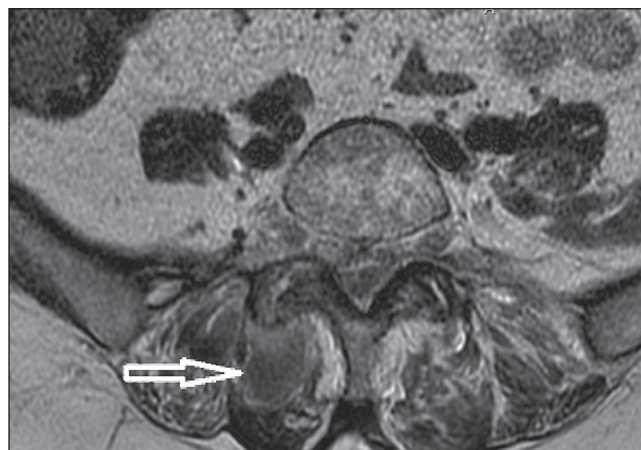


Рис. 2. МРТ поясничного отдела (аксиальная проекция). Стрелка – параспинальное образование на уровне L_V-S_I справа.

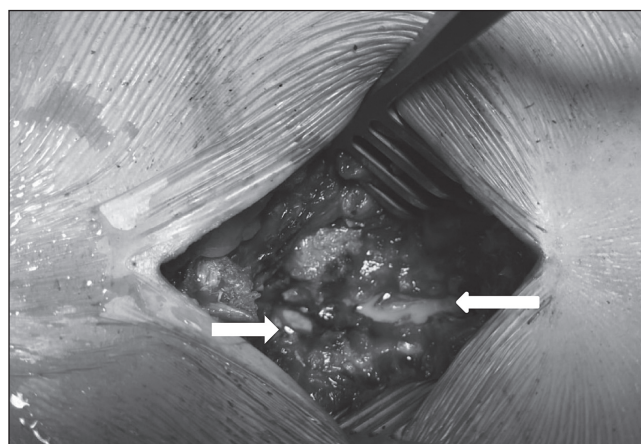


Рис. 3. Этап санирующей операции после гемиламинэктомии справа $L_{II}-L_{III}$. Стрелки – скопление гноя, поступающего из субдурального пространства.

перфорированными трубками диаметром 3 мм. В дальнейшем проводилось ежедневное промывание полости абсцесса по «приточно-отточной системе». Дренаж был удален на 14-е сутки после того, как отмечалось появление «чистых вод» по отточной системе. В анализах крови исчез лейкоцитоз, снизился в 10 раз СРБ (с 558 до 45 мг/л), однако сохранялось повышение СОЭ – 45 мм/ч и тромбоцитоз.

Посев крови и операционного материала позволил выявить Грам+ микрофлору – *Enterococcus faecium* с чувствительностью к меропенему, ванкомицину, линезолиду. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную согласно чувствительности микрофлоры, дезинтоксикационную терапию. Для оптимизации респираторной терапии, ухода и лечения двухсторонней пневмонии 14.08.2022 г. выполнена трахеостомия.

При проведении контрольного МРТ поясничного отдела на 6-е сутки после операции не было выявлено признаков СЭА на пояснично-крестцовом уровне и параспинального абсцесса на уровне L5–S1, однако имелись признаки арахноидита (корешки конского хвоста сближены между собой и отдельно не дифференцируются) и остаточных абсцессов в области m. psoas (рис. 4).

Учитывая тяжелое состояние, было принято решение о дренировании абсцесса слева малотравматичным способом. Под УЗИ-контролем 17.08.2022 г. выполнено пункционное дренирование псоас абсцесса слева. В полость псоас-абсцесса установлена перфорированная трубка диаметром 3 мм, было получено около 10 мл гноя, произведено промывание раствором антисептика. На следующий день после дренирования была выполнена фистулография с целью визуализации конца трубчатого дренажа. В дальнейшем проводилось ежедневное промывание абсцесса. Дренаж удален на 14-е сутки, после того как по отточной системе начали отделяться «чистые воды».

Срок лечения в специализированном нейрохирургическом стационаре составил 47 койко-дней. Продолжительность внутривенной антибактериальной терапии (меропенем и ванкомицин) составила 4 недели – до купирования синдрома системного воспалительного ответа (нормализация температуры тела, количества лейкоцитов крови и снижение СОЭ). На момент выписки содержание лейкоцитов в крови составляло $6,3 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов – 60 мм/ч, С-реактивный белок – 8 мг/л, прокальцитонин – 0,1 нг/мл.

После нейрохирургического отделения пациентка находилась на лечении в отделении медицинской реабилитации 22 койко-дня. По шкале реабилитационной маршрутизации была достигнута положительная динамика с 5 до 4 баллов.

Пациентка осмотрена через 6 месяцев. Жалобы на боли в крестце (ВАШ – 3 балла), онемение задней поверхности бедра и обеих стоп, нарушение функции тазовых органов. В неврологическом статусе сохранялись чувствительные нарушения по типу гипоалгезии по L4, L5, S1 корешкам с обеих сторон, нарушение мочеиспускания по типу задержки. По шкале Карновского – 90%, Frankel Scale – E, по Освестри (ODI) – 18 баллов, Роланда – Морриса – 4 балла. Была выполнена контрольная МРТ позвоночника через 6 месяцев, по которой определялись признаки перенесенного спинального арахноидита L_{II}–L_{III}, спондилолистез L_V I без признаков стенозирования позвоночного канала.

Отметим, что в большинстве случаев СГЭ диагностируется в позднем периоде заболевания уже при наличии симптомов

поражения спинного мозга. Это состояние часто ведет к летальным исходам [11]. Причиной тяжелых осложнений является не только запоздавшая диагностика СИ, но тактические ошибки с попыткой консервативного лечения без верификации возбудителя, упускается возможность оперативного лечения на ранних стадиях заболевания [12].

В приведенном клиническом случае манифестация заболевания началась с клинических проявления под маской «острого живота» и «церебрального менингита», что потребовало проведения дополнительных исследований и неотложных хирургических вмешательств (лапароскопии). Все оперативные вмешательства были выполнены в ранний срок, что позволило сохранить жизнь пациентке и минимизировать неврологические осложнения. Классической техникой операции при спинальном эпидурите является протяженная ламинэктомия над всей зоной эпидурального абсцесса. В рассматриваемом примере были выполнены «окончатые ламинэктомии» с установкой трубок над всей зоной эпидурального абсцесса для приточно-отточной системы, что позволило сохранить стабильность позвоночника. При псоите признанной техникой операции является вскрытие абсцесса забрюшинным доступом с установкой тампонов с гидрофильными мазями. В указанном клиническом примере эффект был достигнут за счет этапного малоинвазивного вмешательства под УЗИ навигацией с последующим МРТ-контролем. В отдаленном периоде правильность выбранной тактики была подтверждена результатами МРТ.

После протяженных ламинэктомий (> 3 сегментов позвоночника) с частичной, в ряде случаев – параллельной резекцией дугоотростчатых суставов; в отдаленном послеоперационном периоде ряд авторов описывает патологическое состояние, называемое «постламинэктомический синдром» [13, 14]. С учетом

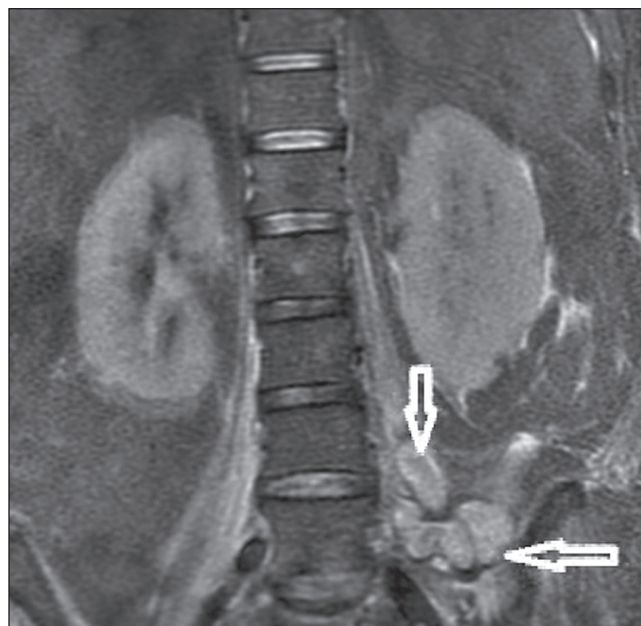


Рис. 4. Сохраняются признаки остаточного абсцесса в квадратной мышце, отходящей от левого поперечного отростка L_{IV} позвонка. Стрелки – веретенообразный многокамерный абсцесс слева (на уровне L_{IV}–V) между поясничной и подвздошной мышцами в область таза (поперечными размерами ~ до 30 мм, протяженностью не менее 125 мм).

тяжелых сопутствующих заболеваний (ИКЧ-6 баллов) и сепсиса стабилизирующая операция у пациентки не была выполнена. Задняя фиксация выполняется в отдаленном периоде при наличии признаков выраженной деформации и/или нестабильности (SINS более 8 баллов) позвоночника [15].

Отметим также экономическую эффективность проведенного комплексного лечения СИ. Общий срок госпитализации составил 46 дней (24 – в отделении нейрохирургии, 22 – в отделении анестезиологии и реанимации), что согласуется с данными зарубежных авторов [2]. При средней стоимости койко-дня в отделении реанимации (5000 руб.), отделении нейрохирургии (2000 руб.), стартовой антибиотикотерапии (250 000 руб.) и 4 проведенных оперативных вмешательств (320 000 руб.) общие расходы на лечение данной пациентки составили 730 000 руб., что в 3 раза превышает тариф в рамках системы обязательного медицинского страхования.

Выводы

1. Представленный клинический случай демонстрирует важность корректного взаимодействия диагностической, анестезиолого-реанимационной, нейрохирургической, терапевтической и реабилитационной служб при организации лечения СИ. Выявление очага инфекции и его адекватная хирургическая санация должны быть осуществлены в минимальные сроки от начала заболевания (по возможности в течение первых 12 часов).

2. При выполнении хирургического вмешательства у пациента с тяжелым сепсисом следует использовать минимально инвазивные вмешательства (например, чрескожное дренирование абсцесса).

3. Максимальной эффективности применения антибактериальных лекарственных средств и детоксикационной терапии можно добиться лишь после адекватной хирургической санации очага инфекции. Выполнение стабилизирующей операции позвоночника выполняется в отдаленном периоде при наличии соответствующих показаний.

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:

Лечение пациента, написание текста – ЯАВ

Концепция и дизайн исследования – ПОА, ФАП

Сбор и обработка материала – ФАС

Написание текста – ВВН

Редактирование – ВАА

Литература / References

1. Гончаров М.Ю., Левчик Е.Ю. Субдуральные абсцессы спинного мозга. *Инфекции в хирургии*. 2013;11(1):17–20. [Goncharova MY, Levchik EY. Subdural abscesses of the spinal cord. *Infekcii v Hirurgii*. 2013;11(1):17–20 (In Russ.)].
2. Гончаров М.Ю., Сакович В.П., Левчик Е.Ю. Синдром системного воспалительного ответа в хирургическом лечении неспецифических гнойных заболеваний позвоночника. *Бюллетень*

Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;86(4–2):39–42. [Goncharov MY, Sakovich VP, Levchik EY. Systemic inflammatory response in the surgical treatment of nonspecific purulent diseases of the spine. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;86(4–2):39–42 (In Russ.)].

3. Чехонацкий В.А., Древал О.Н., Кузнецов А.В., Мухина О.В., Чапандзе Г.Н., Магомедов Х.А., Горожанин А.В., Сидоренко В.В. Лечение спондилодисцита грудного отдела позвоночника у пациента, перенесшего COVID-19 (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(4):724–7. [Chehonatskiy VA, Dreval ON, Kuznetsov AV, Muhina OV, Chapandze GN, Magomedov HA, Gorozhanin AV, Sidorenko VV. Treatment of thoracic spine spondylodiscitis in a patient who underwent COVID-19 (clinical case). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(4):724–7 (In Russ.)]. doi: 002-022-06:616.24:578.834.1]-089(045)
4. Фирсов С.А., Снопко С.В., Корнилова И.В., Туморин Л.С. Гнойные спинальные эпидуриты: скрытая угроза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;62(4):92–4. [Firsov SA, Snopko SV, Kornilova IV, Tumorin LS. Purulent spinal epiduritis: a hidden threat. *Pacific Medical Journal* 2015;62(4):92–4 (In Russ.)].
5. Гончаров М.Ю., Сакович В.П., Левчик Е.Ю. Спинальный эпидуральный абсцесс. Современные аспекты диагностики и оказания специализированной помощи. *Уральский медицинский журнал*. 2012;97(5):67–70. [Goncharov MY, Sakovich VP, Levchik EY. Spinal epidural abscess. Modern aspects of diagnostics and provision of specialized care. *Ural Medical Journal*. 2012;97(5):67–70 (In Russ.)].
6. Гончаров М.Ю., Мануковский В.А., Левчик Е.Ю., Масюткина Д.Д. Особенности хирургического лечения изолированных спинальных эпидуральных абсцессов и профилактика развития постламинэктомического синдрома. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022;14(1-2):29–37. [Goncharov MY, Manukovskiy VA, Levchik EY, Masutina DD. Features of surgical treatment of isolated spinal epidural abscesses and prevention of the development of postlaminectomy syndrome. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2022;14(1–2):29–37 (In Russ.)].
7. Яриков А.В., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., Денисов А.А., Масевнин С.В., Смирнов И.И., Лавренюк А.Н. Неспецифические гнойно-воспалительные поражения позвоночника: спондилодисцит, эпидурит. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2019;8(2):175–85. [Yarikov AV, Fraerman AP, Perlmutter OA, Denisov AA, Masevnin SV, Smirnov II, Lavrenuk AN. Nonspecific purulent-inflammatory lesions of the spine: spondylodiscitis, epiduritis. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical care*. 2019; 8 (2): 175–85 (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-175-185
8. Сытник АВ, Оболенский ВН, Львов ИС, Кордонский АЮ, Рожанский СА. Многоэтапное лечение неспецифического гнойного спондилодисцита шейного отдела позвоночника (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия*. 2021;23(2):93–102. [Sitnik AV, Obolenskiy VN, Lvov IS, Kordonskiy AY, Rozhanskiy SA. Multi-stage treatment of nonspecific purulent spondylodiscitis of the cervical spine (clinical observation). *Neurosurgery*. 2021;23(2):93–102 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-2-93-102
9. Базаров А.Ю., Ребятникова М.А., Ортенберг Э.А. Гематогенный остеомиелит позвоночника в Тюменском регионе: клиническая и бактериологическая характеристика. *Университетская медицина Урала*. 2015;2(2-3):7–10. [Bazarov A.Y., Rebyatnikova M.A., Ortenberg E.A. Hematogenic osteomyelitis of the spine in the Tyumen region: clinical and bacteriological characteristics. *Universitetskaja Medicina Urala*. 2015;2(2-3):7–10 (In Russ.)].

10. Гончаров М.Ю., Масютина Д.Д. Интрадуральные абсцессы спинного мозга в неврологической практике. *Уральский медицинский журнал*. 2019;181(13):19–23. [Goncharov MY, Masutina DD. Intradural spinal cord abscesses in neurological practice. *Ural Medical Journal*. 2019;181(13):19–23 (In Russ.)]. doi: 10.25694/URMJ.2019.13.09
11. Мушкин АЮ, Вишневский АА. Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (проект обсуждения). *Медальянс*. 2018;3:65–74. [Mushkin AY, Vishnevskiy AA. Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft discussion). *Medalliance*. 2018;3:65–74 (In Russ.)].
12. Яриков АВ, Перлмуттер ОА, Фраерман АП, Смирнов ИИ, Истрелов АК, Мухин АС, Симонов АЕ, Яксаргин АВ. Вертебральная инфекция: спондилит, спинальный эпидурит. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2019;9(1):100–14. [Yarikov AV, Perlmutter OA, Fraerman AP, Smirnov II, Istrellov AK, Muhin AS, Simonov AE, Yaksargin AV. Vertebral infection: spondylodiscitis, spinal epiduritis. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2019;9(1):100–14 (In Russ.)].
13. Снопко С.В., Фирсов С.А., Корнилова И.В., Туморин Л.С., Шевченко В.П. Особенности диагностики и лечения гнойных спинальных эпидуритов. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):84–7. [Snopko SV, Firsov SA, Kornilova IV, Tumorin LS, Shevchenko VP. Features of diagnosis and treatment of purulent spinal epiduritis. *Spine Surgery*. 2015;12(4):84–7 (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2015.4.84-87
14. Кочнев Е.Я, Люлин СВ, Мухтяев СВ, Мещерягина ИА. Малоинвазивные технологии лечения остеомиелита позвоночника. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;127(1):104–10. [Kochnev EY, Lylin SV, Muhtyaev SV, Mesheryagina IA. Minimally invasive technologies for the treatment of osteomyelitis of the spine. *Siberian Medical Review*. 2021; 127(1):104–10 (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2021-1-104-110
15. Гончаров М.Ю., Масютина Д.Д. Синдром неврологических нарушений как предиктор ранней диагностики и критерий эффективности хирургического лечения неспецифических гнойных заболеваний позвоночника. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2020;17(2):175–86. [Goncharov MY, Masutina DD. Neurological disorders syndrome as a predictor of early diagnosis and a criterion for the effectiveness of surgical treatment of nonspecific purulent diseases of the spine. *Vestnik Ural'skoj Medicinskoj Akademicheskoy Nauki*. 2020;17(2):175–86 (In Russ.)]. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-175-186

УДК 617.52-001.4-002-08: 615.473

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-88-91



Использование проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства для комплексного лечения гнойно-воспалительных ран челюстно-лицевой области

М.К. Кубанычбеков, Д.Б. Шаяхметов, Д.А. Адамбеков, А.Р. Цой, И.Ш. Альджамбаева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (ЧЛО) являются частым осложнением одонтогенных воспалительных процессов. Главным условием успешного лечения этой патологии является адекватное дренирование гнойника, полноценная эвакуация раневого отделяемого и эффективное местное воздействие на рану. В настоящей работе предложен способ комплексного эффективного лечения абсцессов и флегмон ЧЛО, вызванных антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов и у пациентов со слабой иммунологической резистентностью, на основе проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства.

Ключевые слова: гнойно-воспалительная рана, комплексное лечение, проточно-вакуумно-промывное устройство, эндовидеохирургическая и фототерапевтическая терапия

Поступила в редакцию: 24.03.23. Получена после доработки: 31.03.23, 09.04.23, 13.04.23, 05.06.23, 24.11.23. Принята к публикации: 24.11.23

Для цитирования: Кубанычбеков М.К., Шаяхметов Д.Б., Адамбеков Д.А., Цой А.Р., Альджамбаева И.Ш. Использование проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства для комплексного лечения гнойно-воспалительных ран челюстно-лицевой области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:88–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-88-91

Для корреспонденции: Цой Андрей Рудольфович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и имплантологии Кыргызской государственной медицинской академии (720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92); ORCID: 0000-0002-2539-9594; тел.: +996551517202; e-mail: andreyplus@yandex.ru

Using flow-vacuum-washing isolation device for comprehensive treatment of maxillofacial purulent-inflammatory wounds

М.К. Kubanychbekov, D.B. Shayakhmetov, D.A. Adambekov, A.R. Tsoi, I.Sh. Aldzhambayeva

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

Purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region (MFR) refer to frequent complications of odontogenic inflammatory processes. The successful treatment of this pathology is based on adequate drainage of the pustule, complete evacuation of wound exudates and effective local therapy of the wound. The paper presents the flow-vacuum-washing isolation device as an effective method of comprehensive treatment for MFR abscesses and phlegmons caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms and in patients with poor immunologic resistance.

Keywords: purulent-inflammatory wound, comprehensive treatment, flow-vacuum-washing device, endovideosurgical and phototherapeutic therapy

Received 24 March 2023; Revised 31 March, 9, 13 April, 5 June, 24 November 2023; Accepted 24 November 2023

For citation: Kubanychbekov M.K., Shayakhmetov D.B., Adambekov D.A., Tsoi A.R., Aldzhambayeva I.Sh. Using flow-vacuum-washing isolation device for comprehensive treatment of maxillofacial purulent-inflammatory wounds. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:88–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-88-91

Corresponding author: Andrey R. Tsoi, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Kyrgyz State Medical Academy (92 st. Akhunbaeva, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan); ORCID: 0000-0002-2539-9594; tel. +996551517202; e-mail: andreyplus@yandex.ru

Несмотря на успехи антибактериальной терапии, совершенствование хирургической техники и методов лечения, распространенность гнойно-воспалительных заболеваний сохраняется на высоком уровне [1–4].

Их распространению способствуют возрастание числа антибиотикорезистентных высокопатогенных штаммов микроорганизмов и слабая иммунологическая резистентность организма отдельных групп пациентов [5, 6].

Главным условием успешного лечения гнойно-воспалительных заболеваний является адекватная

хирургическая обработка патологического очага, обеспечение полноценной эвакуации раневого отделяемого, а также эффективное местное воздействие на гнойную рану различными способами [7–12]. В последние годы для этой цели широкое применение находит использование эндовидеохирургических технологий, фотодинамической терапии проточно-промывных и вакуумных методов дренирования [13, 14].

Очевидно, что многофакторное, многофункциональное воздействие непосредственно на патологический очаг будет иметь максимальный терапевтический

эффект. В связи с этим все большее применение находят методы локального комплексного воздействия на гнойную рану.

Целью настоящей работы является разработка способа комплексного лечения флегмон и абсцессов челюстно-лицевой области (ЧЛО), вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, и у пациентов со слабой иммунологической резистентностью организма на основе проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства.

Объектом наших исследований являлись пациенты, у которых абсцессы и флегмоны были вызваны антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, а также пациенты со слабой иммунологической резистентностью организма, поэтому в процессе лечения наши усилия были направлены на локальное комплексное воздействие на гнойную рану.

Для достижения поставленной цели нами было разработано проточно-вакуумно-промывное изолирующее устройство для комплексного лечения послеоперационных ран (решение Кыргызпатента о выдаче патента № 2055 от 28.04.2018 г.), которое иллюстрируется чертежом, где изображен общий вид (рис. 1).

Наиболее близким к нашему устройству аналогом является дренажно-промывная и вакуумная система, разработанная В.Н. Обаленским и др. [15]. Система формируется непосредственно в ране на основе дренажных трубок, губки и пленочных адгезивных материалов, что позволяет расширить показания к применению и использовать систему при переломах, остеомиелитах, флегмонах и т. д. Недостатком рассматриваемой системы является необходимость ее формирования непосредственно в ране путем создания контрапертуры, отсутствует также возможность видеоконтроля, эндовидеохирургического, фототерапевтического воздействия и проведения хирургических манипуляций.

Разработанное нами устройство содержит прозрачный пластиковый корпус полусферической, выпуклой формы, который предназначен для изоляции операционной раны. Для повышения адгезивности и фиксации устройство содержит валикообразное утолщение и четыре отверстия. Валикообразное утолщение фиксируется к коже швами (рис. 1). В области боковой части корпуса содержатся два штуцера диаметром до 3 мм, через которые можно вводить или выводить жидкость, а также создавать вакуум. В центральной части корпуса имеется отверстие диаметром до 5 мм, через которое можно вводить эндоскоп, фотоустройство или инструменты для хирургических манипуляций. Для проведения проточно-вакуумно-промывных действий отверстие плотно закрывается

резиновой пробкой. К прозрачному корпусу изолирующего устройства, в зависимости от задач вмешательства, могут прикладываться мини-видеокамера или фотоустройство, которые могут вводиться через центральное отверстие в области свода корпуса в глубокие отделы раны (рис. 1).

Прилагаются также два шприца или другие активные источники для ввода и отсасывания жидкостей или создания отрицательного давления, портативная видеокамера и эндоскоп, а также источник красного света (длина волны 660 нм). Технический результат заключается в плотной фиксации устройства к кожным краям раны четырьмя швами через четыре отверстия и дополнительной фиксацией по мере необходимости пластырем или повязкой, после чего обеспечиваются проточно-вакуумно-промывные манипуляции, а также эндовидеохирургическое и фототерапевтическое воздействие на послеоперационную рану через прозрачную поверхность изолирующего устройства или через центральное отверстие в области свода корпуса.

Таким образом, существенная модернизация устройства привела к значительному расширению его функций и возможностей.

На основании разработанного устройства нами предложен способ комплексного лечения флегмон и абсцессов челюстно-лицевой области (решение Кыргызпатента о выдаче патента № 2108 от 30.11.2018 г.).

Известен способ эндовидеохирургического лечения флегмон и абсцессов мягких тканей ягодичной области [13]. После разрезов и первичного опорожнения гнойного очага ягодичной области вводят проточно-промывную дренажную систему, отмывают послеоперационное рабочее пространство антисептиками, вводят эндоскоп, под контролем которого производят некрэктомию, электрокоагуляцию, устраняют затеки и определяют размеры гнойной полости. Недостатком способа является то, что на его основе отсутствуют возможности изоляции раны, вакуумного дренирования и удерживания жидких медикаментозных средств на более длительный промежуток времени, в способе отсутствуют фотовидеодренажные возможности лечения флегмон и абсцессов.

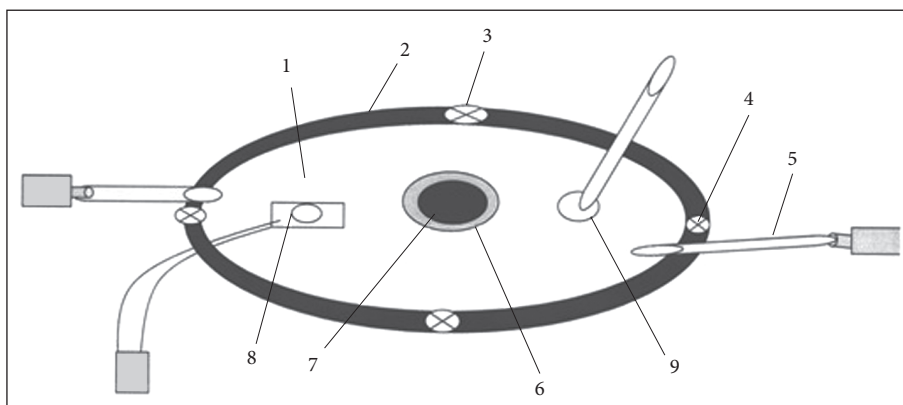


Рис. 1. Схема проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства:
1) пластиковый корпус; 2) валикообразное утолщение; 3) отверстие; 4) швы; 5) штуцер;
6) центральное отверстие; 7) резиновая пробка; 8) мини-видеокамера; 9) фотоустройство.

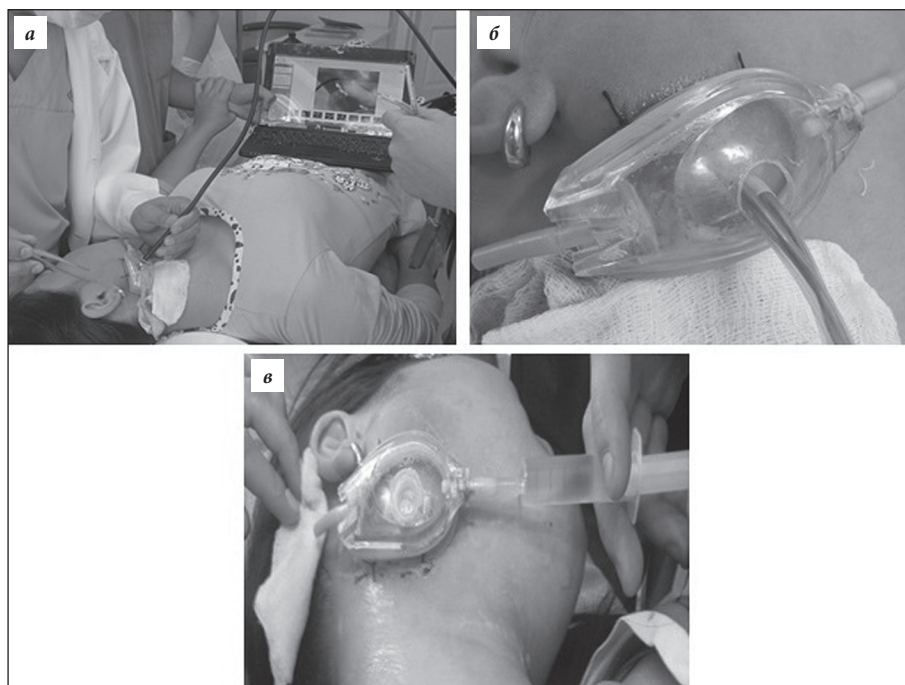


Рис. 2. Этапы проведения проточно-вакуумно-промывного дренирования: а – эндоскопический контроль; б – облучение раневой поверхности красным светом фотоустройства; в – проведение проточно-вакуумно-промывной терапии.

ческие и фототерапевтические вмешательства в процессе лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО, при осложнённых переломах и других травматических повреждениях лица и челюстей.

Возможности комплексного воздействия могут быть также использованы в профилактике формирования рубцов кожи и лечении кожных ран различной этиологии и локализации.

Заключение

Способ комплексного лечения гнойных ран ЧЛО, основанный на использовании проточно-вакуумно-промывного изолирующего устройства в совокупности с эндоскопической техникой и фотодинамической терапией, создает условия для более эффективного локального лечения гнойных ран и ускорения

процессов заживления гнойной раны.

Предлагаемая методика наиболее актуальна при лечении пациентов, у которых абсцессы и флегмоны были вызваны антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов и у пациентов со слабой иммунологической резистентностью организма.

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 – АДА, АИШ
Сбор и обработка материала – КМК, ШДБ, ЦАР
Статистическая обработка – АДА
Написание текста – КМК
Редактирование – ШДБ, АДА, ЦАР

Литература / References

1. Гандылян К.С., Карпов С.М., Романенко И.П., Караков К.Г., Зеленский В.А., Порфириадис М.П., Хачатурян Э.Э., Доменюк Д.А., Чалая Е.Н. Острые одонтогенные воспалительные заболевания, варианты течения различных клинических форм. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;4(40):394–8. [Gandylyan KS, Karpov SM, Romanenko IP, Karakov KG, Zelensky VA, Porfiriadis MP, Khachaturian EE, Domenyuk DA, Chalaya EN. Acute odontogenic inflammatory diseases, variants of the course of various clinical forms. *Medical News of the North Caucasus*. 2015;4(40):394–8 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2015.10096
2. Романенко И.П., Конев С.С., Гандылян К.С., Елисева Е.В., Лысенко М.А., Апагуни А.Э., Крохмаль С.В. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области

Разработанный нами метод осуществляется следующим образом. По классической методике пациенту производят разрез кожи и подкожной клетчатки, осуществляют аспирацию гнойного содержимого и промывание гнойной полости раствором антисептика, затем на область кожной раны устанавливают проточно-вакуумно-промывное изолирующее устройство для комплексного лечения послеоперационных ран и фиксируют швами через четыре отверстия.

После чего через центральное отверстие вводят эндоскоп, под контролем которого производят осмотр и ревизию гнойной раны (рис. 2а).

Эндоскоп извлекают и после высушивания накладывают фотосенсибилизатор (0,1% раствор метиленового синего) с экспозицией три минуты (рис. 2б).

Затем, не смывая с раневой поверхности фотосенсибилизатор, выполняют засвечивание раневой поверхности красным светом длиной волны 660 нм. Расстояние от торца световода до раневой поверхности составляло 1–2 см. Общее время облучения раневой поверхности составляло 5 минут (рис. 2в).

Фотоустройство извлекают, центральное отверстие закрывают резиновой пробкой, после чего через два боковых штуцера осуществляют проточно-вакуумно-промывное воздействие, оставляя антисептик или антибиотик на продолжительное время (до 2–3 часов), или с помощью шприца создают отрицательное давление, проводя тем самым вакуум-терапию (рис. 2в).

В зависимости от тяжести течения гнойно-воспалительного процесса процедуры проводятся 1–2 раза в день в течение 3–7 дней.

Предложенный нами способ позволяет выполнять проточно-вакуумно-промывные, эндовидеохирурги-

- и болевые феномены. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2:42. [Romanenko IP, Konev SS, Gandylyan KS, Eliseeva EV, Lysenko MA, Apaguni AE, Krokhmal SV. Purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region and pain phenomena. *Modern problems of science and education*. 2017;2:42 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26217>
3. Катанов Е.С., Матвеев В.Ю., Столяров С.И., Краснов Г.Н., Мизуров Н.А. Опыт лечения больных острым одонтогенным гнойным медиастинитом. *Практ. медицина*. 2016;4(1):102–6. [Katanov ES, Matveev VYu, Stolyarov SI, Krasnov GN, Mizurov NA. Experience of treating patients with acute odontogenic purulent mediastinitis. *Practical Medicine*. 2016;4(1):102–6 (In Russ.)]. <http://pmarchive.ru/opyt-lecheniya-bolnykh-ostрым-odontogennym-gnojnym-mediastinitom/>
 4. Харитонов Ю.М., Губин М.А., Киков Р.Н. Проблема повторных операций у больных с осложнениями гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. *Тенденции развития науки и образования*. 2019;46(5):59–67. [Kharitonov YuM, Gubin MA, Kikov RN. The problem of repeated operations in patients with complications of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck. *Trends in the Development of Science and Education*. 2019;46(5):59–67 (In Russ.)]. doi: 10.18411/lj-01-2019-106
 5. Агапов В.С., Пиминова И.А. Пути совершенствования методов лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области. *Образование, наука и практика в стоматологии: сб тр. II Всеросс. науч. практ. конф.*, 2005. с. 16–17. [Agarov BC, Piminova IA. Ways to improve treatment methods for patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region. *Education, science and practice in dentistry: Conference Proceedings, 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference*, 2005, 16–17 (In Russ.)].
 6. Фомичев Е.В., Яковлев А.Т., Ефимова Е.В., Морозова Т.В. Оптимизация лечения вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области: роль немедикаментозной иммунокоррекции. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;4(52):78–82. [Fomichev EV, Yakovlev AT, Efimova EV, Morozova TV. Optimization of treatment and management of atypical phlegmon of the maxillofacial region: role of non-pharmacologic immune therapy. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2014;4(52):78–82 (In Russ.)].
 7. Луценко В.Д., Шапошников А.А., Круть У.А., Маголин Г.Ф., Луханина Е.М., Иванчикова К.Н., Шевченко Т.С. Обоснование применения биоактивных сорбционно-гелиевых композиций при лечении гнойных ран. *Новости хирургии*. 2016;24(3):222–6. [Lutsenko VD, Shaposhnikov AA, Krut UA, Magolin GF, Lukhanina EM, Ivanchikova KN, Shevchenko TS. Substantiation of using bioactive sorption gel formulations for treatment of pyogenic wounds. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(3):222–6 (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2016.3.222
 8. Глухов А.А., Абакумов В.И. Региональная гидроксепрессивно-сорбционная терапия в комплексе лечения больных с гнойными ранами. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2016;1(1):30. [Glukhov AA, Abakumov VI. Regional hydropressive-sorption therapy in the treatment of patients with purulent wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2016;1(1):30 (In Russ.)]. URL: <https://vestniksurgery.com/index.php/journal/article/download/520/456>
 9. Mundy RL, Gage MJ, Yoon RS, Liporace FA. Comparing the speed of irrigation between pulsatile lavage versus gravity irrigation: an ex-vivo experimental investigation. *Patient Safety in Surgery*. 2017; 11:7. doi: 10.1186/s13037-017-0124-2
 10. Черкасов М.Ф., Галашокян К.М., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М., Помазков А.А., Меликова С.Г., Перескоков С.В., Лукаш А.И. Опыт лечения ран различной этиологии с применением вакуум-терапии. *Sciences of Europe*. 2019;(40): 6–11. [Cherkasov MF, Galashokyan KM, Startsev UM, Cherkasov DM, Pomazkov AA, Melikova SG, Pereskokov SV, and Lukash AI. Experience of treatment of various etiology and application of vacuum therapy. *Sciences of Europe*. 2019;(40): 6–11 (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.29337
 11. Монаков В.А., Савельев А.Л., Зубарова Ю.В. Принципиальная схема использования дренажно-вакуумной системы в лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 16, 2014;5(4):1406–11*. [Monakov VA, Saveliev AL, and Zubarov YuV. Principal scheme of the use of the drainage-vacuum system in the treatment of patients with phlegmon of the maxillofacial region. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2014;5(4):1406–11 (In Russ.)].
 12. Malanchuk VA, Sidoryako AV, Sidoryako SV. Vacuum drainage of tissues in treatment of inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck. *Медицинські перспективи*. 2020;25:45–51. doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200397
 13. Сажин А.В. Эндовидеохирургическое лечение флегмон и абсцессов мягких тканей ягодичной области хирургии. 2005;2:9–11. [Sazhin AV. Endovideosurgical treatment of phlegmon and abscesses of soft tissues of the gluteal region of surgery. 2005;2:9–11. (In Russ.)].
 14. Кашченко В.А., Распереза Д.В., Творогов Д.А., Добрун М.В. Фотодинамическая терапия: от фундаментальных исследований к практике. *Вестник СПбГУ (Серия 11 «Медицина»)*. 2015;1:5–12. [Kashchenko VA, Raspereza DV, Tvorogov DA, Dobrun MV. Photodynamic therapy: from basic research to practice. *Vestnik of Saint Petersburg University Medicine*. 2015;1:5–12 (In Russ.)].
 15. Оболенский В.Н., Ермолов А.А., Аронов Л.С., Родоман Г.В., Серов Р.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(12):50–5. [Obolenskii VN, Ermolov AA, Aronov LS, Rodoman GV, Serov RA. The application of topical negative pressure in the complex treatment of acute suppurative diseases of soft tissues. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(12):50–5 (In Russ.)].

УДК 61:001.92:004

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-92-99



Открытые образовательные ресурсы для представителей медицинского сообщества

Л.Л. Садовская

Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Новосибирск, Россия

Работа направлена на раскрытие важности открытых образовательных ресурсов (ООР) в сфере медицинского образования и научной деятельности. Основная цель состоит в разработке «Навигатора по ООР для представителей медицинского сообщества», который содержит метаданные информационных ресурсов с открытым бесплатным доступом. Эти ресурсы предназначены для использования в учебных программах на всех этапах медицинского образования, в научной деятельности и самообразовании. На современном этапе общественная значимость образования с точки зрения мировой концепции «устойчивого развития» определяется как важнейший составляющий элемент и средство выживания для цивилизации (ЮНЕСКО). В сфере медицины, выполняющей особую миссию по сохранению здоровья населения, актуальной задачей становится подготовка высококвалифицированных кадров. Учитывая тесную связь будущего человечества с процессами цифровизации, доступность информационных ресурсов и использование современных технологий становятся ключевыми аспектами организации образовательных процессов. Анализ научной литературы и изучение опыта применения ООР позволили прийти к выводу о том, что ООР являются важным инструментом в информационном обеспечении научно-образовательной сферы. ООР помогают формировать персональную образовательную среду, непрерывно обучаться и повышать квалификацию без ограничений по времени, географическому положению и независимо от финансовых возможностей. Известно, что объем данных, представленных в интернет-сети, огромен, поэтому поиск необходимой информации занимает значительное количество времени. Разработанный «Навигатор» (<http://lib-os.ru/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-meditsinskogo-soobshhestva/>) предоставляет метаданные информационных ресурсов с открытым бесплатным доступом, что позволит представителям медицинского сообщества всех уровней образования и научной деятельности быстро и эффективно находить достоверные научные данные и рецензируемые источники информации.

Ключевые слова: открытые образовательные ресурсы, ООР, открытая наука, медицинское образование, непрерывное образование, навигатор веб-ресурсов

Поступила в редакцию: 31.08.23. Получена после доработки: 22.09.23, 13.10.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Садовская Л.Л. Открытые образовательные ресурсы для представителей медицинского сообщества. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;1:92–99. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-92-99

Для корреспонденции: Садовская Лариса Леонидовна – младший научный сотрудник отдела научных исследований открытой науки, заведующий отделом справочно-информационного обслуживания Государственной публичной научно-технической библиотеки Сибирского отделения Российской академии наук (630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15); ORCID: 0000-0001-9069-0049; тел.: +7 (383) 373-24-14, e-mail: sadovskaya@gpntbsib.ru

Open educational resources for medical community

L.L. Sadovskaya

State Public Scientific and Technical Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The study reveals the great importance of open educational resources (OER) in the field of medical education and scientific activity. **Objective.** To develop an “OER navigator for medical community”, containing metadata of information resources with open free access. These resources are intended for use in curricula at all stages of medical education, in scientific activities and self-education. At the present stage, the social significance of education in terms of the world concept of “sustainable development” is defined as the most important component and means of survival for civilization (UNESCO). In medicine, with its special mission to preserve the health of the population, the urgent task consists in the training of highly qualified personnel. Close connection of the future of mankind with the processes of digitalization determines the availability of information resources and the use of modern technologies as key aspects of the organization of educational processes. The analysis of the scientific literature and the study of the experience of OER application revealed that OER represent an important tool in the information support of the scientific and educational sphere. OER contribute to forming a personal educational environment, learning continuously and improving skills worldwide, in perpetuity and regardless of financial capabilities. The amount of data presented on the Internet is huge, therefore, the search for necessary information takes a significant amount of time. The developed Navigator (<http://lib-os.ru/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-meditsinskogo-soobshhestva/>) provides metadata of information resources with open free access, thereby allowing representatives of the medical community at all levels of education and research to quickly and effectively find reliable scientific data and peer-reviewed sources of information.

Keywords: open educational resources, OER, open science, medical education, continuing education, web resource navigator

Received 31 August 2023; Revised 22 September, 13 October 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Sadovskaya L.L. Open educational resources for medical community. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:92–99. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-92-99

Corresponding author: Larisa L. Sadovskaya, Junior researcher of the Department of Scientific Research of Open Science, Head of the Department of Reference and Information Services, State Public Scientific and Technical Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (15 Voskhod str., Novosibirsk, 630200, Russia); ORCID: 0000-0001-9069-0049; tel.: + 7 (383) 373-24-14; e-mail: sadovskaya@gpntbsib.ru

Сегодня невозможно представить профессиональную деятельность врача без использования информационных технологий и современных программных продуктов. Особое значение приобретает доступ к научной и образовательной медицинской информации, содержащей достоверные научные данные о новых методах диагностики, лечения и прогнозирования развития заболеваний. Но найти необходимые материалы бывает сложно: в хранилищах интернета имеется масса отечественных и зарубежных источников информации, рынок печатных изданий насыщен изданиями на медицинскую тематику, однако их содержание вызывает немало вопросов. В связи с этим инструмент информационной поддержки – ООР – становится серьезным подспорьем для решения задачи улучшения качества обучения и обеспечения непрерывного повышения уровня квалификации медицинского персонала.

Разумеется, важную роль в информационном сопровождении исследований играют научные библиотеки, но отдельную нишу сегодня уже занимают образовательные ресурсы (ОР), создаваемые представителями научных сообществ, преподавателями и студентами. Речь идет об открытых образовательных ресурсах (ООР), поскольку именно свободный бесплатный доступ к актуальным и достоверным данным предоставляет целый ряд преимуществ в условиях ограниченного доступа к мировым информационным системам. Развитие движения ООР во всем мире показывает высокую значимость этого вида информационного ресурса (ИР). ООР медицинской сферы занимают отдельный значительный сегмент в области ИР. Улучшение качества образования и непрерывное повышение квалификации медицинских специалистов позволит применять самые передовые методы диагностики, лечения и предупреждения заболеваний, основанные на последних научных достижениях. Решение этих задач становится возможным благодаря, в том числе, эффективному использованию ООР медицинской сферы.

Для написания статьи были использованы методы анализа научной литературы, систематизации, описания, группировки, а также анализа полученных эмпирических данных.

На основе ключевых терминов: «открытые образовательные ресурсы», «ООР», «открытая наука», «медицинское образование», «непрерывное образование», входящих в заголовки и аннотации работ, опубликованных в период с 2011 г. по 2022 г., сформирован поисковый запрос. В выборку работ с высокими показателями релевантности и индекса цитируемости вошли 14 публикаций, размещенных в отечественных электронных библиотеках eLibrary.Ru, КиберЛенинка и аналитической системе Dimensions, содержащих большой объем научных источников по всем дисциплинам. Проведенный поиск рецензированной зарубежной литературы на платформах Springer Link, Begell House и PubMed с использованием комбинаций ключевых слов: «open educational resources», «OER», «open

science», «medical education», «continuing education», «web resource navigator», позволил включить в выборку 9 наиболее релевантных публикаций. Комбинации ключевых слов помогли отыскать необходимую научно-образовательную информацию из открытых источников специализированных медицинских информационных порталов.

Методика отбора информационных ресурсов для «Навигатора по открытым образовательным ресурсам для представителей медицинского сообщества» включала следующие этапы:

- определение целевой аудитории, уточнение основных потребностей и интересов пользователей «Навигатора» в области медицины и понимание их образовательных целей;
- инвентаризация существующих информационных ресурсов открытого доступа: проведение обзора существующих открытых образовательных ресурсов по медицине, таких как онлайн-курсы, лекции, учебники, статьи, видео и т. д., включая поиск веб-сайтов, баз данных и других источников информации;
- оценка качества отобранных ресурсов на основе определенных критериев, таких как тематическая направленность – медицина, актуальность, академический рейтинг, авторитетность авторов, доступность и др.
- фильтрация: отбор самых релевантных и полезных для целевой аудитории и отсеивание ресурсов, не соответствующих вышеуказанным критериям.

В рамках исследования проведен опрос среди потребителей медицинской информации с разной специализацией и уровнем образования. Среди них: специалисты, преподаватели, аспиранты, студенты университета и колледжа медицинского профиля города Новосибирска.

Таким образом, применяемые методы исследования позволили получить достоверную информацию и сделать соответствующие выводы по изучаемой теме.

Термин «открытые образовательные ресурсы» (ООР) впервые получил официальную трактовку на Форуме ЮНЕСКО в 2002 г. и определил эти ресурсы как «учебные и исследовательские материалы в любом формате и на любом носителе, находящиеся в общественном достоянии или выпущенные под открытой лицензией» [1].

С развитием информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) концепция ООР охватила уже такие элементы, как программное обеспечение (ПО), различные сервисы, а также «поток видео, мультимедийные приложения, подкасты и любые другие материалы, предназначенные для использования в преподавании, обучении, научных исследованиях» [2]. Но для того, чтобы ресурс классифицировать как ООР, должно выполняться условие: «все компоненты ООР находятся в общественном достоянии и выпущены под открытой лицензией, допускающей преобразование и повторное использование» [3]. В то же время, несмотря на интерес и доступность со стороны образовательного

сообщества в мире, ООР еще не получили должного распространения. Отчасти это связано с факторами различия в характере национального законодательства, отсутствием финансирования или слабыми усилиями по продвижению и институциональной политикой по ООР.

Масштабное международное исследование, в котором данные экспертных отчетов по осведомленности и использованию ООР проанализированы методом тематического кодирования по каждой изучаемой стране (Австралии, Канаде, Китаю, Германии, Японии, ЮАР, Южной Кореи, Испании и Турции) показывает, что при высоком уровне интереса пока недостаточно существующих мер для того, чтобы ООР стали частью культуры учебных заведений. Это важный сигнал с учетом растущего спроса на цифровые образовательные ресурсы, доступные в неординарных ситуациях, как, например, с COVID-19. Но несмотря на оптимистичные призывы к использованию ООР, во многих странах текущее состояние осведомленности об ООР и их признание среди преподавателей по-прежнему имеет потенциал для улучшения [4]. Очевидно, что современные технологии и стратегии обучения направлены на оптимизацию образовательного процесса при минимальных затратах времени и ресурсов. Важная роль в этом направлении отводится и ООР, поскольку их использование связано с расширением возможностей формирования профессиональных компетенций в условиях цифровизации [5]. Бесспорно, COVID-19 поднял критические вопросы в медицинском образовании. Произошло изменение в понимании важности как получения самого образования, так и применения ИКТ. Это обстоятельство подтверждается опытом студентов-медиков различных социальных слоев и учебных заведений во время быстрого перехода к дистанционному обучению [6]. ИКТ предоставляют дополнительные возможности, способствуя организации комфортного образовательного пространства на интернет-платформах с использованием ООР. Наиболее распространенными формами отмечены дистанционное обучение и курсы повышения квалификации [7].

ООР, применяемые в качестве инструмента информационной поддержки в области медицины, помогают преподавателям расширять методы обучения для студентов, специалистам – повышать уровень своей квалификации, ученым – получать проверенные данные и обмениваться информацией. Помимо того, что ООР являются полезным источником учебной информации, они представляют собой ценную альтернативу коммерческим учебникам. При использовании ООР учащиеся достигают хороших результатов обучения, поэтому к преимуществам ООР относится прежде всего способность обеспечивать хорошие результаты обучения и, конечно, низкая стоимость ООР или полное ее отсутствие [8]. Следует также отметить, что качественные материалы в виде ООР – это гораздо больше, чем статические репозитории. Сообщества пользователей ООР функционируют как центры сотрудничества

и включают в свой состав библиотекарей, специалистов, исследователей, разработчиков исходного программного обеспечения. Вместе они оперативно реагируют на изменения в образовательной среде. Зная больше о ландшафте и образовательных возможностях ООР, преподаватели способствуют продвижению социальной справедливости и философии доступного образования [9].

Конечно, недостаточно просто согласиться с преимуществами ООР и начать их использовать. Для решения задач применимости и функциональной совместимости необходимо учитывать личные инициативы по ООР [10]. Например, регулирование учебной нагрузки: при ее увеличении качество и темп выполнения заданий снижаются, что вызывает негативные эмоциональные реакции и ухудшает качество учебного процесса. Помимо этого, ощутимое увеличение интереса к ООР в медицинском образовании сталкивается с проблемой отсутствия стандартов для этих ресурсов, что приводит к значительным потерям времени при поиске. Усовершенствование инструментов разработки и оценки ООР призвано не только поддерживать движение ООР, но и развивать индивидуальные навыки критического мышления, которые становятся все более необходимыми, в том числе и для медицинских специалистов [11].

Разработка и обмен ООР применяется как способ гармонизации и улучшения обучения, так считают преподаватели клинической фармакологии и терапии в европейских медицинских образовательных учреждениях. Разумеется, имеются сопутствующие проблемы, например технологические трудности в управлении качеством, языковые барьеры и ограничения авторских прав. Для устранения такого рода преград логично применять такие меры, как разрешение на перевод ООР, систему рецензирования и использование лицензий на авторские права, позволяющих адаптировать ресурсы [12]. И, конечно, для дополнительной мотивации использования различных цифровых ОР, развития исследовательских навыков и улучшения академической успеваемости, студенты должны обучаться эффективной работе с ООР [13, 14]. В образовательных учреждениях создаются структуры по разработке учебных материалов и их распространения среди студентов. Происходит формирование информационно-образовательной среды, в которой сочетаются международные образовательные ИР и собственные разработки [5]. При этом, несмотря на усиление позиций электронного обучения, при изучении нового материала традиционные ИР и посещение очных лекций не теряют популярность. Результаты исследования, в котором приняли участие около тысячи студентов, показывают высокий уровень использования различных средств электронного обучения, включая ООР, но чаще всего используют эти ИР как дополнение к традиционным учебным ресурсам [15].

В реалиях растущего спроса на медицинское образование в мире важным является тот факт, что ООР

можно использовать в любом формате образовательного процесса. ООР важны для организации непрерывного медицинского образования («образование через всю жизнь») [1], которое помогает быть в курсе новых технологий в медицине, развивать свои навыки, а также совершенствовать медицинскую практику. Проведенная оценка дистанционного непрерывного медицинского образования показывает возможность значительной экономии различных ресурсов при использовании ООР. Хорошо себя зарекомендовала практика интегрирования различных образовательных стратегий при условии адаптации «к потребностям и реальности каждого учреждения и страны, признавая потенциал, но также ограничения и сложность данного обучающего формата» [16]. Непрерывное образование с применением ООР помогает специалистам применять на практике современные методики, а также стимулирует к превентивному подходу в медицине [17].

Форма дистанционного обучения в сфере высшего медицинского образования всегда вызывала неоднозначные мнения. Однако вследствие ситуации с коронавирусом возникла необходимость организации дистанционного обучения и повышения квалификации. Минусом такого обучения является отсутствие личного взаимодействия и общения, но оно частично заменяется видеоматериалами ООР и онлайн-ресурсами [18]. Согласно недавним исследованиям в области нейрореабилитации установлено, что большинство обучающихся в дистанционном формате положительно относятся к данной форме обучения и «успешно справляются с задачами, проявляют высокий уровень заинтересованности, мотивированности и самоорганизированности. Задания студентами выполнялись в 95% случаев в срок и на высоком уровне» [19].

Смешанное обучение, представляющее собой комбинацию онлайн и традиционного присутственного обучения, требует широкой доступности ресурсов, которую обеспечивают ООР. Компоненты ООР, такие как мультимедийные материалы, текстовые документы, ПО и т. д., позволяют достигать высокой эффективности обучения, например в рамках клинической подготовки. Используются комбинации вики, электронных учебников и подкастов, которые предлагают различные возможности и функциональность для разных задач пользователей. Рандомизированные исследования показали, что ООР и онлайн-ресурсы, такие как «виртуальные пациенты» и хирургические симуляторы, существенно улучшают процесс обучения [20].

Касаясь типов и видов материалов, составляющих ООР, необходимо отметить их разнообразие. Как показало изучение степени доступности и оценки качества ООР на веб-сайтах для стажеров и врачей-анестезиологов, наиболее распространенные типы образовательного контента включают видео, текстовые ресурсы, подкасты и ресурсы интерактивного обучения – все они могут служить ценным источником актуальной профессиональной информации [21]. Не

останавливаясь на каждом типе образовательного материала, лишь отметим, что в последнее время произошел значительный рост использования подкастов. Результаты проведенных 29 исследований в разных странах показали улучшение навыков документирования в медицинской практике, повышение самооценки практикующих врачей после прослушивания подкастов. Подкасты уже включены в официальные медицинские учебные программы за рубежом и могут оказаться важным инструментом для распространения и внедрения самых современных методов обучения, получая высокие оценки за их мобильность, эффективность, совокупную образовательную и развлекательную ценность [22].

Таким образом, складывается ситуация, когда растет число инициатив, направленных на распространение ООР. Студенты активно используют интернет-сервисы, чтобы создать комфортную учебную среду. Они улучшают свои возможности для обмена учебными ресурсами, в то время как разнообразие инструментов обучения стимулирует оригинальность среди пользователей. ООР помогают формировать персональную образовательную среду (ПОС) и успешнее проходить аттестацию [23]. Установлено, что для поиска академической информации активно используются ООР и социальные сети, однако ООР имеют преимущество в том, что позволяют легко найти надежные учебные материалы без информационной перегрузки в отличие от социальных сетей, являющихся источником разнообразных отвлекающих факторов [24]. Но в целом, к сожалению, не все пользователи знают о существующих инструментах и технологиях ООР, нет подходящей инфраструктуры и поддержки для их внедрения в программы, поэтому для решения этих проблем еще предстоит провести дополнительную работу [20].

Анализ научной литературы позволил определить, что сегодня одной из актуальных задач медицинской сферы в мире является повышение уровня профессиональной подготовки специалистов с применением инновационных методов и инструментов обучения. Открытый доступ к научно-образовательным ресурсам стимулирует научный прогресс и инновационную деятельность, поскольку позволяет исследователям свободно получать информацию, проводить метаанализ, генерировать новые идеи и проводить основанные на них исследования.

Установлено, что используемые сегодня ООР имеют удобную для пользователя инфраструктуру: сеть человеческих коммуникаций, построенную на общих интересах, целях и опыте; ПО с открытым кодом и т. д. Кроме того, ООР обладают определенной привлекательностью с точки зрения разнообразия тематической литературы по предметам и достоверности предоставляемой информации, поскольку в создании этих ресурсов участвуют, главным образом, специалисты, преподаватели и ученые в области медицинских наук.

Для получения достоверных данных по изучаемой теме был организован опрос 68 представителей медицинского сообщества. Полученные эмпирические данные продемонстрировали готовность всех участников применять качественную научно-образовательную информацию открытого доступа для обучения и исследований. Знакомы с понятием «ООР» 22 респондента, ранее проводили поиск и пользовались этим типом ИР – 10, выразили заинтересованность в более глубоких знаниях и желание пользоваться ООР в дальнейшем все участники опроса. Также отмечалось, что важным является сокращение затрат времени на создание учебных материалов. Для этого преподаватели сегодня могут использовать значительный пул высококачественных, свободно доступных ООР, нужно только их обнаружить в Интернете. С этой целью для представителей медицинского сообщества создан «Навигатор по открытым образовательным ресурсам для медицинского сообщества», далее – «Навигатор» (<http://lib-os.ru/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-medicinskogo-soobshhestva/>). За три месяца со дня опубликования на сайте услугами «Навигатора» воспользовались уже более 150 пользователей, получены положительные отзывы.

Значительная часть из представленных ИР охватывает одновременно все направления медицины: клиническое, профилактическое и организационное, по каждому из направлений содержится большое число узких и дочерних специальностей. При организации «Навигатора» автор руководствовался рекомендацией создания простой структуры, без дробления, интуитивно понятной пользователю. Предложенная структура «Навигатора» согласована с преподавателями учебных заведений медицинского профиля и экспертами Минздрава Новосибирской области.

Таким образом, «Навигатор» содержит 3 части: «ООР по отечественным», «ООР по зарубежным» и «ИР открытого доступа». Основные различия между ООР и ИР открытого доступа, включая цели их создания, направленность и лицензирование состоят в следующем:

- ООР создаются, как правило, специально для образовательных целей. ИР открытого доступа включают в себя широкий спектр научных публикаций, которые обычно не создаются специально для использования в образовательных процессах для образования;

- ООР содействуют доступности и распространению образования для всех, с учетом потребностей обучающихся и инноваций в образовательных процессах. Ресурсы открытого доступа направлены на обеспечение свободного доступа к научной информации, способствуя научному прогрессу;

- ООР предоставляются с использованием свободных лицензий, которые позволяют свободное переиспользование, изменение и распространение материалов. ИР открытого доступа не имеют лицензии на свободное переиспользование и распространение материалов, их использование разрешено для личного

некоммерческого использования, например изучение, анализ и цитирование материалов в рамках образовательных и научных целей.

В первой части «Навигатора» (<http://lib-os.ru/issledovatelyam/resursy/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-medicinskogo-soobshhestva/otchestvennye-oor/>) представлены ООР отечественных образовательных платформ, продвигающих открытое образование, способствуя его доступности и предоставляющих права использования в соответствии с лицензией (CC BY-ND-NC 4.0.). Приведем несколько примеров.

«Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России» – это информационная система, размещенная в открытом доступе и обеспечивающая организацию образовательной активности в рамках непрерывного медицинского образования. На портале представлены около 140 тыс. программ повышения квалификации и 7 тыс. интерактивных образовательных модулей; документы Правительства РФ и федеральных органов исполнительной власти в области медицины; справочные материалы, анонсы мероприятий.

«Открытое образование» предлагает ИР открытого доступа по базовым дисциплинам российских вузов. Курсы разработаны в соответствии с требованиями Федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС). В сегменте ООР по «Медицине и медицинской науке» представлено 30 программ и около 130 онлайн-курсов. Особенностью проекта является интернет-платформа Open edX с открытым исходным кодом и возможностью применения российской платформы «Eduardo», позволяющей запускать разные типы тестов, интегрировать виджеты, распространять все улучшения, а также работать как индивидуально, так и в группе.

Уже более двадцати лет научно-информационная система «Интернист» предоставляет удаленный доступ к специальным медицинским знаниям в области терапии внутренних болезней. «Интернист» обеспечивает доступ врачей всех специальностей к экспертному и клиническому опыту отечественных и иностранных специалистов с мировым именем, используя принципы доказательной медицины. Более 8 тыс. страниц информации в открытом доступе, в т. ч. 5 тыс. видеороликов и более 3 тыс. страниц тематических публикаций. Система транслирует авторские программы по циклам, охватывающим приоритетные направления современной медицины. Вещание адаптивное, для участия можно подключиться из любой точки мира. Имеется обратная связь в прямом эфире, записи передач хранятся в архиве. «Медунивер. MedUniver. com» – образовательная платформа по 45 разделам медицины, содержащая отечественные и зарубежные книги, статьи, фотоматериалы, видеоуроки, ссылки на ПО и рекомендуемые программы для работы с файлами. Организован форум, где можно получить консультации опытных врачей, материалы представлены также в соцсетях.

Вторая часть «Навигатора» (<http://lib-os.ru/issledovatelyam/resursy/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-medicinskogo-soobshhestva/zarubezhnye-oor/>) представляет ООР зарубежных образовательных платформ открытого доступа. Среди них – «OER Commons» (Общество ООР) – информационный продукт Института изучения управления знаниями в образовании (США), содержащий более 1,3 тыс. материалов по медицине: портфолио курсов, учебные упражнения, экспертные обзоры сообщества и т. д. ООР классифицированы по уровням образования, предметным областям, типу учебного материала.

«EQUATOR» – платформа, представляющая целевые ИР для обучения в сфере медицины для повышения ценности исследований здоровья человека. «EQUATOR» включает научные академические центры в Оксфорде (Великобритания), Бонде (Австралия), Париже (Франция) и в исследовательском институте больниц Оттавы (Канада). Темы исследований охватывают разработку инструментов для улучшения качества проведения и прозрачности медицинских / биомедицинских исследований, отчетности. Доступны БД руководств и рекомендаций по составлению отчетов, опубликованных с 1996 г.

«University of Nottingham» (Ноттингемский университет) – веб-сервис для интерактивного обучения. Представлен семинарами, где определяется объем проекта и происходит формирование команды. Мультимедийные элементы представлены аудио-, видеоматериалами, текстовыми файлами, изображениями, которые вовлекают учащегося в обучение. Используется система тестов, заданий и оценок; репозиторий содержит более 200 учебных объектов, доступных для использования.

Третья часть «Навигатора» содержит ИР открытого доступа по медицине как российских, так и зарубежных информационных систем (<http://lib-os.ru/issledovatelyam/resursy/obrazovatelnye-resursy/navigator-oor-medicinskogo-soobshhestva/drugie-ir-otkrytogo-dostupa/>). В качестве примера рассмотрим «Dimensions» – это наукометрическая поисково-аналитическая база данных (БД) отечественных и зарубежных публикаций, содержащая сведения о грантах, клинических исследованиях, значительная часть которых находится в открытом доступе, например, медицинского профиля и смежных областей – более 2,5 млн публикаций. Возможно определение и выстраивание связей по тематике исследований с помощью авторских профилей и идентификаторов (ORCID, Researcher ID).

«Яндекс. Патенты» – сервис, оператором которого является Федеральная служба по интеллектуальной собственности России (ФИПС). Предоставляется свободный доступ к сегменту отечественных патентов по медицине и фармации объемом около 200 тыс. документов за период с 1924 года по настоящее время. Поиск возможен по автору, заявителю или патентообладателю, а также по номеру, названию, ключевым словам.

«Endosono.ru» – платформа, представляющая научную информацию по ультразвуковой диагностике, эндоскопии. Видеогалерея представляет информативные диагностические случаи в ультразвуковой диагностике, представленные в доступном видеоформате. Разделы «Клуб врачей УЗИ» и «Коллегам» содержат атласы, программы, редкие зарубежные и отечественные медицинские издания, статьи и лекции по УЗИ и эндоскопии.

«Рубрикатор клинических рекомендаций, РКР» – ресурс Минздрава РФ, содержащий клинические рекомендации, методические руководства, номенклатуры и т. д. Цель создания РКР – обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с любой группой заболеваний с учетом актуальных клинических данных и принципов доказательной медицины.

В «Навигаторе» представлены также сведения о зарубежных ИС, содержащих ресурсы открытого доступа по медицине. Среди них «British Medical Journal, BMJ» (Британский медицинский журнал) – платформа содержит коллекцию научных изданий для медицинских сотрудников, которые недавно начали практиковать, и курсы повышения квалификации по гастроэнтерологии, кардиологии, онкологии, психиатрии, пульмонологии. Материалы курсов разработаны экспертами, состоят из нескольких модулей, содержащих инфографику, видеосопровождение. На 18 языках представлены все типы исследований от протоколов до испытаний фазы I, в том числе отрицательные исследования и рецензии; глубина архива публикаций: с 1840 г. по настоящее время.

«Cochrane Library» (Кокрейновская библиотека) – совокупность БД, охватывающих достоверные, актуальные сведения, необходимые для принятия решений в области медицины. Для характеристики клинических исследований и поиска используется модель PICO, которая обозначает компоненты клинического вопроса: пациент / проблема / вмешательство / сравнение / результат. На 30 языках представлено около 9 тыс. обзоров, 2,5 тыс. протоколов и 2 млн документов по клиническим испытаниям.

«DOAB, Directory of open access books» (Каталог открытого доступа к книгам) – проект, предоставляющий информацию о более 2,8 тыс. рецензируемых книг открытого доступа медицинской тематики известных научных издательств, среди которых Springer, Oxford University Press и др. «Free medical journals Hinari» (Бесплатные журналы медицинской библиотечной ассоциации Хинари) – продукт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с организацией свободного онлайн-доступа к 15 тыс. ведущих журналов и 60 тыс. книг по биомедицине и смежным дисциплинам на шести языках мира.

Третья часть «Навигатора» состоит из ИР, которые находятся в открытом доступе, но не допускают переработки и т. п. Для использования материалов без свободной лицензии необходимо связаться с автором

или правообладателем для получения разрешения на изменение, распространение или другие формы использования.

В перспективе предусмотрена актуализация информации по ресурсам, доработка структуры «Навигатора» для улучшения видимости ИР без усложнения поиска, оказание поддержки пользователям в поиске и использовании ООР по медицине. Этапы методики могут быть адаптированы и дополнены в зависимости от конкретных требований по проекту научно-исследовательской работы.

Выводы

ООР по медицине являются ценным источником информации для широкой аудитории: студентов, среднего медицинского персонала, врачей, ученых, а также для тех, кто интересуется медицинской наукой и стремится непрерывно повышать свой профессиональный уровень. ООР помогают улучшить навыки самостоятельной работы с информацией и расширить кругозор в изучаемой области знаний. Они содержат доступную и достоверную информацию о различных заболеваниях, методах их лечения и профилактике, содействуя более глубокому пониманию проблем здоровья и улучшению качества жизни, помогая не только получать качественное образование, но и способствуя распространению здоровьесберегающих знаний. ООР помогают непрерывно учиться без ограничений по времени, географическому положению и независимо от финансовых возможностей, поэтому важно продолжать повышать доступность ООР для всех представителей медицинского сообщества. Разработанный «Навигатор по ООР по медицинской науке» с метаданными ООР упрощает и ускоряет поиск нужной информации в огромном объеме данных. С помощью этого инструмента достигаются цели по образованию квалифицированных специалистов в сфере медицинской науки в эпоху цифровизации.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о подготовке статьи по плану НИР ГПНТБ СО РАН, проект «Разработка модели функционирования научной библиотеки в информационной экосистеме открытой науки», Государственный номер № 122041100150-3.

Литература / References

1. UNESCO recommendation On Open Educational Resources. 2019. URL: http://portal.unesco.org/en/ev.phpURL_ID=49556&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html (Accessed April 22, 2023).
2. Butcher N. Basic Guide to Open Educational Resources (OER). *The Commonwealth of Learning and UNESCO*. 2011. URL: <http://hdl.handle.net/11599/36> (Accessed April 22, 2023).
3. Atkins DE, Brown JS, Hammond AL. *A review of the open educational resources (OER) movement: Achievements, challenges, and new opportunities*. Mountain View: Creative common, 2007; 164. URL: <http://www.hewlett.org/wp-content/uploads/2016/08/ReviewoftheOERMovement.pdf> (Accessed April 24, 2023).
4. Marin VI, Zawacki-Richter O, Aydin CH, Bedenlier S, Bond M, Bozkurt A, Conrad D, Jung I, Kondakci Y, Prinsloo P, Roberts J, Veletsianos G, Xiao J, Zhang J. Faculty perceptions, awareness and use of open educational resources for teaching and learning in higher education: a cross-comparative analysis. *Research and Practice in Technology Enhanced Learning*. 2022;17(11):1–23. doi: 10.1186/s41039-022-00185-z
5. Мансурова А.С., Гайсина Е.Ф. Формирование компетенций студентов за счет корпоративного взаимодействия с профессорско-преподавательским составом в условиях цифровизации дистанционного образования. *Современные технологии управления*. 2020;3(93):6. [Mansurova AS, Gaisina EF. Formation of students' competencies through corporate interaction with the faculty staff under the conditions of digitalization of distance education. *Sovremennye tehnologii upravleniya*. 2020;3(93):6 (In Russ.)]. URL: <https://sovman.ru/article/9306/> (Accessed April 15, 2023).
6. Southworth E, Gleason SH. COVID 19: a cause for pause in undergraduate medical education and catalyst for innovation. In *Hec Forum*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2021;33(1-2):125–42. doi: 10.1007/s10730-020-09433-5
7. Тарабукина С.М., Афанасьева, Т.Г., Дрёмова Н.Б., Афанасьева Н.И. Особенности подготовки фармацевтических кадров на региональном уровне. *Медико-фармацевтический журнал*. 2021;23(3):46–39. [Tarabukina SM, Afanasyeva TG, Dremova NB, Afanasyeva NI. Features of pharmaceutical personnel training at the regional level. *Medical and Pharmaceutical Journal*. 2021;23(3):39–46 (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-3-39-46
8. Kiliçkaya F, Kic-Drgas J. Issues of context and design in OER (open educational resources). *Educational Technology Research and Development*. 2021;69:401–5. doi: 10.1007/s11423-020-09852-8
9. Diaz Eaton C, Bonner K, Cangialosi K, Dewsbury B, Diamond-Stanic M, Douma J, Wilfong K. Sustainability and justice: challenges and opportunities for an open STEM education. *CBE – Life Sciences Education*. 2022; 21(3):es4. doi: 10.1187/cbe.20-08-0180
10. Menzli LJ, Smirani LK, Boulahia JA, Hadjouni M. Investigation of open educational resources adoption in higher education using Rogers diffusion of innovation theory. *Heliyon*. 2022;8(7):e09885. [https://www.cell.com/heliyon/pdf/S2405-8440\(22\)01173-2.pdf](https://www.cell.com/heliyon/pdf/S2405-8440(22)01173-2.pdf). (Accessed April 15, 2023).
11. Ting DK, Boreskie P, Luckett-Gatopoulos S, Gysel L, Lanktree MB, Chan TM. Quality Appraisal and Assurance Techniques for Free Open Access Medical Education (FOAM) Resources: A Rapid Review. *Semin Nephrol*. 2020;40(3):309–19. doi: 10.1016/j.seminephrol.2020.04.011
12. Bakkum MJ, Richir MC, Papaioannidou P, Likic R, Sanz EJ, Christiaens T, Van Agtmael MA. EurOP2E – the European Open Platform for Prescribing Education, a consensus study among clinical pharmacology and therapeutics teachers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;77(8):1209–18. doi: 10.1007/s00228-021-03101-4
13. Аль-Мадани Ф.М. Влияние качества контента цифровых образовательных ресурсов на академическую успеваемость студентов: обзорное исследование (на примере Северного пограничного университета, Арап). *Образование и наука*. 2020; 22(5):132–49. [Al-Madani FM. The Impact of Quality Content Educational Resources on Students Academic Achievement: Survey Research (on the Example of Northern Border University, Arar). *Obrazovanie i Nauka*. 2020;22(5):132–49 (In Russ.)]. doi: 10.17853/1994-5639-2020-5-132-149
14. Гречихин С.С. Характеристика среды обучения курса практической подготовки для студентов-медиков. *Балтийский гуманитарный журнал*. 2020;9(4(33)):38–40. [Grechikhin SS. Characteristics of the learning environment of the practical training course for medical students. *Baltic Humanitarian Journal*. 2020;9(4(33)):38–40 (In Russ.)]. doi: 10.26140/bgз3-2020-0904-0010

15. Wynter L, Burgess A, Kalman E, Heron J E, Bleasel J. Medical students: what educational resources are they using? *BMC medical education*. 2019;19:1–8. doi: 10.1186/s12909-019-1462-9
16. Тишков Д.С. Экономические тенденции дистанционного непрерывного медицинского образования в сравнении с привычным методом очного формата. *Азимут научных исследований: экономика и управление*. 2021;10.2(35):344–6. [Tishkov DS. Economic trends of distance continuing medical education in comparison with the usual method of full-time format. *Azimuth of Scientific Research: Economics and Administration*. 2021;10.2(35):344–6 (In Russ.)]. doi: 10.26140/anip-2021-1002-0073
17. Сериков В.С. Непрерывное образование врачей-стоматологов как фактор повышения квалификации. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2021;10(1(34)):240–2. [Serikov VS. Continuous education of dentists as a factor of professional development. *Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2021;10(1(34)):240–2 (In Russ.)]. doi: 10.26140/anip-2021-1001-0062
18. Шевченко С.С., Грекова А.И. Опыт дистанционного обучения на кафедре инфекционных болезней у детей. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;(4):100–2. [Shevchenko SS, Grekova AI. The experience of distance learning at the Department of Infectious Diseases in Children. *Smolensk Medical Almanac*. 2020;(4):100–2 (In Russ.)]. doi: 10.37963/SMA.2020.4.100
19. Орлова О., Иванова Г.Е., Крыжановская Е.Б., Кудрявцева Е.Л., Ларина О.Д., Миркина О.В. Дистанционное образование глазами студентов-дефектологов. *Специальное образование*. 2020;(3(59)):158–77. [Orlova O, Ivanova GE, Kryzhanovskaya EB, Kudryavtseva EL, Larina OD, Mirkina OV. Distance education through the eyes of students-defectologists. *Special Education*. 2020;(3(59)):158–77 (In Russ.)]. doi: 10.26170/sp20-03-12
20. Hassall C, Lewis DI. Institutional and technological barriers to the use of open educational resources (OERs) in physiology and medical education. *Advances in physiology education*. 2017;41(1):77–81. doi: 10.1152/advan.00171.2016
21. Evans FM, Krottinger AA, Lilaonitkul M, Khaled HF, Pereira GA, Staffa SJ, Wolbrink TA. Evaluation of Open Access Websites for Anesthesia Education. *Anesthesia & Analgesia*. 2022;135(6):1233–44. doi: 10.1213/ANE.0000000000006183
22. Kelly JM, Perseghin A, Dow AW, Trivedi SP, Rodman A, Berk J. Learning through listening: A scoping review of podcast use in medical education. *Academic Medicine*. 2017;92(7):1079–85. doi: 10.1097/ACM.00000000000004565
23. Погребников А.К., Шестаков В.Н., Якунин Ю.Ю. Влияние использования элементов персональной образовательной среды на успеваемость студентов и их мотивацию к обучению. *Информатика и образование*. 2020;1(1):42–50. [Pogrebnyakov AK, Shestakov VN, Yakunin YY. The influence of the use of elements of a personal educational environment on students' academic performance and their motivation to study. *Informatika i Obrazovanie*. 2020;1(1):42–50 (In Russ.)]. doi: 10.32517/0234-0453-2020-35-1-42-50
24. Hettige S, Dasanayaka E, Ediriweera DS. Student usage of open educational resources and social media at a Sri Lanka Medical School. *BMC medical education*. 2022;22:1–11. doi: 10.1186/s12909-022-03106-2

Blank lined area for notes.

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

