

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2024, № 2

- ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В РАМКАХ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ РАДИО- И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
- ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА КОМПРЕССИОННОЙ МИКРОВИБРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛЛЮЛИТА
- МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
- ПИТУИЦИТОМА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
- ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАПУЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ ЛИЦА И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ
- Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, НЕСПЕЦИФИЦИРОВАННАЯ С КОЖНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЭРИТРОДЕРМИИ
- АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ARG223GLN ГЕНА РЕЦЕПТОРА К ЛЕПТИНУ (LEPR) С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Тихоокеанский медицинский журнал

2024, № 2 (96)

Апрель–июнь 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)

Полевщиков 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 06.06.2024

Дата выхода в свет 20.06.2024.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство "Триада":

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,

170034, Российская Федерация.

Цена свободная

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

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2024

Pacific Medical Journal

2024, No. 2

April–June, 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 June 6, 2024
Publication date June 20, 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.

Price Free

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., Шевченко О.В., Плехова Н.Г., Апанасевич В.И., Медков М.А., Стеблевская Н.И., Транковская Л.В., Лебедев С.В. Инновационные разработки в рамках междисциплинарных исследований: препараты для радио- и фотодинамической терапии 5

Обзоры

Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Арзишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П. Современные тенденции маркировки ложа опухоли для проведения лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы 10

Дубняк Н.С., Дубняк И.Н., Мальцева Е.А., Кулагина Л.М. Кожные симптомы при заболеваниях органов ЖКТ. Клиническая лекция 14

Стрельникова Н.В., Кольцов И.П., Зайцева Е.А., Ковальский Ю.Г., Коваль А.Н., Панасевич А.В., Чиркова М.А. Обзор литературы: современные подходы к неспецифическому лечению и профилактике ладонно-подошвенных бородавок *Verruca plantaris* (шипиц) 21

Оригинальные исследования

Кардашова З.З., Ратникова Н.О., Фомичева А.А., Василенко И.А. Оценка эффективности метода компрессионной микровибрации в лечении целлюлита 28

Трапезникова Е.А., Якубович А.И., Гайдарова Э.Г. Структура коморбидности у пациентов с псориазом по данным дерматологического отделения 33

Ховаева Я.Б., Панькова А.И., Головской Б.В., Воронова Е.И., Моисеенко Н.П., Соснин Д.Ю. Концентрация адипокинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 37

Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа 42

Скурихина Ю.Е., Зайцева Е.А., Сараговец А.А. Молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* 47

Аннаев М.С., Стегний К.В., Гельцер Б.И., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Маслянтsev Е.В., Фисенко В.Г., Двойникова Е.Р., Чернышенко Т.С., Мамедов В.Р., Бекерова Д.Ф., Стародубцева Т.Д. Сравнительная оценка качества визуализации надпочечниковых артерий у экспериментальных животных 51

Мартынова А.В., Ускова С.С. Анализ устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам 55

Карташова О.Л., Пашина О.А., Пашкова Т.М., Гриценко В.А., Попова Л.П. Факторы патогенности и антибиотикорезистентность штаммов *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом 60

Наблюдения из практики

Дзеранова Л.К., Скрундик Н.С., Лапшина А.М., Пигарова Е.А., Кузьмин А.Г., Воротникова С.Ю., Азизян В.Н., Шутова А.С. Клинический случай питуитомы – гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы 65

Editorial

Shumatov V.B., Shevchenko O.V., Plekhova N.G., Apanasevich V.I., Medkov M.A., Steblevskaya N.I., Trankovskaya L.V., Lebedev S.V. Innovative developments in the framework of interdisciplinary research: Drugs for radio- and photodynamic therapy 5

Reviews

Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegny K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P. Current trends in marking the tumor bed for radiation therapy after breast-conserving surgery for breast cancer 10

Dubnyak N.S., Dubnyak I.N., Maltseva E.A., Kulagina L.M. Skin manifestations in diseases of the gastrointestinal tract. A clinical lecture 14

Strelnikova N.V., Koltsov I.P., Zaitseva E.A., Kovalsky Yu.G., Koval A.N., Panasevich A.V., Chirkova M.A. Modern approaches to nonspecific treatment and prevention of *Verruca plantaris* palmo-plantar warts. A review 21

Original Researches

Kardashova Z.Z., Ratnikova N.O., Fomicheva A.A., Vasilenko I.A. Efficacy evaluation of the compression microvibration method in the treatment of cellulite 28

Trapeznikova E.A., Yakubovich A.I., Gaydarova E.G. Comorbidity structure in patients with psoriasis according to dermatology department data 33

Khovaeva Ya.B., Pankova A.I., Golovskoy B.V., Voronova E.I., Moiseenko N.P., Sosnin D.Yu. Concentration of blood adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease 37

Pashkevich A.V., Serebryakova O.V. Association of the Arg223Gln polymorphism of leptin receptor gene (LEPR) with clinical, laboratory, and instrumental data in asthma and diabetes type 2 comorbid patients 42

Skurikhina Yu.E., Zaitseva E.A., Saragovets A.A. Molecular genetic features of *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance 47

Annayev M.S., Stegny K.V., Geltser B.I., Pak O.I., Goncharuk R.A., Seliutin S.M., Maslyantsev E.V., Fisenko V.G., Dvoynikova E.R., Chernyshenko T.S., Mamedov V.R., Bekereva D.F., Starodubtseva T.D. Comparative assessment of the quality of visualization of adrenal arteries in experimental animals 51

Martynova A.V., Uskova S.S. Analysis of antibiotic resistance in *Enterococcus* 55

Kartashova O.L., Pashinina O.A., Pashkova T.M., Gritsenko V.A., Popova L.P. Pathogenicity factors and antibiotic resistance strains of *Enterococcus faecalis* isolated from prostate secretions in males with chronic bacterial prostatitis 60

Practice Observation

Dzeranova L.K., Skrundik N.S., Lapshina A.M., Pigarova E.A., Kuzmin A.G., Vorotnikova S.Yu., Azizyan V.N., Shutova A.S. Pituitary tumor: A clinical case of hormonally inactive pituitary macroadenoma with chiasma compression 65

Немчанинова О.Б., Решетникова Т.Б., Позднякова О.Н.,
Склянова Е.Ю., Махновец Е.Н.
Полиморфизм дерматологических проявлений COVID-19:
опыт пандемии 70

Бильдюк Е.В., Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Гусарова
Е.С., Бердникова Э.Р., Залялеева С.А., Хамедзянова А.И.
Трудности дифференциальной диагностики папулезных
дерматозов лица (клиническое наблюдение) 74

Бабкова М.И., Баталова С.К., Львова А.А.
Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными
проявлениями эритродермии. Клинический случай 79

Панина К.А., Михайловский А.М., Клементьева И.Б.,
Игнатова Т.Н., Тен М.Б., Журавкова О.Б.
БЦЖ-остит у ребенка раннего возраста
(клиническое наблюдение) 83

Князенько П.А., Свислоцкая М.Э., Клочков Н.С., Чернышенко А.В.,
Талько А.В., Невзорова В.А., Шестопалов Е.Ю.
Опыт успешной диагностики и организации первого этапа
лечения болезни Мошковица 87

Марчук М.В., Раповка В.Г., Муляр А.А., Соболевская О.А.
Особенности лечения парапротезной инфекции после
бедренно-подколенного шунтирования аллопротезом 92

Организация здравоохранения

Лопатин С.А., Цуциев С.А.
Гигиеническая диагностика как точный и надежный
инструмент выбора результативных профилактических
мероприятий при сейсмических катастрофах (посвящается
35-летию Спитакского землетрясения) 95

Nemchaninova O.B., Reshetnikova T.B., Pozdnyakova O.N.,
Sklyanova E.Y., Makhnovets E.N.
Polymorphism of COVID-19 dermatological manifestations:
Pandemic experience 70

Bildyuk E.V., Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Gusarova E.S.,
Berdnikova E.R., Zalyaleeva S.A., Khamedzyanova A.I.
Difficulties in the differential diagnosis of the face papular
dermatoses: Clinical case 74

Babkova M.I., Batalova S.K., Lvova A.A.
T-cell lymphoma unspecified with cutaneous manifestations of
erythroderma: A clinical case 79

Panina K.A., Mikhailovsky A.M., Klementyeva I.B., Ignatova T.N.,
Ten M.B., Zhuravkova O.B.
BCG osteitis in a young child (A clinical case) 83

Knyazenko P.A., Svislitskaya M.E., Klochkov N.S.,
Chernyshenko A.V., Talko A.V., Nevzorova V.A., Shestopalov E.Yu.
Experience of successful diagnosis and first-stage treatment of a
patient with Moschcowitz syndrome 87

Marchuk M.V., Rapovka V.G., Mulyar A.A., Sobolevskaya O.A.
Treatment peculiarities of paraprosthetic infection after femoral-
popliteal bypass with allograft prosthesis 92

Public Health Organization

Lopatin S.A., Tsutsiev S.A.
Hygienic diagnostics as an accurate and reliable tool for selecting
effective preventive measures in case of seismic disasters
(dedicated to the 35th anniversary of the Spitak earthquake) 95

УДК 66.091:615.31

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-5-9



Инновационные разработки в рамках междисциплинарных исследований: препараты для радио- и фотодинамической терапии

В.Б. Шуматов¹, О.В. Шевченко¹, Н.Г. Плехова¹, В.И. Апанасевич¹, М.А. Медков²,
Н.И. Стеблевская², Л.В. Транковская¹, С.В. Лебедев¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Институт химии Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия

Широкое применение перспективного метода терапевтического сочетанного воздействия световых волн и чувствительных к ним соединений-фотосенсибилизаторов (ФС) на опухолевые клетки ограничено глубиной проникновения волн инфракрасного диапазона в ткани организма и неидеальностью свойств применяемых в медицинской практике препаратов. Активация ФС электромагнитными волнами позволяет проводить неинвазивное лечение глубоко расположенных опухолей. Причем сочетание традиционной радио- и фотодинамической терапий (ФДТ) потенциально способно снизить токсическое действие на нормальные ткани при сохранении эффективности этих методов. На сегодня механизм действия радиотерапии (РТ), экспериментальные модели, а также протоколы ее проведения остаются малоизученными. В рамках настоящего обзора представлены краткие сведения о развитии метода РТ, а также основные научные достижения в этой области, в том числе являющиеся достижениями совместной работы ученых Тихоокеанского государственного медицинского университета и Института химии Дальневосточного отделения РАН, поддерживаемые программой стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, Хлорин еб, европий, самарий, радиотерапия, фотодинамическая терапия, междисциплинарные исследования

Поступила в редакцию: 22.04.24. Получена после доработки: 29.04.24. Принята к публикации: 31.05.24

Для цитирования: Шуматов В.Б., Шевченко О.В., Плехова Н.Г., Апанасевич В.И., Медков М.А., Стеблевская Н.И., Транковская Л.В., Лебедев С.В. Инновационные разработки в рамках междисциплинарных исследований: препараты для радио- и фотодинамической терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-5-9

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Вячеславовна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3113-3995; тел.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgm.ru

Innovative developments in the framework of interdisciplinary research: Drugs for radio- and photodynamic therapy

V.B. Shumatov¹, O.V. Shevchenko¹, N.G. Plekhova¹, V.I. Apanasevich¹, M.A. Medkov²,
N.I. Steblevskaya², L.V. Trankovskaya¹, S.V. Lebedev¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Institute of Chemistry of FEB RAS, Vladivostok, Russia

Treatment strategies based on the combined action of light waves and photosensitive compounds (PS) on tumor cells are highly promising. However, their widespread application is hindered by the penetration depth of infrared waves into body tissues and the “imperfect” design of drugs used in medical practice. The PS activated by electromagnetic waves can be used for non-invasive treatment of deep-seated tumors. The combination of conventional radiotherapy and photodynamic therapy (PDT) can potentially reduce the toxic effect on normal tissues while maintaining the effectiveness of these methods. The action mechanism of radiophotodynamic therapy (RPDT), as well as the experimental models and protocols for its implementation, remain poorly understood. In this review, we present information on the evolution of the RPDT method and the main scientific achievements in this area. These also include the results obtained by joint efforts of the Pacific State Medical University and the Institute of Chemistry of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, supported by the Priority-2030 strategic academic leadership program.

Keywords: photosensitizer, chlorin E6, europium, samarium, radiotherapy, photodynamic therapy, interdisciplinary research

Received 22 April 2024; Revised 29 April 2024; Accepted 31 May 2024

For citation: Shumatov V.B., Shevchenko O.V., Plekhova N.G., Apanasevich V.I., Medkov M.A., Steblevskaya N.I., Trankovskaya L.V., Lebedev S.V. Innovative developments in the framework of interdisciplinary research: Drugs for radio- and photodynamic therapy. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-5-9

Corresponding author: Olga V. Shevchenko, researcher at the Central Research Laboratory of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-3113-3995; tel.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgm.ru

Впервые технология терапевтического сочетанного воздействия энергии световых волн, чувствительных к ним препаратов и кислорода была продемонстри-

рована Ван Таппенейром и Джесионеком в 1903 году, и авторами был предложен термин «фотодинамическая терапия» (ФДТ) [1]. На настоящий момент

эффективность воздействия этого вида терапии на различные биологические структуры экспериментально подтверждена, а в клинической медицине задокументировано и систематизировано ее применение при онкологических и неонкологических заболеваниях. Так, в дерматологии ФДТ успешно используется от онкологических патологий, таких как базальноклеточный, плоскоклеточный рак, актинические и неонкологические кератозы, бактериальные, грибковые, вирусные, иммунологические или воспалительные инфекции, для лечения хронических ран и, наконец, в косметологии для фотоомоложения [2]. На рисунке представлена схема фотодинамической реакции и биологические эффекты ФДТ.

Механизм эффективности этого типа терапии основан на цитотоксическом действии реактивных форм кислорода, генерируемых в клетках, при переносе энергии и/или электронов от фотовозбужденного сенситизатора (ФС). Нестабильные молекулы, особенно синглетный кислород, супероксидные анионы и гидроксильные радикалы, повреждают ДНК, РНК и мембранные белки, вызывая гибель клеток. Степень эффективности ФДТ при онкологии определяется тремя важными механизмами: во-первых, прямой гибелью опухолевых клеток, во-вторых, повреждением сосудов опухоли и, в-третьих, иммунологическим ответом, связанным со стимуляцией лейкоцитов и высвобождением ими интерлейкинов, факторов роста, компонентов комплемента, белков острой фазы и других иммунорегуляторов [2]. Широкое применение метода обусловлено сочетанием двух нетоксичных компонентов (ФС и свет видимого диапазона) для производства цитотоксического синглетного кислорода [2, 3]. Кроме того, из-за способности сохранять анатомическую и функциональную целостность многих органов, простоты применения, селективности действия и отсутствия лекарственной резистентности ФДТ является минимально инвазивной альтернативой хирургическому вмешательству или радиотерапии. Помимо стимулирующего воздействия на продукцию реактивных молекул кислорода ФДТ обладает

антибактериальной активностью, оказывает влияние путем активации металлопротеиназ на ремоделирование внеклеточного матрикса, стимулируя процесс заживления тканей [1, 3].

Большинство существующих ФС активируются длинами волн в диапазоне 630–690 нм, при которых глубина проникновения света в ткани составляет всего 2–4 мм [4]. Область применения ФДТ в онкологии касается злокачественных поражений мочевого пузыря, кожи, легких, пищевода, шейки матки и др. [4]. Для решения проблемы более глубокого проникновения энергии световых волн в ткани часто используются длинноволновые источники, но серьезным препятствием для этого является перекрытие спектров поглощения и возбуждения ФС с потерей интенсивности действия [1]. Препараты первого поколения эффективны при лечении многих типов рака, однако всех их характеризует высокий уровень (до 20–40%) индуцированной кожной фототоксичности у пациентов, получавших фотофрин. Согласно исследовательским данным, процент ответа новообразования на ФДТ с использованием фотофрина при диаметре опухоли более 10 мм уменьшается с 98 до 43% [5].

Значительные усилия направлены на поиск более селективных к опухолям фотосенсибилизирующих агентов, и большинство ФС второго поколения относятся к циклическим тетрапирролам, в том числе производные порфирина, хлорина, фталоцианина и бактериохлорина. Зачастую эти препараты являются полностью синтетическими и обладают хорошей способностью к активации в клетках продукции синглетного кислорода. Тем не менее они обладают некоторыми недостатками: во-первых, способны вызывать высокий уровень болевых ощущений у пациента во время терапии; во-вторых, при воздействии облучением низкой интенсивности могут активироваться, что приводит к повышенной чувствительности окружающих здоровых тканей [6]. Разработка более совершенных ФС основывается на следующих критериях: химическая чистота с четко обозначенными физико-химическими свойствами; отсутствие темновой токсичности;

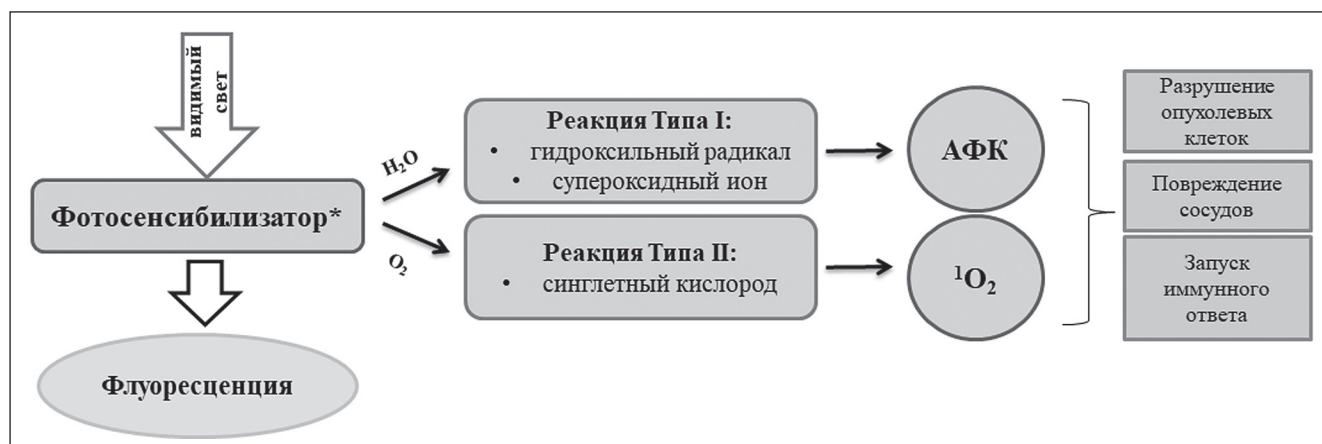


Рис. Схема фотодинамической реакции (подготовлена авторами).

Примечание: * – активированный светом фотосенсибилизатор.

селективность к ткани-мишени; высокий квантовый выход синглетного кислорода; минимальная фоточувствительность окружающих здоровых тканей; коммерческая доступность. Несмотря на то что несколько ФС третьего поколения, одобренных регулирующими органами здравоохранения для клинического применения, успешно применяются для лечения, параметры ни одного из них не являются полностью удовлетворяющими свойствам идеального препарата для ФДТ [6].

Комбинированное действие радио- и фотодинамической терапии

Поскольку онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности, прилагаются значительные усилия для разработки оптимальных комбинированных методов лечения. Несмотря на успешность применения ФДТ в онкологии, ее действие ограничено глубиной проникновения в ткани организма волн инфракрасного диапазона и неидеальностью свойств существующих ФС. Лечение опухолей, недостижимых для энергии светового потока, требует инвазивных эндоскопических или лапароскопических подходов, которые могут быть также ограничены пределами возможностей используемого источника облучения по причине лимитированной проницаемости в ткани. С другой стороны, радиотерапия (РТ) традиционно является одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения рака [7]. Наиболее восприимчивыми к ней являются недифференцированные опухолевые клетки, поскольку обладают низкой способностью восстанавливать сублетальные повреждения ДНК [7]. За последние несколько десятилетий произошли существенные технологические и методологические усовершенствования РТ, а появление нанотехнологий способствовало резкому увеличению количества исследований в этой области. Так, синтезирован наноальбумин, связанный с доксорубицином и паклитакселом, затем инкапсулированный в липосомы, что позволяет ему специфически связываться с рецепторами опухолевых клеток [8, 9]. Эти свойства наноконструкции позволяют значительно снижать дозы облучения опухоли, но РТ по-прежнему ограничена неприемлемой токсичностью для окружающих нормальных тканей.

Известно, что некоторые опухолевые клетки устойчивы к ФДТ, но более чувствительны к ионизирующему излучению и наоборот [10]. Причем механизмы цитотоксического повреждения клеток при лучевой и ФДТ различаются. В первом варианте основной мишенью для гибели опухолевой клетки является разрушение ядерной ДНК, во-втором – ее гибель обусловлена действием молекул реактивного кислорода [11]. Таким образом, механизм действия ФДТ и РТ различен, но активация ФС Х-лучами позволяет проводить неинвазивное лечение глубоко расположенных опухолей, а синергизм между ними повышает эффективность противоопухолевой терапии. С этих позиций особый интерес представляют разработки в области инновационной радиопотодинамической терапии [12].

Предполагается, что потенциальный ущерб, нанесенный при радиотерапии, возможно свести к минимуму путем снижения дозы ионизирующего излучения при сохранении желаемого подавления роста опухоли.

В качестве примера комбинированной радиопотодинамической терапии можно привести применение индоцианинового зеленого (ICG) для лечения рака молочной железы. Комбинация ФС в концентрации 50 μM , облучения рентгеновским излучением в дозе 4 Гр 60 Дж/см² приводила к гибели раковых клеток и снижала процент их жизнеспособности до 3,42% при уменьшении побочных эффектов с должным уровнем повышения эффективности лечения [13]. Аналогичные результаты были получены при использовании митоксантрона в качестве сенситизатора. Подтвержден высокий цитотоксический эффект и дозозависимый ответ на клетках рака молочной железы MCF-7 при комбинации облучения рентгеновским излучением в дозе 4 Гр 10 Дж/см² со снижением жизнеспособности опухолевых клеток до $2,4 \pm 1,15\%$ [13, 14].

Неопластическое заболевание кожи, болезнь Боуэна, рассматривается как ранняя стадия или внутриэпидермальная форма плоскоклеточной карциномы. Традиционные методы лечения этой болезни ограничены, отмечается высокая частота рецидивов и незаживающие язвы, особенно на нижних конечностях. Показатель излечения от этой болезни при местном применении 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) и последующей комбинации ФДТ и РТ составил 80–100%. В данном случае синергетический эффект действия двух типов облучения позволил снизить дозу без негативных кожных эффектов [15]. Использование акридинового оранжевого в качестве ФС с последующим облучением в дозе 5 Гр при саркоме опорно-двигательного аппарата показало их 100% выживаемость до 48 месяцев при частоте рецидивов до 10%. Ни у одного из 5 пациентов, получавших такое лечение, не развился местный рецидив опухоли и не было обнаружено серьезных осложнений, таких, например, как гиперчувствительность кожи к свету [16]. Тем не менее стоит отметить, что успешность проводимой терапии зависит от множества параметров, включая тип патологии, дозу и мощность излучения, а также последовательность и временные промежутки в лечении. Следовательно, это новое малоизученное направление лечения опухолей требует дальнейших исследований: от свойств новосинтезируемых препаратов до клинических испытаний при условии междисциплинарной интеграции ученых.

Инновационные разработки в области радиопотодинамической терапии

Многофункциональные наночастицы определяются их размером от 1 до 1000 нм. ФС может быть инкапсулирован в сферу наночастиц или иммобилизован на их поверхности посредством ковалентных или нековалентных взаимодействий. Преимуществом такого подхода к синтезу субстанций является возможность

создания специфической целевой доставки активного компонента в опухоль [17]. В 2006 году группой ученых во главе с Чен и Чжан была предложена концепция применения люминесцентных наночастиц для доставки порфирина [18]. Под воздействием рентгеновского излучения эти наночастицы испускают свечение, тем самым активируя ФС с последующей эффективной генерацией синглетного кислорода в опухолевых клетках. Использование излучения с высокой энергией (например, рентгеновского) позволяет применять ФС, предназначенные для поверхностно расположенных опухолей, для воздействия на более глубоком уровне. Медно-цистеаминовый комплекс (Cu-Cu) применяется в качестве нового структурированного ФС, активируемого светом видимого диапазона и рентгеновскими лучами в дозах от 1 до 8 Гр. При использовании этой наночастицы Cu-Cu и рентгеновского облучения отмечалось значительное разрушение клеток опухоли молочной железы MCF-7. Полученный комплекс продемонстрировал уникальные свойства: низкая цитотоксичность, простота синтеза и высокая эффективность клеточного поглощения [19].

Несмотря на перспективные результаты исследований эффективности РФДТ, существуют некоторые проблемы при синтезе таких соединений. Например, в качестве ФС зачастую используют порфирины или их производные, обладающие максимальным поглощением при длине волны возбуждения $\lambda = 400$ нм. Наночастицы, содержащие это соединение ФС и легированные лантанидами, часто демонстрируют сильную эмиссию между 450 и 600 нм, что не позволяет эффективно воздействовать на молекулу ФС. Процесс синтеза подобного уровня нанокомпозитов сложен и трудоемок, а эффективность люминесценции сцинтилляционных частиц ослабляется в процессе конъюгации [15]. В рамках решения этой проблемы синтезирована новая гибридная биосовместимая неорганическая наносистема на основе кремния SiC/SiO_x ядро/оболочка, конъюгированная с ФС, производным тетракарбоксифенилпорфирина. Комплекс при облучении рентгеновским излучением мощностью 6 МэВ эффективно оказывает влияние на генерацию синглетного кислорода ¹O₂ клетками с индукцией окислительного стресса при крайне малых дозах (0,4 Гр) [20]. Другая интегрированная наносистема на основе металлосоодержащего ядра стронций/алюминий/европий SrAl₂O₄:Eu²⁺ и мезопористого кремнеземного покрытия с включением ФС мероцианина 540 использовалась для активации последнего с применением рентгеновского облучения. Лечение опухоли с использованием такой наносистемы и низкоэнергетического облучения (при дозе 0,5 Гр) привело к эффективному сокращению ее размера при сохранении нормальных тканей [21].

При совместном сотрудничестве ученых Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета и Института химии ДВО РАН с 2023 года реализуется научно-исследовательский проект

по разработке ФС нового поколения. Синтезированы комплексы на основе природного порфирина Хлорина е6 с включением европия или самария. Состав комплексных соединений подтвержден с привлечением методов сканирующей электронной микроскопии, инфракрасной и люминесцентной спектроскопии. Показано, что люминесценция комплексных соединений Хлорина е6 с Eu³⁺ или Sm³⁺ проявляется в широкой области спектра от 400 до 800 нм. В отсутствие облучения продемонстрирована дозозависимая низкая цитотоксичность в отношении клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха. Показатели жизнеспособных клеток в диапазоне вносимых концентраций от 12,5 до 100 мкг/мл составили от 75,4 ± 3,8 до 96,5 ± 4,8%. Запланированы дальнейшие исследования противоопухолевой эффективности синтезированных систем с использованием различных вариантов облучения (красного света и тормозного ионизирующего излучения) с целью разработки технологии РФДТ при онкологических заболеваниях.

Заключение

Представленный инновационный метод комбинированной фотодинамической терапии в настоящее время находится преимущественно в стадии разработки: от синтеза ФС нового поколения до исследования их эффективности на моделях *in vitro*. Одним из сложнейших вопросов остается подбор доз облучения для активации молекул ФС без их разрушения, а также определение временного интервала между введением таргетного препарата и воздействием излучения. Недостаточно информации о фотоиндуцированной токсичности разрабатываемых препаратов и испытаниях их действия на моделях *in vivo*. Все вышесказанное обуславливает перспективу дальнейших исследований в области радиофотодинамической терапии.

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

Источник финансирования: исследования выполняются в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123112300008-1.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПНГ, АВИ, ММА, СТИ

Сбор и обработка материала – ШОВ

Написание текста – ШОВ, ПНГ

Редактирование – ШВБ, ПНГ, ТЛВ, ЛСВ

Литература / References

1. Moghissi K, Allison RR. A narrative history of photodynamic therapy. *Nanomaterials for Photodynamic Therapy*. Woodhead Publishing. 2023;1–39. doi:10.1016/B978-0-323-85595-2.00010-4
2. Бейманова М.А., Петунина В.В., Шилов Б.В., Белхароева Р.Х. Сравнительный анализ эффективности фотодинамической терапии при инволюционных изменениях кожи в монотерапии и в комбинации с фотосенсибилизирующими сред-

- ствами на основе хлорина Е6. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):126–32. [Beimanova MA, Petunina VV, Shilov BV, Belkharoeva RK. Comparative efficacy analysis of photodynamic therapy for involutinal skin changes in monotherapy and in combination with photosensitizing agents based on chlorin E6. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(6):126–32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klin-derma202120061126
3. Мансурова К.А., Потешкина Д.А., Антонен С.В., Солодко Т.И. Терапия с использованием ускорителей электронов. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2021;3(1):89–93. [Mansurova KA, Poteshkina DA, Antonets SV, Solodko TI. Therapy using electron accelerators. *Aktual'nye Nauchnye Issledovaniya v Sovremennom Mire*. 2021;3(1):89–93 (In Russ.)].
4. Сажнев Д.И., Андреев А.А., Глухов А.А. Фотодинамическая терапия. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(2):141–6. [Sazhnev DI, Andreev AA, Glukhov AA. Photodynamic therapy. *Journal of Experimental and Clinical surgery*. 2019;12(2):141–6 (In Russ.)]. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146
5. Li X, Lovell JE, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):657–74. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
6. Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1332. doi: 10.3390/pharmaceutics13091332
7. Привалов М.П. Радиопротекторы и радиосенсибилизаторы – химические агенты, модулирующие чувствительность клеток к ионизирующему облучению. *Актуальные проблемы биологии и медицинской паразитологии*. 2021;48–52. [Privalov MP. Radioprotectors and radiosensitizers are chemical agents that modulate the sensitivity of cells to ionizing radiation. *Aktual'nye problemy biologii i medicinskoj parazitologii*. 2021;48–52 (In Russ.)].
8. Lowery A, Onishko H, Hallahan DE, Han Z. Tumor-targeted delivery of liposome-encapsulated doxorubicin by use of a peptide that selectively binds to irradiated tumors. *J Control Release*. 2011;150(1):117–24. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.11.006
9. Zhao X, Liu J, Fan J, Chao H, Peng X. Recent progress in photosensitizers for overcoming the challenges of photodynamic therapy: from molecular design to application. *Chem Soc Rev*. 2021;50(6):4185–219. doi: 10.1039/D0CS00173B
10. Кузнецова В.В. Опухолевая резистентность: роль внеклеточного компартмента. *Авиценна*. 2020;56:15–9. [Kuznetsova VV. Tumor resistance: Role of the extracellular compartment. *Avicenna*. 2020; 56:15–9 (In Russ.)].
11. Lv L, Fan B, Ji X, Liu Y, Chen T, Li Y, Chen G. From the clinical perspective of photodynamic therapy and photothermal therapy: structure-activity-practice. *Coordination Chemistry Reviews*. 2024;507:215733. doi: 10.1016/j.ccr.2024.215733
12. Xu J, Gao J, Wei Q. Combination of photodynamic therapy with radiotherapy for cancer treatment. *J Nanomaterials*. 2016;12016. doi: 10.1155/2016/8507924
13. Porcu EP, Salis A, Gavini E, Rassu G, Maestri M, Giunchedi P. Indocyanine green delivery systems for tumour detection and treatments. *Biotechnol Adv*. 2016;34(5):768–89. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.04.001
14. Darwish W, Lafta RA, Shafaa MW, El-Nagdy MS. Mitoxantrone in synergism with gold hexagonal nanoparticles and gamma radiation for effective treatment of MCF7 cells. *Egypt J Chem*. 2022;65(3):647–55. doi: 10.21608/ejchem.2021.86310.4185
15. Antonetti P, Pellegrini C, Caponio C, Bruni M, Dragone L, Mastrangelo M, Fagnoli MC. Photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: a review on efficacy, non-invasive treatment monitoring, tolerability, and cosmetic outcome. *Biomedicines*. 2024;12(4):795. doi: 10.3390/biomedicines12040795
16. Kusuzaki K, Murata H, Matsubara T, Miyazaki S, Okamura A, Seto M, Uchida A. Clinical trial of photodynamic therapy using acridine orange with/without low dose radiation as new limb salvage modality in musculoskeletal sarcomas. *Anticancer Res*. 2005;25(2):1225–35.
17. De Crozals G, Bonnet R, Farre C, Chaix C. Nanoparticles with multiple properties for biomedical applications: A strategic guide. *Nano Today*. 2016;11(4):435–63. doi: 10.1016/j.nantod.2016.07.002
18. Zhang P, Hu C, Ran W, Meng J, Yin Q, Li Y. Recent progress in light-triggered nanotheranostics for cancer treatment. *Theranostics*. 2016;6(7):948. doi: 10.7150/thno.15217
19. Shrestha S, Wu J, Sah B, Vanasse A, Cooper LN, Ma L, Antosh MP. X-ray induced photodynamic therapy with copper-cysteamine nanoparticles in mice tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(34):16823–8. doi: 10.1073/pnas.1900502116
20. Huang Y, Liu J, Liu X, Sun J, Liu X. Synthesis of photoluminescent SiC-SiOx nanowires using coal tar pitch as carbon source. *Ceramics Int*. 2020;46(17):27232–7. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.07.207
21. Delgado T, Afshani J, Hagemann H. Spectroscopic study of a single crystal of SrAl₂O₄:Eu²⁺:Dy³⁺. *J Phys Chem* 2020; 123(14):8607–13. doi: 10.1021/acs.jpcc.8b12568

УДК 618.19-006.6-089-07:615.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13



Современные тенденции маркировки ложа опухоли для проведения лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы

А.А. Пасечник¹, В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов³, О.О. Шичалин³, О.А. Аргишев², К.В. Стегний², В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Для локального контроля после органосохраняющих операций при раке молочной железы неотъемлемым компонентом лечения является лучевая терапия. Для уменьшения повреждения окружающих тканей используются современные режимы интенсивной модулированной лучевой терапии и объемной модулированной дуговой терапии. Эти методики дополняют послеоперационная разметка полости раны рентгеноконтрастными клипсами и планирование по визуализируемому объему послеоперационной серомы. Существующие методы визуализации объема послеоперационной раны недостаточно точны, что диктует необходимость их дальнейшего совершенствования.

Ключевые слова: органосохранное хирургическое лечение, рак молочной железы, предлучевая разметка, лучевая терапия

Поступила в редакцию: 25.01.24. Получена после доработки: 12.02.24, 20.02.24, 26.02.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П. Современные тенденции маркировки ложа опухоли для проведения лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13

Для корреспонденции: Пасечник Андрей Александрович – аспирант института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690033, г. Владивосток, ул. Гамарника, 10, кв. 21); ORCID: 0009-0006-4245-7334; тел.: +7 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Current trends in marking the tumor bed for radiation therapy after breast-conserving surgery for breast cancer

A.A. Pasechnik¹, V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov³, O.O. Shichalin³, O.A. Argishev², K.V. Stegny², V.I. Nevozhay¹, E.P. Kostiv¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia; ³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

For local control after breast-conserving surgery for breast cancer, radiation therapy is an integral component of treatment. To reduce damage to the surrounding tissues, both modern modes of intensive modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT), as well as postoperative marking of the wound cavity with radiopaque clips or planning according to the visualized volume of postoperative seroma, are used. Existing methods for visualizing the volume of a postoperative wound are not sufficiently accurate, which dictates the need for their further improvement.

Keywords: organ-preserving surgical treatment, breast cancer, pre-radiation marking, radiation therapy

Received 25 January 2024; Revised 12, 20, 26 February 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegny K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P. Current trends in marking the tumor bed for radiation therapy after breast-conserving surgery for breast cancer. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13

Corresponding author: Andrey A. Pasechnik, postgraduate student of the Pacific State Medical University, Institute of Surgery (10, apt. 21, Gamarnika st., 690033, Vladivostok, Russia); ORCID: 0009-0006-4245-7334; tel.: +7 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) прочно занимает лидирующее положение среди злокачественных новообразований в женской популяции [1]. В последние десятилетия в связи с выявлением ранних стадий заболевания и пониманием биологии патологического процесса органосохраняющие операции заняли значимую позицию как операции выбора [2].

Современные методики лечения РМЖ позволяют провести органосохраняющие операции, не подвергая пациенток риску психической травмы [3]. Как правило, операции по поводу РМЖ проводятся у женщин зрелого возраста в 4–5-й декаде жизни, когда внешний вид органа уже не соответствует общепринятым критериям эстетики вследствие мастоптоза, гипертрофии

и жировой инволюции железистой ткани. В связи с этим широкое распространение в современном лечении РМЖ получила радикальная резекция с улучшением вида молочных желез. Пациентки, перенесшие данный вид вмешательства, сообщали о более высоком удовлетворении внешним видом органа и качестве сексуальной жизни, чем пациентки после мастэктомии с реконструкцией [4]. Однако при таких операциях производится значительное перемещение тканей железы с последующей деформацией послеоперационной раны. Это создает трудности при планировании лучевой терапии как части комплексного или комбинированного лечения [5].

Проблема органосохраняющих операций заключается в возможности сохранения жизнеспособных опухолевых клеток на границах послеоперационной раны даже при негативных краях [6]. Для полной эрадикации опухолевых клеток предложена адъювантная лучевая терапия с дополнительным облучением ложа опухоли (буст). Большинство местных рецидивов РМЖ происходит проксимальнее исходного места первичного рака, что позволяет осуществлять доставку дополнительной дозы ионизирующего излучения на ткань молочной железы, содержащую исходный первичный рак (так называемая «стимуляция») [7].

Современным методом, обеспечивающим локальный контроль опухолевого роста, является использование протоколов интенсивной модулированной лучевой терапии (ИМЛТ) и объемной модулированной дуговой терапии (ОМДТ) [8]. В ИМЛТ используется компьютерное управление интенсивностью лучевого пучка для точного облучения опухоли, минимизируя при этом повреждение окружающих здоровых тканей [9, 10].

Гибридная ИМЛТ (Г-ИМЛТ) представляет собой вариант интенсивной модулированной лучевой терапии, который комбинирует различные техники лучевой терапии для оптимизации облучения опухоли и минимизации повреждения окружающих здоровых тканей [11, 12].

К варианту современных методик лучевой терапии относится также режим гибридной объемной модулированной дуговой терапии (Г-ОМДТ), которая комбинирует технику объемной модуляции интенсивности с другими методами для оптимизации облучения опухоли и снижения воздействия на здоровые ткани. Результаты подтвердили, что Г-ИМЛТ может обеспечить лучшее целевое качество и сохранение органов риска для лучевой терапии ранней стадии РМЖ [13].

Хотя положительный эффект послеоперационной лучевой терапии РМЖ хорошо документирован, это лечение может быть связано с рядом осложнений, влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов. К числу серьезных долгосрочных последствий облучения относятся поражение сердца и легких, лимфедема, плечевая плексопатия, нарушение подвижности плеч и вторичные злокачественные новообразования. Риск этих осложнений особенно высок при конвекциональной терапии [14, 15, 16].

Чтобы избежать или уменьшить число осложнений лучевой терапии РМЖ, предлагаются методики для более точного определения локализации буста с помощью рентгеноконтрастных клипс [17, 18, 19]. Роль хирургических клипс как маркеров полости ложа опухоли для повышения направленности лучевой терапии после онкопластической хирургии недостаточно изучена. Остается также открытым вопрос об оптимальном количестве хирургических клипс и возможности их размещения для редукции очертаний полостей ложа опухоли. Так, M. Riina и соавт. [20] предлагают устанавливать до четырех клипс по краям ложа опухоли. Другие авторы указывают, что использование пяти клипс дает более точный результат с вариантом маркировки четыре по краям и одна в центре ложа опухоли [21]. Однако эта методика, основанная на точном определении границ ложа опухоли, после онкопластических операций на молочной железе с помощью клипирования ставится под сомнение [22, 23]. Считается, что методика основана на сложном перемещении и деформации ткани молочной железы с вовлечением ложа опухоли и хирургические клипсы сами по себе не являются надежными рентгенологическими заменителями локализации ложа опухоли [24, 25].

Вместе с планированием лучевой терапии «по клипсам» имеются работы, где планирование производится по послеоперационной сероме, однако этот метод также не дает достаточной точности. Особенно большой разброс верификации объема ложа опухоли получен у пациентов с избыточной массой тела [24, 26]. К тому же при лечении РМЖ объем серомы значительно меняется и может исчезнуть ранее допустимых для лучевой терапии сроков.

Совершенно новый подход демонстрирует работа M. Cross и соавт. [27]. Авторы использовали для более точного определения ложа опухоли трехмерный биоабсорбируемый маркер. Последний дает возможность применять более щадящие и эффективные схемы лучевой терапии по сравнению с традиционными и получить минимум осложнений. Этот метод заслуживает пристального анализа, так как благодаря ему можно на компьютерной томограмме получить объемное изображение полости послеоперационной раны.

За последние годы резко возросло использование гистоскопических клипс, обнаруживаемых сонографически, особенно у пациентов, которые проходят неoadъювантную химиотерапию. M. Carmon и соавт. [28] исследовали 124 образца рака молочной железы, в которых было задокументировано применение данных маркеров, и проанализировали внешний вид места клипсы в этих тканях. В большинстве образцов участок клипирования имел специфический вид псевдокисты, выстланной слоями эпителиоидных гистиоцитов, иногда с псевдопапиллярными образованиями и минимальным фиброзом.

Ряд авторов, проведя анализ планов лучевой терапии, предлагают проводить разметку полей облучения, объединяя в единое целое клинический

послеоперационный рубец и маркировку дна ложа опухоли металлическими клипсами [29, 30]. Этот подход повышает эффективность лучевой терапии при минимизации осложнений со стороны здоровых тканей [31].

В связи с развитием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) возникает вопрос о применении их в предлучевой разметке и маркировке объема и ложа опухоли. Сравнительное исследование этих показателей показывает, что использование КТ в сочетании с клипированием стенок раны гораздо эффективней МРТ [32, 33]. Таким образом, для корректного локального контроля за болезнью и уменьшения осложнений со стороны критических органов наметились два взаимодополняющих пути использования современных методов лучевой терапии: различные варианты ИМЛТ и ОМДТ, основывающиеся на прецизионном планировании, и с другой стороны, методы точного определения ложа опухоли после органосохраняющей операции. Для определения целевого объема обычно используются хирургически установленные в стенках послеоперационной раны клипсы или сформировавшуюся послеоперационную серому. Эти методы дают высокую степень неопределенности и изменчивости, что, в свою очередь, приводит к неточности лучевой терапии и повреждению рядом лежащих органов. Это обстоятельство является существенным стимулом для совершенствования методов интраоперационной разметки при планировании дальнейшей лучевой терапии.

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 исследования – АВИ

Сбор материала – ПАА, ШОО

Анализ данных – ПЕК, КЕП, АОА

Редактирование статьи – НВИ, СКВ

Литература / References

- Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033
- Schrodi S, Braisch U, Schenkirsch G, Maisel T, Petsch S, Hölzel D, Klinkhammer-Schalke M, Mäder U, Schuller L, Heywang-Köbrunner SH, Meyer M, Engel J. Veränderungen der therapie des mammarkarzinoms in Bayern seit einföhrung des mammografie-screenings. Eine analyse bayerischer krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. [Changes in therapy for breast cancer patients as a result of mammography screening. An analysis of Bavarian cancer registry data from 2000 to 2008]. *Gesundheitswesen*. 2013;75(10):632–42. doi: 10.1055/s-0032-1331732
- van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, Poortmans P, Strobbe LJA, Siesling S. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158–70. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5
- Casaubon JT, Kuehn RB, Pesek SE, Raker CA, Edmonson DA, Stuckey A, Gass JS. Breast-specific sensuality and appearance satisfaction: comparison of breast-conserving surgery and nipple-sparing Mastectomy. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):990–8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.02.048
- Ding Y, Li J, Wang W, Wang S, Wang J, Ma Z. [Comparison of the volume and localization of internal gross target volume and planning target volume delineated by clips and seroma based on 4D-CT scan for external-beam partial breast irradiation after breast conserving surgery]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014;36(10):766–70 [Chinese].
- Meattini I, Lambertini M, Desideri I, De Caluwé A, Kaidar-Person O, Livi L. Radiation therapy for young women with early breast cancer: Current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:143–53. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.014
- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):532–45. doi: 10.1080/02841860310014444
- Balaji K, Subramanian B, Yadav P, Anu Radha C, Ramasubramanian V. Radiation therapy for breast cancer: Literature review. *Med Dosim*. 2016;41(3):253–7. doi: 10.1016/j.meddos.2016.06.005
- Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalessi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4175–83. doi: 10.1200/JCO.20.00650
- White JR, Meyer JL. Intensity-modulated radiotherapy for breast cancer: advances in whole and partial breast treatment. *Front Radiat Ther Oncol*. 2011;43:292–314. doi: 10.1159/000322461
- Karaca S. The use of Hybrid Techniques in Whole-Breast Radiotherapy: A Systematic Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221143937. doi: 10.1177/15330338221143937
- Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ. Hybrid IMRT plans-concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):922–32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.10.033
- Bi S, Zhu R, Dai Z. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost radiotherapy for early stage right side breast cancer between three techniques: IMRT, hybrid IMRT and hybrid VMAT. *Radiat Oncol*. 2022;17(1):60. doi: 10.1186/s13014-022-02009-2
- Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):229–35. doi: 10.1016/j.clon.2005.11.004
- Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Ogita M, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Interstitial lung disorders following postoperative radiotherapy with concurrent or sequential hormonal therapy for breast cancer: a nationwide database study in Japan. *Breast Cancer*. 2022;29(4):688–97. doi: 10.1007/s12282-022-01346-0
- Quintero-Martinez JA, Cordova-Madera SN, Villarraga HR. Radiation-induced heart disease. *J Clin Med*. 2021;11(1):146. doi: 10.3390/jcm11010146
- La Rocca E, Lici V, Giandini T, Bonfantini F, Frasca S, Dispinziri M, Gennaro M, S DC, Di Cosimo S, Lozza L, Pignoli E, Valdagni R, De Santis MC. Interobserver variability (between radiation oncologist and radiation therapist) in tumor bed contouring after breast-conserving surgery. *Tumori*. 2019;105(3):210–5. doi: 10.1177/0300891619839288
- Furet E, Peurien D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyat F, Fourquet A, Rouzier R, Kirova YM. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):830–4. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.009

19. Hunter MA, McFall TA, Hehr KA. Breast-conserving surgery for primary breast cancer: necessity for surgical clips to define the tumor bed for radiation planning. *Radiology*. 1996;200:281–2.
20. Riina MD, Rashad R, Cohen S, Brownlee Z, Sioshansi S, Hepel J, Chatterjee A, Huber KE. The effectiveness of intraoperative clip placement in improving radiation therapy boost targeting after oncoplastic surgery. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(5):e348–e356. doi: 10.1016/j.prro.2019.12.005
21. Wang W, Li J, Xing J, Xu M, Shao Q, Fan T, Guo B, Liu S. Analysis of the variability among radiation oncologists in delineation of the postsurgical tumor bed based on 4D-CT. *Oncotarget*. 2016;7(43):70516–23. doi: 10.18632/oncotarget.12044
22. Aldosary G, Caudrelier JM, Arnaout A, Chang L, Tse T, Footitt C, Song J, Belec J, Vandervoort E. Can we rely on surgical clips placed during oncoplastic breast surgery to accurately delineate the tumor bed for targeted breast radiotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):343–52. doi: 10.1007/s10549-020-06086-3
23. Corrao G, Rojas DP, Ciardo D, Fanetti G, Dicuonzo S, Mantovani M, Gerardi MA, Dell'Acqua V, Morra A, Fodor C, Galimberti VE, Veronesi P, Cattani F, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA, Leonardi MC. Intra- and inter-observer variability in breast tumor bed contouring and the controversial role of surgical clips. *Med Oncol*. 2019;36(6):51. doi: 10.1007/s12032-019-1273-1
24. Sharma R, Spierer M, Mutyala S, Thawani N, Cohen HW, Hong L, Garg MK, Kalnicki S. Change in seroma volume during whole-breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):89–93. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.037
25. Sung S, Lee JH, Lee JH, Kim SH, Kwak YK, Lee SW, Jeon YW, Suh YJ. Displacement of surgical clips during postoperative radiotherapy in breast cancer patients who received breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2016;19:417–22.
26. Guo B, Li J, Wang W, Li F, Guo Y, Li Y, Liu T. Dosimetric impact of tumor bed delineation variability based on 4DCT scan for external-beam partial breast irradiation. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21579–85.
27. Cross MJ, Lebovic GS, Ross J, Jones S, Smith A, Harms S. Impact of a Novel Bioabsorbable Implant on Radiation Treatment Planning for Breast Cancer. *World J Surg*. 2017;41(2):464–71. doi: 10.1007/s00268-016-3711-y
28. Carmon M, Zilber S, Gekhtman D, Olsha O, Hadar T, Golomb E. Hygroscopic sonographically detectable clips form characteristic breast and lymph node pseudocysts. *Mod Pathol*. 2018;31(1):62–7. doi: 10.1038/modpathol.2017.96
29. Lee R, Chung E, Lee J, Suh H. Evaluation of electron boost fields based on surgical clips and operative scars in definitive breast irradiation. *J Korean Soc TherRadiol Oncol*. 2005;23:236–42.
30. Bedwinek J. Breast conserving surgery and irradiation: the importance of demarcating the excision cavity with surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:675–9.
31. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE, Saidan Z, Lynn J, Stewart JS. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:579–84.
32. Kirby AM, Yarnold JR, Evans PM, Morgan VA, Schmidt MA, Scurr ED, desouza NM. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1276–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.028
33. Goldberg H, Prosnitz RG, Olson JA, Marks LB. Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:209–13.

УДК 616.5-02:616.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-14-20



Кожные симптомы при заболеваниях органов ЖКТ. Клиническая лекция

Н.С. Дубняк¹, И.Н. Дубняк², Е.А. Мальцева³, Л.М. Кулагина¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Владивостокская клиническая больница №2, Владивосток, Россия³ Берингер Ингельхайм, Москва, Россия

В патогенезе большинства кожных заболеваний значительная роль принадлежит патологическим процессам, которые происходят во внутренних органах и системах. Кожа представляет собой сложный орган, тесным образом связанный с остальными органами и системами. Механизмы этой взаимосвязи могут быть различны, а в ряде случаев остаются до конца непознанными. Со времени становления дерматовенерологии такие взаимосвязи описывались как висцеро-кутаные связи. Осмотр кожных покровов помогает диагностировать различные соматические заболевания, в т. ч. заболевания органов пищеварения. В зависимости от заболевания желудка или кишечника изменения на коже могут развиваться быстро или длительно, редко могут иметь характерные признаки. Тем не менее по определенным изменениям кожных покровов можно предполагать о несостоятельности в том или другом отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ключевые слова: диагностика кожных болезней, патология органов пищеварения

Поступила в редакцию: 05.05.24. Получена после доработки: 13.05.24, 15.05.24, 26.05.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Дубняк Н.С., Дубняк И.Н., Мальцева Е.А., Кулагина Л.М. Кожные симптомы при заболеваниях органов ЖКТ. Клиническая лекция. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:14–20. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-14-20

Для корреспонденции: Дубняк Наталья Степановна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, дерматовенерологии и косметологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2); ORCID: 0009-0003-0746-0173; тел.: +7 (914) 705-40-17; e-mail: tanya_d82@mail.ru

Skin manifestations in diseases of the gastrointestinal tract. A clinical lecture

N.S. Dubnyak¹, I.N. Dubnyak², E.A. Maltseva³, L.M. Kulagina¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² The Vladivostok Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia;³ Boehringer Ingelheim, Moscow, Russia

The skin is a complex organ closely related to the other organs and systems. These relationships, which are referred to as viscerocutaneous in dermatovenereology, can have various mechanisms, in some cases not fully recognized. In this regard, a significant role in the pathogenesis of most skin diseases belongs to pathological processes that occur in internal organs and systems. Physical examination of the skin helps diagnose different somatic diseases, including diseases of the digestive organs. Depending on the gastric or intestinal disease, the skin changes can manifest themselves quickly or durably, though rarely having any characteristic signs. Nevertheless, certain changes affecting the skin can indicate a failure in one or the other part of the gastrointestinal (GI) tract.

Keywords: diagnosis of skin diseases, pathology of digestive organs

Received 5 May 2024; Revised 13, 15, 26 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Dubnyak N.S., Dubnyak I.N., Maltseva E.A., Kulagina L.M. Skin manifestations in diseases of the gastrointestinal tract. A clinical lecture. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:14–20. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-14-20

Corresponding author: Natalia S. Dubnyak, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 692002); ORCID: 0009-0003-0746-0173; tel.: +7 (914) 705-40-17; e-mail: tanya_d82@mail.ru

Кожа представляет собой сложный орган, тесным образом связанный с остальными органами и системами. В патогенезе большинства кожных заболеваний значительная роль принадлежит патологическим процессам, которые происходят во внутренних органах и системах. Большое значение имеют метаболические нарушения, изменения гормонального и иммунного гомеостаза [1, 2, 3], отражающиеся на состоянии кожных покровов. Осмотр кожных покровов помогает диагностировать различные соматические заболевания, в т. ч. заболевания органов пищеварения.

Многочисленные наблюдения и исследования показали многообразные связи болезней органов пищеварения

и патологии кожи. Показано, что в обоих случаях есть несколько общих физиологических функций, прежде всего пограничная и барьерная.

Пищеварительная система представляет собой место взаимодействия организма человека с окружающей средой, а пища является важнейшим из ее компонентов. Полость пищеварительного тракта сообщается с обоих концов с окружающим миром [3, 4].

Общность происхождения, строения и выполняемых функций приводит к частому развитию у одного пациента кожных проявлений при болезнях органов пищеварения. По статистике, отмечен высокий удельный вес поражений пищеварительной системы в структуре онкологической

заболеваемости, что проявляется развитием на коже паранеопластических синдромов [1, 2, 3].

Поражения кожи при заболеваниях органов пищеварения возможны в следующих вариантах: заболевания пищеварительного тракта являются причиной кожной болезни, поражения кожных покровов и пищеварительного тракта имеют общую этиологию и представляют собой разные проявления одного процесса [5, 6]. Больные, страдающие заболеванием желудочно-кишечного тракта, часто отмечают нарушение аппетита, извращение вкуса, отрыжку. Часто беспокоят боли в подложечной области, в той или другой области живота, тошноту, рвоту (диспепсические жалобы). При этом больной может просто отмахиваться от своих ощущений, успокаивая себя бытующим мнением, что нет человека, у которого был бы здоров желудок. В работе с дерматологическими пациентами приходится встречаться именно с этой категорией людей. В зависимости от заболевания желудка или кишечника изменения на коже могут развиваться быстро или длительно, редко могут иметь характерные признаки. Тем не менее, по определенным изменениям кожных покровов можно предполагать о несостоятельности в каком-либо отделе желудочно-кишечного тракта [7, 8].

Целью клинической лекции является анализ научных работ по вопросам дерматологической симптоматики заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

В лекции поочередно рассмотрены особенности изменения кожи при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

При заболеваниях гастродуоденального тракта (хронический гастрит и дуоденит, язвенная болезнь) характерных кожных изменений, как правило, нет. Однако при обострении данных заболеваний указывается на умеренное похудение за счет отказа от приема пищи из-за боязни спровоцировать болевой синдром. Часто отмечается гипергидроз кожных покровов, особенно в зоне гиперестезии – гиперальгезии Захарьина – Геда. Бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек может указывать на осложнение язвенной болезни кровотечением и развитием постгеморрагической анемии. Выявленные характерные по локализации послеоперационные рубцы на передней брюшной стенке – на хирургическое вмешательство по поводу язвенной болезни и ее осложнений (перфорация, пенетрация в соседние органы и др.) [4, 6, 8].

При заболеваниях желудка по типу хронического гастрита процесс воспаления может долго компенсироваться за счет работы печени, поджелудочной железы и на ранних стадиях практически не проявляться. По мере прогрессирования болезни на коже могут появляться изменения, связанные с уменьшением необходимых микро- и макронутриентов [1, 2]. Клинически это может проявиться уменьшением массы тела, сухостью кожных покровов, ломкостью ногтей, выпадением волос, бледностью кожных покровов с легким зеленоватым оттенком при развитии анемии в результате дефицита железа [4, 9]. При пернициозной анемии у пациентов кожа бледная с легким лимонным оттенком, легкая желтушность склер, лицо одутловатое, стопы и голени отечны,

в области грудины при поколачивании определяется болезненность. Края и кончик языка ярко-красного цвета на ранних этапах развития заболевания, затем язык становится гладким, «лакированным». Данные симптомы могут развиваться при атрофических гастритах [8, 9, 10].

Изменения кожи при аллергическом гастрите возникают в результате реакции желудка на различные аллергены (медикаментозные, пищевые). Процесс возникает через несколько минут или часов после попадания в организм аллергена. У пациента появляются беспокойство, головокружение, рвота, приступообразная боль в верхней части живота, головная боль по типу мигрени. На коже развивается уртикарная сыпь [6, 8]. У пациентов может снижаться артериальное давление, повышаться температура, в крови увеличивается уровень глобулинов, снижается уровень сахара крови. Проведенная во время приступа гастроскопия обнаруживает отечное набухание слизистой желудка, ее гиперемия, иногда геморрагии [4, 10].

Особого внимания заслуживает полипозный гастрит, который может быть одним из проявлений при синдроме Пейтца – Йегерса – Турена (наследственный семейный полипоз ЖКТ, сочетающийся с очаговым меланозом кожи, красной каймы губ и слизистых оболочек). Меланоз кожи и слизистых оболочек проявляется различной величины темными веснушками [3, 8], реже пятнами цвета кофе с молоком на лице, губах, слизистой полости рта и других участках тела. Полипоз желудка и кишечника при этом синдроме развивается в возрасте от 5 до 30 лет. В первые годы жизни течение полипоза бессимптомное. Но по мере взросления начинают развиваться диспепсические расстройства, схваткообразные боли в животе, желудочно-кишечные кровотечения, инвагинация кишечника или обтурационная непроходимость. Возможна малигнизация полипов [8].

Изменения кожи при раке желудка также могут указывать на серьезную патологию. Рак желудка является частой формой злокачественных образований у человека. Существенная роль в развитии рака желудка принадлежит предопухолевым заболеваниям. Раку предшествуют нарушения обмена веществ, функциональные нарушения различных систем, нейротрофические расстройства желудка. В последние годы рассматривается роль *Helicobacter pylori*. Предопухолевыми и потенциально опасными в отношении развития рака желудка являются такие заболевания, как хронический атрофический гастрит, пернициозная анемия, полипы желудка, язвенная болезнь желудка [3, 8].

В начальной стадии рака клинические проявления могут отсутствовать. Позже присоединяется разнообразная симптоматика в виде диспепсических симптомов, болевого синдрома, который не всегда обязателен. Почти в половине случаев может быть лихорадка. У больных развивается беспричинная слабость, понижение работоспособности, немотивированное стойкое понижение аппетита, явления желудочного дискомфорта, похудание.

В некоторых случаях ранним симптомом рака желудка может быть депрессия, потеря интереса к окружающему, апатия. Кожа становится бледной, на последующих

этапах – восковой или желтовато-землистой. Иногда ранним проявлением рака желудка может быть пастозность голеней, стоп, лица, признаки желудочного кровотечения (рвота «кофейной гущей»), положительная реакция Грегерсена [6]. Лабораторно: увеличенное СОЭ, гипохромная анемия, гипо- и диспротениемия, повышение уровня γ -глобулинов.

Изменения кожи при заболеваниях кишечника

Острый энтерит. При острых энтеритах кожные покровы бледные с зеленоватым оттенком, холодные, покрытые липким потом. Язык сухой с грязно-серым налетом. В случае прогрессирования процесса кожа становится сухой, морщинистой, черты лица заостряются, глаза вваливаются. Дополнительные симптомы развиваются в зависимости от этиологического фактора. Сальмонеллезные энтериты сопровождаются катаральными явлениями в верхних дыхательных путях, увеличением печени, селезенки, желтушностью кожных покровов [3, 9, 11].

Брюшной тиф протекает с набуханием и покраснением миндалин, розеолезными высыпаниями на коже.

Пищевые токсикоинфекции могут сопровождаться одновременным развитием симптомов поражения кишечника и герпетических высыпаний [6, 8, 10].

Аллергический энтерит сопровождается развитием крапивницы, отека Квинке.

Хронический энтерит. В основе хронического энтерита лежат воспалительные и дистрофические изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника. Важная роль в генезе хронических энтеритов принадлежит дисбактериозу и кандидамикозу. Симптомы поражения кожи будут зависеть главным образом от наличия ферментопатий и нарушения всасывания белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов. У больных энтеритами может развиваться снижение двигательной активности кишечника, в том числе в сочетании с дисбактериозами, что приводит к накоплению продуктов брожения и гниения, обеднению организма витаминами [4, 9, 12].

Кожа у больных энтеритами бледная, сухая, с пониженным тургором, шелушится. Волосы ломкие, утрачивают блеск, выпадают, редеют. Ногти тускнеют, теряют нормальную исчерченность, крошатся [3, 4].

Из-за дефицита солей кальция могут развиваться остеопороз, боли в костях, суставах, мышцах. Дефицит в организме витамина B_2 проявляется ангулярным стоматитом, хейлитом, дерматитом крыльев носа, носогубных складок, ушей. Дефицит витамина B_1 приводит к развитию парестезий, похолоданию конечностей, слабости в ногах. Дефицит витаминов С и Р проявляется кровоточивостью десен, появлением геморрагий на коже. Обеднение организма никотиновой кислотой проявляется пигментацией открытых участков кожи (лицо, шея, кисти рук), развитием глоссита с расстройством вкусовых ощущений и пощипыванием языка, гиперемией языка (малиновый язык), сглаживанием сосочков языка. По краям языка могут быть эрозии, трещины.

На почве гипопротеинемии возможно развитие отеков на ногах. При затяжном течении хронического энтерита могут появиться признаки гипофункций эндокринных желез [7, 8, 12].

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Данные заболевания связаны с такими кожными патологиями, как пиодермия гангренозная, эритема узловатая (вторичная), эритема многоформная, некротическая мигрирующая эритема, ногти Гиппократ, пальцы Гиппократ, ладонная эритема [3, 12].

Пальцы Гиппократ, или симптом «барабанных палочек», характеризуются утолщением дистальной части пальца таким образом, что палец становится похож на барабанную палочку.

Болезнь Крона сопровождается поражением слизистой оболочки полости рта по типу «буллезной мостовой», узлами на коже гранулематозного строения, ангулярным хейлитом и часто изменениями на коже, формирующимися из-за недостаточности питательных веществ, особенно цинка и никотиновой кислоты. Болезнь Крона часто сопровождается развитием кандидоза слизистых. При неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника изменения кожи могут быть дефицитно-метаболического характера на почве недостаточности витаминов, микроэлементов и других питательных веществ [3].

Язвенный колит также сопровождается рецидивирующими афтами полости рта (афтозный стоматит).

Синдром диффузного полипоза кишечника. При синдроме диффузного полипоза кишечника кожные симптомы присутствуют почти у всех больных. Наиболее частыми морфологическими элементами при полипозе кишечника является папулезная сыпь. Это лихеноидные папулы разных оттенков до 4 мм в диаметре, которые могут появляться на ушах и вокруг них, на боковой поверхности шеи и на лице, вокруг глаз, рта и крыльев носа. Гистологически выявляется неспецифическая пролиферация волосяных фолликулов [5, 7, 11].

У некоторых больных развивается акральная бородавчатый гиперкератоз, локализующийся на разгибательных поверхностях конечностей, ладонях и ступнях. Возможны изменения кожи с развитием липом, гемангиом, ксантом, витилиго, пигментных пятен цвета «кофе с молоком» [7, 8, 10].

Проявления на коже при синдроме мальабсорбции. Мальабсорбция макро- и микронутриентов с развитием их дефицита в организме при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта также находит свое отражение на состоянии кожи.

При поражении кожи у больных с синдромом нарушенного всасывания выделяют специфические и неспецифические симптомы. К неспецифическим симптомам относятся ихтиоз, изменения ногтей и волос, сыпи (экзематозные и псориазiformные). Специфические симптомы проявления мальабсорбции включает энтеропатический акродерматит, гиповитаминозы, снижение уровня железа и фолиевой кислоты [5, 6, 12]. Чаще всего они проявляются изменениями кожи при нарушенном кишечном всасывании конкретного нутриента,

что обусловлено мальабсорбцией цинка, меди, железа, витаминов А и РР. В ту же категорию можно отнести и развитие геморрагий как проявление гемокоагулопатии при нарушении всасывания витамина К. Дефицит того или иного нутриента часто связан с врожденным дефектом соответствующей транспортной системы кишечника, в то время как комбинированные нарушения кишечного всасывания чаще наблюдаются при генерализованном поражении кишечника (врожденного или приобретенного характера), например при целиакии или синдроме короткой тонкой кишки [5, 9, 12].

Синдромы нарушенного всасывания цинка и меди. Ярким клиническим проявлением со стороны кожи является нарушение кишечного всасывания цинка. В целом причинами дефицита цинка в организме могут быть его недостаток в питании (например, при нерациональном искусственном вскармливании), различных заболеваниях кишечника, особенно сопровождающихся диареей. Описан врожденный дефект кишечного всасывания цинка (энтеропатический акродерматит).

Всасывание цинка в кишечнике тесным образом связано с характером моторики и легко развивается в случае диареи любого происхождения. Так, показано, что диарея у детей младше 1 года длительностью более 10 дней всегда сопровождается развитием дефицита цинка [12], а у детей более старшего возраста к данному состоянию может привести диарея длительностью более 14 дней [4]. При этом ускоренная кишечная моторика способствует потере цинка, поступающего в просвет кишечника с секретами пищеварительных желез. В свою очередь, дефицит цинка приводит к нарушению функции энтероцитов, а это усугубляет его мальабсорбцию. Снижение иммунных функций на фоне дефицита цинка благоприятствует течению инфекционного процесса и также усугубляет диарею [9, 10]. Дефицит цинка и нарушение функции энтероцитов способствуют мальабсорбции других нутриентов, в частности натрия и воды [11]. Развившийся дефицит цинка приводит к снижению аппетита и тем самым способствует уменьшению потребления пищи [5].

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта) характеризуется врожденным нарушением транспорта цинка через апикальную мембрану энтероцита. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется характерным кожным синдромом (поражение кожи в виде везикуло-буллезных высыпаний на дистальных участках конечностей и вокруг естественных отверстий), диареей и алопецией. Заболевание активно проявляется после прекращения грудного вскармливания, т. к. женское молоко является важным источником цинка для ребенка в этот период жизни. На фоне искусственного вскармливания постепенно развиваются указанные симптомы заболевания, включая задержку психомоторного развития, а также снижение резистентности к инфекционным заболеваниям. Похожее на энтеропатический акродерматит состояние может развиваться и вторично при тяжелой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, в первую очередь при целиакии. В обоих случаях для ликвидации

дефицита цинка требуется назначение содержащих его препаратов [5, 6, 11].

Помимо дефекта всасывания цинка может наблюдаться нарушение клеточного транспорта меди в кишечнике с нарушением ее всасывания. Данное состояние вошло в медицинскую литературу как болезнь Менкеса. При таком дефекте всасывания меди наблюдается нарушения в работе нервной системы, диффузные гипопигментации кожи, а также признаки дисплазии соединительной ткани в виде выраженной растяжимости кожи, высокой подвижности в суставах [6, 8]. Заболевание проявляется в периоде новорожденности. При данном состоянии формируется гипотермия, гипербилирубинемия, замедление физического развития. У больных могут развиваться признаки себорейного дерматита, аномалии роста волос в виде поредения и закручивания волос. Возможно развитие субдуральных кровоизлияний, тромботической болезни. В некоторых случаях развиваются дивертикулы мочевыводящей системы, предрасполагающие к инфекциям мочевого тракта. Нередко наблюдаются патологические переломы ребер.

Диагноз ставится на основании снижения уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, низком содержании меди в биоптате печени и высоком уровне в слизистой оболочке кишечника и культуре клеток фибробластов кожи. В основе лечения лежит заместительная терапия препаратами меди [6, 8].

Болезни поджелудочной железы. Во многих работах, посвященных заболеваниям поджелудочной железы, указывалось на аллергию как на основной этиологический фактор развития функциональных нарушений поджелудочной железы. Описывались нарушения, возникающие при аллергических состояниях, которые приводили к развитию транзиторных расстройств функции поджелудочной железы [2, 3, 9].

Панкреатит в последние годы стал нередким заболеванием. При остром течении начало болезни может быть внезапным в виде приступов интенсивной боли с иррадиацией влево или опоясывающих болей. Кожа лица больного бледно-синюшная, иногда с желтоватым оттенком. Язык сухой, обложен, с отпечатками зубов по краям [6, 8].

Острый панкреатит ассоциирован с развитием симптома Грея – Тернера – Каллена. Для указанного синдрома характерен ограниченный цианоз или сетчатый цианоз кожи вокруг пупка при проникновении крови из забрюшинного пространства в околопупочную область. Отмечено, что симптом Грея – Тернера – Каллена иногда также встречается при эктопической беременности, что требует дифференциальной диагностики [3, 6].

Описан при остром панкреатите симптом Грота, при котором развиваются атрофия или некроз подкожной клетчатки в области проекции поджелудочной железы на брюшную стенку в правом подреберье. Встречается также при резком обострении панкреатита хронического.

Симптом Грюнвальда: появление экхимозов вокруг пупка, обусловленное местным токсическим поражением сосудов.

Тяжелым проявлением на коже является панкреатический некротический панникулит, который может сопровождать разные болезни: панкреатическую аденокарциному, хронический панкреатит, псевдокисты, дефицит α_1 -антитрипсина. Панкреатический некротический панникулит может предшествовать развернутой клинической картине острого алкогольного панкреатита. Он имеет иммунное происхождение вопреки распространенному мнению о том, что ведущим механизмом является ферментное расплавление жира. Панкреатический некротический панникулит может также развиваться на фоне нормального уровня панкреатических ферментов в крови [2, 3, 6, 10]. При развившейся данной патологии на голенях и бедрах появляются мягкие подкожные узелки красного цвета [3]. Их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, они подвижны. В течение 2–3 недель они подвергаются обратному развитию, иногда оставляют после себя гиперпигментированные рубцы со слегка вдавленной поверхностью.

Некротическая мигрирующая эритема наблюдается при остром панкреатите, опухолях поджелудочной железы, включая глюкагоному, циррозе печени, но может развиваться при воспалительных болезнях кишечника, целиакии [2]. Высыпания имеют характерный цикл развития, продолжающийся от 7 до 14 дней. Высыпания могут проявляться полиморфно от эритематозных пятен до больших размеров пузырей, заполненных жидкостью. Далее появляется некроз в центре эрозивных дефектов, на поверхности пятен очаги пластинчатого шелушения, наступает заживление [2]. После заживления кожи может сохраняться бронзовый цвет на месте поражения. Иногда возможно инфицирование бактериями или грибами. При биопсии обнаруживается различной глубины некроз – от поверхностного эпидермального до глубокого дермального [2]. Механизм развития повреждений неясен. Некротическая мигрирующая эритема может проявиться как «синдром псевдоглюкагономы». Он может развиваться также при опухолях, не связанных с поджелудочной железой.

Поражения кожи при хроническом панкреатите. При осмотре пациентов с хроническим панкреатитом (в период обострения) у части из них можно выявить обложенность языка беловатым налетом, снижение массы тела и тургора кожи, а также признаки гиповитаминоза («заеды» в области углов рта, сухость и шелушение кожи, ломкость волос, ногтей и т. д.), «рубиновые капельки» на коже груди и живота [2, 3, 4]. Возможно появление на коже груди, живота и спины красноватых пятен, остающихся при надавливании. При пальпации живота отмечается болезненность в подложечной области и левом подреберье, в том числе и в области проекции поджелудочной железы. У многих больных (в период обострения) удается выявить положительный симптом Мейо – Робсона (болезненность в области левого реберно-позвоночного угла), симптом Грея – Тернера (подкожные кровоизлияния на боковых поверхностях живота, цианоз в области боковых поверхностей живота, или вокруг пупка – симптом Куллена). При пальпации выявляется плотноватое болезненное образование, расположенное в области поджелудочной железы, возникающее за счет от-

ека ее и окружающих тканей, закрывающее пульсирующую аорту (симптом Воскресенского), симптом Грота (атрофия подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки, слева от пупка в проекции поджелудочной железы). Могут появляться симптом Грюнвальда (экхимозы и петехии вокруг пупка и в ягодичных областях как следствие поражения периферических сосудов), симптом Кача (нарушение мышечной защиты, что обычно заметно при пальпации живота) [2, 3, 4].

Изменения кожи при заболеваниях печени и желчного пузыря. Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма. К основным функциям печени относится обмен белков, углеводов, липидов, ферментов, витаминов, водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи и детоксирующая функция. В печени синтезируются альбумины, фибриноген, протромбин, проконвертин, основная масса α -глобулинов, значительная часть β -глобулинов, гепарин. При оценке работы печени следует внимательно изучать анамнез в отношении контакта с токсинами, ядами, употребления алкоголя, большого количества лекарственных препаратов, оценивать наследственность в отношении заболеваний печени, контакты с инфекционными больными [3, 4, 9]. Так же как и при заболеваниях желудка, при заболеваниях печени развивается диспепсический синдром (плохой аппетит, тошнота, рвота, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, непереносимость жирной пищи, упорное вздутие живота, запоры – все это можно наблюдать при печеночно-клеточной недостаточности) [3, 4, 9].

Похудение вплоть до кахексии возможно при циррозах и опухолях печени [3, 4, 9].

Большинство болезней печени могут сопровождать астеновегетативный синдром в виде слабости, недомогания, подавленного настроения, бессонницы, головных болей, снижения работоспособности, болей в области сердца. При некоторых заболеваниях печени ухудшается память, развиваются сонливость, неадекватное поведение, дезориентация в пространстве. Со временем развиваются эндокринные нарушения в виде снижения либидо и потенции, аменореи или дисменореи [3, 4, 9].

Поражения кожи при болезнях печени встречаются часто и характеризуются широким диапазоном проявлений. Это могут быть генерализованный зуд кожи, желтушная окраска кожных покровов и слизистых оболочек, крапивница, дистрофические изменения ногтей, волос, телеангиэктазии, пурпура, атрофические полосы, гиперпигментации, поздняя кожная порфирия. Заболевания печени и билиарного тракта сопровождаются развитием желтушности кожных покровов, нарушениями со стороны сосудов, включающими звездчатые ангиомы, эритему ладоней (печеночные ладони) и варикозное расширение кожных вен [10, 12]. Появление звездчатых ангиом (сосудистых «звездочек») и пальмарной эритемы связывают с избытком эстрогенов, оказывающих расширяющее действие на артериолы. Сосудистые «звездочки» состоят из извитой центральной артериолы с более мелкими сосудиками, расходящимися радиально, напоминающие лучи, чаще располагаются на лице, шее, верхней части

груди, плечах и предплечьях. У мужчин с хроническим заболеванием печени «гиперэстрогенное состояние» ведет к гинекомастии, утрате волос на туловище, в подмышечных впадинах, формированию лобкового оволосения по женскому типу. На голове волосы также редкуют вплоть до полного облысения [3, 4, 10].

Атрофические полосы (стрии) могут наблюдаться у женщин и мужчин на фоне вторичных гормональных нарушений при печеночной патологии. Обычно они располагаются на бедрах, ягодицах, в нижней части живота [3].

Хронические диффузные заболевания печени могут сопровождаться появлением пигментаций, расчесов, изменением цвета ногтей. Ногти на руках и ногах становятся равномерно белыми и имеют характерный «матовый» цвет (лейконихия). Подобные патологические изменения объясняют уменьшением кровоснабжения ногтевого ложа и разрастанием соединительной ткани в ногтевом ложе.

Изменения на коже при хронических гепатитах. Возникновение хронического гепатита может быть связано с вирусными гепатитами, токсико-аллергическими факторами, длительным пищевым дисбалансом, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и воспалением желчных путей [3]. По течению хронический гепатит может быть агрессивным или персистирующим. При агрессивном гепатите наблюдается выраженная желтуха, резкий зуд кожи, темная пигментация, экскориации, ксантомы. При персистирующем гепатите выявляется стойкая субиктеричность склер, мягкого неба, иногда иктеричный оттенок кожи. Кожа в результате вторичного гиповитаминоза сухая, часто с отдельными сосудистыми звездочками. При хроническом холангио-гепатите отмечается небольшая иктеричность слизистой неба, значительно реже – склер.

Изменения на коже при хроническом вирусном гепатите С

При вирусном гепатите С появляется кожный зуд, криоглобулинемия, некролитическая акральная эритема. Криоглобулинемия проявляется типичной кожной сосудистой пурпурой, артралгиями и слабостью.

Некролитическая акральная эритема может встречаться практически только при хроническом вирусном гепатите С. Ее симптомами являются округлые очаги гиперкератоза фиолетового цвета, покрытые чешуйками, края очагов приподняты. Зудящая сыпь резистентна к местному применению стероидов, располагается в основном на разгибательных поверхностях кистей и стоп. Иногда высыпания трансформируются в пузыри, а затем в язвы, вплоть до развития некрозов, после разрешения которых остается стойкая гиперпигментация, которую связывают с гемосидерозом.

По мнению ряда авторов, пациенты с поздней кожной порфирией, красным плоским лишаем, криоглобулинемией, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом и неходжкинской лимфомой должны быть проверены на наличие вирусного гепатита С [3, 4, 8].

Лямблиоз. В последние годы при многих кожных заболеваниях большое внимание уделяется наличию в орга-

низме лямблий. Обследование таких больных позволило выявить изменения кожных покровов, часто сопутствующих лямблиозу. При лямблиозе была описана бледность кожных покровов, особенно кожи в области носогубного треугольника («мраморная» белизна). Иногда бледность кожных покровов может сопровождаться оттенком еле заметной желтизны, а в области носогубного треугольника желтовато-зеленоватым цветом [4, 8].

По переднебоковой поверхности груди, живота, в подмышечных областях и на шее кожа может приобретать буроватый цвет. Постоянным симптомом лямблиоза считается фолликулярный кератоз, создающий впечатление гусиной кожи или терки, локализирующийся на боковых поверхностях груди, живота, разгибательных поверхностях конечностей. Красная кайма губ сухая, шелушащаяся, с трещинами, на шее – волнистые пигментации. Фолликулярный кератоз, волнистые пигментации шеи, бледность и желтушность носогубного треугольника – патогномоничные симптомы лямблиоза. При длительном лямблиозе могут развиваться полосовидные атрофические очаги кожи в области живота [3].

Изменения на коже при циррозе печени

При циррозе печени нередко отмечаются утолщение дистальных фаланг пальцев кистей с деформацией ногтевых пластинок по типу барабанных палочек, изменение окраски ногтей, возникновение поперечных борозд («линии Бо»). Изменение ногтей при циррозе печени описано, как половинчатые ногти (ногти Терри). Для половинчатых ногтей характерно то, что проксимальная часть ногтя имеет белый цвет, а дистальная часть ногтя – темный цвет. Ногтевое ложе белое или светло-розовое, в дистальной части имеется поперечная полоска шириной от 0,3 до 0,5 мм розового или коричневого цвета. При циррозе печени также отмечается нарушение гормонального обмена с увеличением уровня эстрогенов и исчезновением волос под мышками [3, 6, 8]. Цирроз печени сопровождается застойной сердечной недостаточностью, что проявляется гиперемией лица с расширением мелких сосудов, развитием симптома «головы Медузы» – визуально и пальпаторно определяемые варикозно-расширенные вены в области пупка с четко выявляемым аускультативно венозным шумом. Помимо вышесказанного у больных могут появляться ксантомы, очаги меланоза, кожный зуд. Важно обратить внимание на состояние печени, включая и цирроз, при развитии красного плоского лишая [3]. Наблюдения дерматологов показали, что красный плоский лишай часто сопровождает любая патология печени.

Синдром поздней кожной порфирии. Синдром поздней кожной порфирии может развиваться при различных поражениях паренхимы печени. Часто на месте травм также появляются пузыри и плохо заживающие эрозии. На открытых участках кожи при попадании солнечных лучей появляются везикулярные и буллезные высыпания, покрывающиеся корками. На месте пузырей развиваются атрофия кожи, участки гипо- и гиперпигментации [3, 10]. Кожа становится или плотной, или истонченной. Повышена ее хрупкость. Она легко травмируется.

Опухоли печени и желчного пузыря. При первичном раке отмечается желтуха, которая характеризуется постепенным нарастанием в результате постепенного сдавления желчных протоков. Вследствие тромбоза и сдавления нижней полой вены наблюдаются отеки нижних конечностей, которые еще более усиливаются на фоне развивающейся гипопроотеинемии [3, 10]. В поздних стадиях заболевания развивается асцит. Одним из постоянных симптомов является увеличение печени, хотя при развитии рака на фоне цирроза печень по размерам может быть нормальной или даже уменьшена. Наличие цирротических изменений сдерживает рост опухоли [3, 10].

Заключение

Таким образом, кожа представляет собой сложный орган, непосредственно связанный с целым организмом. Изменения во всех органах и системах находят отражения на коже. Механизмы этой взаимосвязи могут быть различны, а в ряде случаев остаются до конца непознанными. Со времени становления дерматовенерологии такие взаимосвязи описывались как висцеро-кутанные связи. На них в свое время указал основоположник отечественной дерматологии А.Г. Полотебнов. Учитывая многие наблюдения, дерматовенерологам при развитии кожного патологического процесса следует исключать заболевания пищеварительной системы. В свою очередь, при гастроэнтерологической патологии следует внимательно оценивать состояние кожи. Правильная оценка взаимосвязи кожной патологии и заболеваний органов желудочно-кишечного тракта может иметь значение для оценки активности процесса, его прогноза и назначения адекватной терапии как в гастроэнтерологической, так и в дерматологической практике.

Поэтому можно сказать, что знания характера изменений кожи при ряде заболеваний органов пищеварения необходимо врачам всех специальностей. Тщательный осмотр внешнего вида больного в ряде случаев поможет диагностировать заболевание на ранних этапах развития, что предотвратит во многих случаях ухудшение состояния пациента и развитие осложнений.

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 – ДНС, ДИН

Сбор и обработка материала – ДНС, ДИН, МЕА, КЛМ

Написание текста – ДНС

Редактирование – ДНС, ДИН

Литература / References

1. Бабкин А.В., Федотова М.В. Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных с розацеа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 3(35):231–234. [Babkin AV, Fedotova MV. The state of the gastrointestinal

- tract and immunity in patients with rosacea. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;3:231–234 (In Russ.)].
2. Белоусова О.Ю., Карпушенко Ю.В. Роль пищевой сенситизации в развитии патологии поджелудочной железы у детей. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2013; 2:81–86. [Belousova OYu, Karpushenko YuV. The role of food sensitization in the development of pancreatic pathology in children. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2013;2:81–86 (In Russ.)].
3. Василенко В.В. Кожные знаки болезней органов пищеварения. *Медицинский Вестник. Архив газеты*. 2011; 27 (568). [Vasilenko VV. Skin symptoms of digestive diseases. *Medical Bulletin. Newspaper archive*. 2011;27(568) (In Russ.)].
4. Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Охлопков В.А., Насыров Р.А. Поражения кожи при болезнях внутренних органов. Иллюстрированное руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 352 с. [Zaslavsky DV, Sydikov AA, Okhlopkov VA, Nasyrov RA. Skin lesions in diseases of the internal organs. An illustrated guide for physicians. Moscow: GEOTAR Media, 2020. 352 p. (In Russ.)].
5. Карпов В.В., Исламов В.Г., Киянская Е.С., Бацких С.Н., Горожанкина Е.Н. Поражения кожи при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(1):14–19. [Karpov VV, Islamov VG, Kiyanskaya ES, Batskikh SN, Gorozhankina EN. Skin lesions in non-specific inflammatory intestinal diseases. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2010;8(1):14–19 (In Russ.)].
6. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения. *Клиническая медицина*. 2012;3:13–18. [Zimmerman YaS, Zimmerman IYa. Cutaneous symptoms and syndromes in pathology of digestive organs. *Clinical medicine*. 2012;3:13–18 (In Russ.)].
7. Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 424 с. [Rumyantsev VG. Ulcerative colitis: A guide for doctors. M.: Medical Information Agency, 2009; 424 p. (In Russ.)].
8. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багешева Н.В. Изменения кожи при соматических заболеваниях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8-5:736–740. [Trukhan DI, Viktorova IA, Bagisheva NV. Skin changes in somatic diseases. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;8-5:736–740 (In Russ.)].
9. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Шифрин О.С. Гастроэнтерология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. Е-нот, 2022. 416 с. [Ivashkin VT, Okhlobystin AV, Shifrin OS. Gastroenterology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. Edited by V.T. Ivashkin. E-noto, 2022. 416 p. (In Russ.)].
10. Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):86–92. [Matushevskaya EV, Komissarenko IA. Skin manifestations of diseases of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):86–92 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-86-92
11. Линеvский Ю.В., Линеvская К. Ю., Воронин К.А. Внекишечные проявления у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника. *Новости медицины и фармации*. 2012;434:40–42. [Linevskiy YuV, Linevskaya KYu, Voronin KA. Extra-intestinal manifestations in patients with nonspecific inflammatory bowel diseases. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2012;434:40–42 (In Russ.)].
12. Еремина Т.А., Позднякова О.Н. Хронические дерматозы, ассоциированные с синдромом мальабсорбции. *Медицина и образование в Сибири*. 2012;1:22. [Eremina TA, Pozdnyakova ON. Chronic dermatoses associated with malabsorption syndrome. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*. 2012;1:22 (In Russ.)].

УДК 616.5-006.52+616-002.181]-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-21-27



Обзор литературы: современные подходы к неспецифическому лечению и профилактике ладонно-подошвенных бородавок *Verruca plantaris* (шипиц)

Н.В. Стрельникова^{1,3}, И.П. Кольцов¹, Е.А. Зайцева², Ю.Г. Ковальский¹, А.Н. Коваль^{1,4},
А.В. Панасевич¹, М.А. Чиркова¹

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

³ Туберкулезная больница, Хабаровск, Россия

⁴ 301-й Военный клинический госпиталь, Хабаровск, Россия

Обзор представлен проблемным анализом данных научной литературы из раздела медицинская дерматология и медицинская микробиология об этиологическом факторе ладонно-подошвенных бородавок (шипиц): вирусах папилломы человека (ВПЧ) и сумчатых грибах вида *Trichophyton rubrum* семейства *Arthrodermataceae*. Статья посвящена контент-анализу социально значимой темы наиболее распространенных и часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний кожи стоп и ладоней. Этиологическим фактором являются резидентные обитатели микробиома кожи человека с убиквитарным распространением, условно-патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (Castell.), Sabour., 1911 в симбиозе с неонкогенными типами вирусов папилломы человека 1, 3, 27, 29 и 57. В обзоре приводится концептуальный анализ микробиологических свойств клинически значимых в медицинской микробиологии симбионтов, методы диагностики и актуальные подходы к лечению заболевания, эффективность, достоинства и недостатки химиотерапевтических, физических и хирургических методов. Описываются проблемы риска развития частых рецидивов шипиц, отсутствие единого эффективного подхода к лечению. Приводится способ неинвазивного способа лечения подошвенных бородавок с использованием нитрата серебра, обеспечивающего снижение доли рецидивов до 8% за 3-летний период наблюдения. Признаки патоморфологического процесса развиваются в эпидермисе и дерме при участии условно-патогенных грибов и/или вирусов ВПЧ на фоне иммунодефицита на примере ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ладонно-подошвенные бородавки, шипицы, вирусы папилломы человека (ВПЧ), дерматофиты *Trichophyton rubrum*, методы лечения, рецидивирующее течение

Поступила в редакцию: 22.05.24. Получена после доработки: 26.05.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Стрельникова Н.В., Кольцов И.П., Зайцева Е.А., Ковальский Ю.Г., Коваль А.Н., Панасевич А.В., Чиркова М.А. Обзор литературы: современные подходы к неспецифическому лечению и профилактике ладонно-подошвенных бородавок *Verruca plantaris* (шипиц). Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:21–27. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-21-27

Для корреспонденции: Стрельникова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Дальневосточного государственного медицинского университета, заведующий бактериологической лабораторией Туберкулезной больницы (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35); ORCID: 0000-0002-1749-1323; тел.: +7 (924) 925-89-85; e-mail: jpdom@mail.ru

Modern approaches to nonspecific treatment and prevention of *Verruca plantaris* palmo-plantar warts. A review

N.V. Strelnikova^{1,2}, I.P. Koltsov¹, E.A. Zaitseva², Yu.G. Kovalsky¹, A.N. Koval^{1,4}, A.V. Panasevich¹,
M.A. Chirkova¹

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

³ Tuberculosis Hospital, Khabarovsk, Russia; ⁴ 301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

In this work, we carry out a review of scientific literature in the fields of medical dermatology and medical microbiology concerning the etiological factors of palmo-plantar warts, i.e., human papillomaviruses (HPV) and marsupial fungi of the *Trichophyton rubrum* species of the *Arthrodermataceae* family. A content analysis of the socially significant topic of the most common and often recurrent infectious and inflammatory diseases of the foot and palm skin is conducted. The etiological factor is represented by the resident inhabitants of the human skin microbiome with a ubiquitous distribution, the opportunistic fungi *Trichophyton rubrum* (Castell.), Sabour., 1911, in symbiosis with non-oncogenic types of human papillomaviruses 1, 3, 27, 29, and 57. The review presents a conceptual analysis of the microbiological properties of symbionts, which are clinically significant in medical microbiology, diagnostic methods, and current approaches to treating the disease. The efficacy, advantages, and disadvantages of chemotherapeutic, physical, and surgical methods are discussed. The problems associated with frequent recurrences of warts and the lack of a unified effective treatment approach are described. A method for non-invasive treatment of plantar warts using silver nitrate, which ensures a reduction in the proportion of relapses to 8% over a 3-year observation period, is presented. Signs of the pathomorphological process develop in the epidermis and dermis with the participation of opportunistic fungi and/or HPV viruses against the background of immunodeficiency, such as HIV infection.

Keywords: palmar-plantar warts, *Verruca plantaris*, HPV, dermatophytes *Trichophyton rubrum*, treatment methods, relapsing course

Received 22 May 2024; Revised 26 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Strelnikova N.V., Koltsov I.P., Zaitseva E.A., Kovalsky Yu.G., Koval A.N., Panasevich A.V., Chirkova M.A. Modern approaches to nonspecific treatment and prevention of *Verruca plantaris* palmo-plantar warts. A review. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:21–27. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-21-27

Corresponding author: Natalia V. Strelnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of Far Eastern State Medical University, Head of the Bacteriology Laboratory of Tuberculosis Hospital (35 Muravyov-Amursky St., 680000, Khabarovsk, Russia); ORCID: 0000-0002-1749-1323; tel.: +7 (924) 925-89-85; e-mail: jpdome@mail.ru

Распространенной проблемой современной медицины в мире являются папилломавирусные инфекции человека [1, 2]. Особое внимание уделяют подходу к лечению ладонно-подошвенных бородавок, или шипиц – *Verruca plantaris* [2, 3, 4]. Эти доброкачественные образования из эпителиальных клеток составляют до 34% от всех видов бородавок и представляют собой твердые гиперкератотические разрастания с грубой поверхностью, они располагаются на коже подошвы и ладони, встречаются в любом возрасте, резистентны к терапии и часто рецидивируют. Такие бородавки выявляют у 4–14% людей в популяции, за помощью обращаются около 2% по поводу подошвенных бородавок [2, 3, 5]. Большая доля заболевших – дети, подростки и мужчины, что можно связать с их физической активностью и с более высокой вероятностью риска повреждения рогового слоя, служащего входными воротами для инфекционного агента. Люди, страдающие заболеванием *Verruca plantaris*, испытывают жжение и выраженную боль при ходьбе [6]. Подошвенные бородавки отличаются эндофитным ростом, что приводит к нарушению походки, ограничению физической активности, психологическому дискомфорту [6, 7]. В настоящее время отсутствуют надежные методы лечения и профилактики подошвенных бородавок [8, 9].

Шипицы чаще локализуются на подошвах, имеют характерный внешний вид: серая, бледная, желтая или коричнево-бурая или нормальная окраска кожи, округлая форма, в области поражения выявляются наслоения ороговевшего эпителия или углубления, имеющие вид кратера [8, 9]. Поверхность самой шипицы шероховатая на ощупь с пористой, губчатой структурой. В толще

бородавки видны небольшие, округлые черные или коричневые «зерна», которые представляют собой кровеносные сосуды с тромбами [9, 10]. Бородавка может выступать над поверхностью на 1–3 мм или находиться на одном уровне с кожей. Рядом могут появляться дочерние бородавки, которые сливаются с материнской и формируют болезненный конгломерат [7, 8]. Размеры видимой части шипицы варьируют от 1–2 до 10–12 мм. Наблюдается единственная шипица или несколько крупных бородавок, порой несколько десятков мелких образований [3, 9, 10]. На рис. 1 представлена ладонно-подошвенная бородавка диаметром 11 мм, с поражением дермы, в области стопы, до 11 мм, на рис. 2 – поверхностная подошвенная бородавка пяточной области, диаметром 7,5 мм.

Этиология подошвенных бородавок хорошо изучена. Бородавки отличаются клиническим полиморфизмом, поскольку вызываются различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ-1 поражают кожу стоп, ВПЧ-2 и ВПЧ-4 – кожу рук. Таким образом, распространенные типы ВПЧ, способные вызывать шипицы – 1, 2, 3, 4, 27, 29 и 57, 60, 63, 66, 67 и 69, их относят к неонкогенным типам ВПЧ [1, 3, 9]. В 88% случаев выделяют типы ВПЧ 1, 2, 27, 57.3 [9]. Вирус репродуцируется в поверхностных слоях эпидермиса, но вирусные частицы также могут быть обнаружены и в базальном слое. Вирусы папилломы человека безоболочечные, размером около 55 нм, относят к группе по Балтимору 1: дцДНК (двухцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота), семейства *Papillomaviridae*, подсемейства *Firstpapillomavirinae*, реплицируются в ядрах клеток многослойного плоского

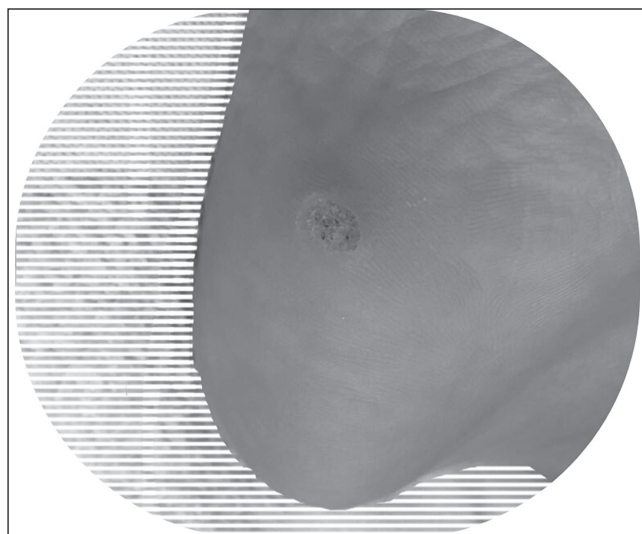


Рис. 1. Ладонно-подошвенная бородавка в области стопы с поражением дермы, диаметр 11 мм, С., 17 лет.



Рис. 2. Ладонно-подошвенная бородавка в пяточной области с поверхностным поражением, диаметр 7,5 мм, М., 16 лет.

ороговевающего и неороговевающего эпителия и могут играть определенную роль в онкогенезе кожных поражений и трансформации слизистых оболочек, редко приводят к раку [1, 2, 9]. От родителей дети наследуют особенности иммунной системы, что предопределяет большую чувствительность индивидов к вирусам папилломы человека. Вирусы папилломы человека тропны к тканям тела человека-хозяина, который является основным резервуаром и источником вирусов [9, 10]. ВПЧ не передаются по наследству, ДНК вируса не интегрируется в геном половых клеток. ВПЧ обнаруживают на поверхности экваториальной области сперматозоидов [10]. Описана передача генов вирусов в ооциты при проникновении в них сперматозоидов с ВПЧ на их поверхности [10]. Источник возбудителя папилломавирусной инфекции – больной человек или здоровый носитель, вирус передается при прямом или непрямом контакте, через fomиты – предметы ухода, поверхности, одежду, носки, полы, спортивный инвентарь, контаминированные частицами патогенных вирусов ВПЧ [9, 11]. Вирус может сохраняться на поверхностях от нескольких месяцев до нескольких лет. ВПЧ при контакте способен проникать через царапины, порезы, микротравмы, эпидермального барьера тканей подошвы стоп в базальный слой эпителия, где клетки активно делятся. В базальном слое кожи вирус связывается с рецепторами и поглощается кератоцитами. В латентном состоянии ВПЧ находится длительное время, инкубационный период составляет от 1 до 20 месяцев. ВПЧ активируются при ослаблении иммунной системы, приводя к поражению кожных покровов [8, 9, 11]. Около 38–42% людей являются бессимптомными носителями ВПЧ на здоровой коже. Ладонно-подошвенные бородавки являются широко распространенной инфекционной патологией кожи, с тенденцией к длительному рецидивирующему течению [3, 5, 12]. У лиц с ВИЧ-инфекцией наряду с 1-м типом определяют 3, 27, 29 и 57-й типы ВПЧ [4, 13].

Некоторые авторы называют возможным триггером развития подошвенных бородавок – дерматофиты, син. дерматомицеты, грибы вида *Trichophyton rubrum*, или красный трихофитон, который трудно поддается лечению. Несовершенные «Грибы с плейоморфным жизненным циклом», ранее имевшие наименование *Fungi imperfecti* или дейтеромицеты *Deuteromycetes*. Род *Trichophyton* – это высшие грибы, антропофильные патогены, паразитирующие только в организме человека [14]. Основным субстратом патогенных дерматофитов являются кожа и ногти человека. Грибы вида *Trichophyton rubrum* проникают в кожу в результате активного разрушения кератина под действием фермента кератиназы. Дерматофиты относят к настоящим (истинным) грибам, кератинофильным микроорганизмам. Манназы – полисахариды, содержащиеся в клеточной стенке возбудителя, способны тормозить иммунные реакции, что делает грибы устойчивыми к разрушению иммунными клетками. Некоторые ферменты протеазы *Trichophyton rubrum* разрушают

коллаген. Грибы выделяют афлатоксिनоподобные вещества, это способствует образованию гиперкератоза и оомозелелостей. Грибы – симбионты с ВПЧ и стимулируют развитие папилломавирусов, признанных этиологическим фактором ладонно-подошвенных бородавок (шипиц) [14, 15, 16].

Ладонно-подошвенные бородавки *Verruca plantaris* – заболевание, обладающее низким индексом контагиозности. Теплая, влажная среда благоприятна для вирусов. Следовательно, заражение происходит при ходьбе босиком в бассейне, сауне и др. [5, 15]. Факторы, способствующие развитию бородавок: избыточный вес, ослабление иммунитета, травмы, операции, ношение тесной неудобной обуви, погрешность гигиены ног, повышенная потливость, заболевания суставов, неправильная походка, плоскостопие, стресс, нервные и физические перегрузки, грибковые инфекции. Эпидемии шипиц характерны для людей, тренирующихся в спортивном зале без обуви и босиком: йога, айкидо, каратэ и другие боевые искусства [5, 10, 16].

Инкубационный период составляет от нескольких недель до нескольких месяцев [16, 17]. Главный клинический признак: появление плотного, округлого образования на ладони или подошве стопы. Основным симптомом: боль при ходьбе и зуд в области бородавки. Места поражения могут быть очень болезненными, если бородавка расположена на участках давления, таких как плюсовая головка, пяточная область стопы. В начальной стадии появляется небольшого размера «мозоль», зуд и боль при ходьбе. Через 2–4 недели: в центре образования формируется шершавая поверхность, часто – черные точки в центре, по периферии – небольшой валик ороговевшей кожи [3, 17, 18].

Диагностика подошвенных бородавок не представляет клинических затруднений для врача-дерматолога. Обследование пациента включает: визуальный осмотр с клинической оценкой поверхности патологического образования, сохранности кожного рисунка, степени болезненности. Используют такие инструментальные методы, как дерматоскопия поверхности кожи; гистологическое исследование биоптата. Идентификацию вирусной ДНК проводят с использованием гибридизации Саузерн-блот; ПЦР-диагностики в режиме реального времени для определения типа вируса папилломавирусной инфекции. ВПЧ обнаруживают в более ранних очагах шипиц, в старых очагах поражения кожи он не всегда может быть идентифицирован [3, 18, 19, 20].

Способ лечения зависит от размеров поражения кожи подошвы или ладони, симптомов, предпочтений пациента и стоимости медицинской услуги [16, 19, 21]. В настоящее время известны следующие способы лечения ладонно-подошвенных бородавок (шипиц) в дерматологической практике.

1. Деструктивные методы – химические или физические средства.

Для удаления бородавок лекарственными препаратами используются местно некротизирующие

средства: салициловая кислота (*Acidum salicylicum*), Паста Аптона (шесть частей салициловой кислоты и одна часть трихлоруксусной кислоты в глицерине, смешанных с жесткой пастой), карандаш ляписный (0,18 г серебра нитрата), Солкодерм (уксусная кислота 99%, азотная кислота 70%, щавелевая и молочная кислоты 90%), Вартокс (40% мочевины – карбамид, 0,1% глицирризиновая кислота), Дуофилм (167 мг молочной и 167 мг салициловой кислоты), Колломак (салициловая кислота – 2,0 г, молочная кислота – 0,5 г, полидоканол 600 – 0,2 г), Суперчистотел (гидрокарбонат натрия, хлорид натрия, гидроокись натрия), Веррукацид/Фerezол (фенол 60% и трикрезол 40%). В их состав входят кислоты или щелочи, которые оказывают некротизирующее, кератолитическое, прижигающее, бактерицидное, вирулицидное, фунгицидное, противовоспалительное, антисептическое, вяжущее, бактериостатическое, иммуномодулирующее действие. Удаление подошвенных бородавок/шипиц происходит посредством химического ожога поврежденной кожи. Бородавка отмирает, и на ее месте остается малозаметный рубчик. Время лечения: 1–5 недель и более. Для подготовки к процедуре на бородавку можно наклеить мозольный пластырь Салипод в течение 2 дней [3, 4, 5, 7, 16, 19, 22, 23].

Использование нитрата серебра в лекарственной форме «Карандаш ляписный» в качестве неинвазивного способа лечения шипиц позволяет снизить долю рецидивов подошвенных бородавок до 8% за 3-летний период наблюдения. Наносят нитрат серебра, содержащийся в препарате «Ляписный карандаш», на зону обработки, которая включает бородавку, окружающие ее пораженные ткани кожи по периметру и до одного сантиметра кнаружи видимо здоровой кожи. Процедура обработки для одной бородавки и пораженной кожи занимает 15–20 минут. Обработанный участок кожи высушивают на воздухе. При необходимости используют бактерицидный лейкопластырь. Отмершие ткани удаляют маникюрными щипцами. Выполняют комплексную процедуру обработки кожи 1 раз в день вечером, курсом от 7 до 15 дней. Длительность лечения зависит от количества бородавок, их диаметра и глубины поражения кожи. Лечение проводят до полного восстановления тканей. Способ обеспечивает эффективное щадящее воздействие на ткани, повышение иммунной резистентности пораженной области при отсутствии высокого процента рецидивов и полном анатомическом и физиологическом восстановлении тканей кожи без рубцов [16].

Существуют инструментальные методы удаления подошвенных бородавок. Применяется мягкий лазер. Лазерное излучение – это мощный энергетический световой поток, который вызывает резкое повышение температуры в тканях человека и испарение. Используются следующие виды лазеров: 1. Лазеры с постоянным излучением: углекислотный лазер диапазоном волны 10 600 нм, эрбиевый лазер, диапазон волны которого 2940 нм, неодимовый лазер с диапазоном волны

1064 нм. После лечения могут оставаться рубцы на коже. 2. Лазеры с импульсным излучением, или фракционные, или шлифующие лазеры с длиной волны 585 нм. Лазерный луч действует не постоянно, а импульсами, снимая только поверхностный слой кожи. Впоследствии не образуется рубца на коже [6, 7, 18, 19, 20].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой метод лечения, основанный на применении лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов, чувствительных к свету веществ, и низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. При ФДТ происходит локальная активация светом накопившегося в биологической ткани фотосенсибилизатора, что в присутствии внутритканевого кислорода приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей клетки [6, 10, 17, 20, 24].

Используется метод криотерапии или криодеструкция жидким азотом. Происходит глубокая заморозка тканей при температуре $t = -195,75\text{ }^{\circ}\text{C}$ и замерзание воды внутри клеток. Расширение воды при ее замерзании приводит к разрыву и гибели клетки [5, 10, 17, 20]. Существует криогенное устройство на основе закиси азота для домашнего использования: продукт содержит одноразовую капсулу закиси азота (N_2O) в дозирующем устройстве. Активация устройства доставляет дозу жидкого оксида азота в аппликатор, что приводит к охлаждению пенополиуретана (ПУ) до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем наконечник аппликатора наносится на бородавку и замораживает эпидермальную ткань [11, 12, 20, 21]. Поскольку основной признанный этиологический фактор ладонно-подошвенных бородавок – вирусы папилломы человека, предлагают дополнять криотерапию назначением противовирусных препаратов, например Генферон Лайт, Изопринозин, Ацикловир и иммуномодулятор Циклоферон. Данные препараты обладают противовирусным, иммуномодулирующим, интерферон-индуцирующим и антиоксидантными свойствами, что положительно влияет на качество лечения и снижает количество рецидивов [19, 22, 23].

Осуществляют радиоволновое излучение аппаратом «Сургитрон» и другими. Основа работы Сургитрона – радиоволны высокой частоты 3,8–4,0 МГц от различных волноводов-электродов: круглый петлевой волновод, треугольный петлевой волновод, шариковый электрод-волновод, скальпель-волновод. Волны вызывают испарение жидкости внутри клеток кожи или слизистой. При этом окружающие клетки, на которые радиоволна не направлена, не повреждаются. Частота возникновения рубцов на коже после воздействия радионожки небольшая [24].

Выполняют кюретаж и высушивание: после введения местного анестетика врач использует электрическое или ультразвуковое устройство для разрушения бородавки, остаток которого удаляют с помощью кюретки. Этот способ лечения может оставить болезненный рубец [25].

Существует метод хирургической эксцизии бородавок. Показаниями для хирургического лечения являются: 1) неэффективность консервативных методов лечения; 2) диаметр бородавки более чем 0,8 см; 3) глубокая инвазия в ткани; 4) необходимость проведения дифференциальной диагностики с паранеопластическим процессом. Методика удаления бородавки предусматривает местную инфильтрационную анестезию, иссечение патологического образования в пределах здоровых тканей с последующим наложением швов на рану [10, 16, 25]. Недостатком методики служит длительный послеоперационный восстановительный период, до месяца требуется ходьба на костылях. Для удаления шипицы также прибегают к электрокоагуляции – выжиганию бородавки электрическим скальпелем. В крупных клиниках используется редко [25, 27].

2. Антипролиферативные агенты.

Подофиллин и подофиллотоксин: может ингибировать деление клеток, влияет на здоровую и поврежденную бородавкой кожу [26, 27].

Блеомицин и 5-Фторурацил являются цитотоксическим агентом, который блокирует синтез ДНК и вызывает повреждение клеток базального слоя. Пример: Эфудикс 5% крем – Флуороурацил (*Fluorouracil*) [28]. Цидофовир (*Cidofovir*) – противовирусное средство. Цидофовир подавляет репликацию цитомегаловируса (ЦМВ) путем селективного ингибирования синтеза вирусной ДНК. Широко применяется у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [29]. Виферон (*Viferon*) – противовирусное средство, в составе которого интерферон α -2b человеческий рекомбинантный с противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляющий репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. В состав входят смягчающее масло персика, витамин Е. В совокупности оказывают антиоксидантное действие, ускоряют регенерацию тканей, устраняют воспалительный процесс. Форма мази помогает доставить лекарство в глубокие слои кожи [23, 28].

3. Иммунологическая терапия.

Контактная иммунотерапия: дибутилфталат эфира квадратной кислоты (SADBE) или дифенилциклопропенон/ дифенципрон (DPC) индуцирует местные реакции гиперчувствительности замедленного типа в области бородавки с последующим локальным иммунным ответом.

Системная иммунотерапия: применение интерферона, иммуноглобулина и валацикловира у пациентов на фоне ослабленного иммунитета [28, 29].

4. Ретиноиды (ацитретин, этретинат, изотретиноин).

Топические ретиноиды: влияют на пролиферацию эпидермиса и дифференцировку и поэтому могут уменьшить объем бородавки, изменить качество и количество клеток рогового слоя [30]. Системные ретиноиды: применяются при тяжелых формах

заболевания, в том числе у пациентов с ослабленным иммунитетом [31, 32].

5. Дополнительные и альтернативные методы лечения.

Современные дополнительные методы лечения часто включают лекарственные растения. Их можно классифицировать следующим образом: 1) психологические методы и гипноз; 2) лечение травами, выделяющими едкий сок (подофилл щитовидный (*Podophyllum peltatum*) и чистотел (*Chelidonium majus*), сок чеснока (*Allium sativum*), плоды инжира; 3) гомеопатическое лечение; 4) иглоукалывание. Эффективность методов доказать не удалось, в том числе с помощью рандомизированных исследований [22, 33, 34, 35, 36].

6. Вакцины.

Вакцины Церварикс – Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия), Гардасил – Gardasil-4, Gardasil-9 (Merck Sharp & Dohme (MSD), США) против ВПЧ успешно применяются для профилактики заболеваний, вызываемых высоко онкогенными штаммами ВПЧ 6, 11, 16, 18 и др., к которым возбудители ладонно-подошвенных бородавок не относятся. Специфическая профилактика заболевания *Verruca plantaris* не разработана [38, 39].

Прогноз при ладонно-подошвенных бородавках благоприятный. Известно, что почти две трети бородавок самопроизвольно исчезают в течение 24 месяцев. Такое естественное течение процесса чаще наблюдается у детей и подростков, чем у взрослых, при этом не остается рубцов [38, 39, 40]. Однако после местного лечения может долгое время сохраняться болезненность, а также остаются рубцы от умеренной до тяжелой степени выраженности. Злокачественные изменения редки при шипицах, но описана трансформация в веррукозный рак, который чаще встречается на подошвенной поверхности [9, 39, 41].

Таким образом, ладонно-подошвенные бородавки являются наиболее распространенной инфекцией кожи, которая вызывает выраженную боль, нарушение походки, ограничение физической активности, психологический дискомфорт. Среди описанных способов лечения шипиц сохраняется актуальной проблема профилактики рецидивирующего течения. До 26,7% случаев лечения способом криотерапии заканчиваются рецидивом [7]. Применение наружно нитрата серебра для неинвазивного лечения сокращает долю рецидивов до 8% за период наблюдения 3 года и приводит к полному анатомическому и физиологическому восстановлению кожи стоп и ладоней [16].

Перспективным направлением профилактики рецидивирующего течения заболевания считаем комплексное изучение эффективности неинвазивного метода лечения шипиц; соблюдение мер неспецифической профилактики: здоровый образ жизни, гигиена тела, гармонизация психоэмоционального состояния, ношение обуви по размеру, дезинфекционная обработка обуви, своевременное обращение к специалисту. Второе направление – разработка мер специфической

профилактики заболевания, вакцины, содержащей клинически значимые типы папилломавирусов человека: 1, 3, 27, 29 и 57, возбудителей *Verruca plantaris* (шипиц).

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 – СНВ, ЗЕА

Сбор и обработка материала – КИП, КЮГ, КАН, ПАВ, ЧМА

Написание текста – СНВ, КАН, ПАВ, ЧМА

Редактирование – СНВ, ЗЕА, КЮГ

Литература / References

- Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Халдин Х., Исаева Д.Р., Скворцова А.И. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология*. 2019;21(1):45–50. [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, Haldin H, Isaeva DR, Skvortsova A.I. HPV-associated lesions in the Russian Federation: Assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):45–50 (In Russ.).]
- Vlahovic TC, Khan MT. The human papillomavirus and its role in plantar warts: A comprehensive review of diagnosis and management. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016;33(3):337–53. doi:10.1016/j.cpm.2016. 02.003
- Шмелев Л.В., Оруджов А.В., Ушакова Е.В., Фадеева М.В. Лечение вульгарных и подошвенных бородавок. *Евразийское научное объединение*. 2018;12-3(46):185–9. [Shmelev LV, Orujov AV, Ushakova EV, Fadeeva MV. Treatment of vulgar and plantar warts. *Evrasijskoe Nauchnoe Obiedinenie*. 2018;12-3(46):185–9 (In Russ.).]
- Вирусные бородавки: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2016. [Электронный ресурс. Режим доступа: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf] Viral warts: clinical guidelines. 2016. [Electronic resource. Access mode: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf] (In Russ.).]
- Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Дорохина О.В. Лечение вульгарных и подошвенных бородавок. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;91(1):122–8. [Khlebnikova AN, Selezneva EV, Dorokhina OV. Treatment of vulgar and plantar warts. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(1):122–8 (In Russ.).]
- Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. Третий Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия». Москва, 1999: 3–15. [Stranadko EF. Mechanisms of action of photodynamic therapy. 3rd All-Russian Symposium “Photodynamic Therapy”. Moscow, 1999: 3–15 (In Russ.).]
- Кунгуров Н.В., Кузнецова Ю.Н., Горбунов А.П., Толстая А.И. Комбинированный метод лечения ладонно-подошвенных бородавок. *Фармакотерапия в дерматовенерологии*. 2011;(2):62–9. [Kungurov NV, Kuznetsova YuN, Gorbunov AP, Tolstaya AI. Combined method of treatment of palmo-plantar warts. *Farmakoterapija v Dermatovenerologii*. 2011;(2):62–9 (In Russ.).]
- Wolff K, Johnson RA. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. Sixth edition. Medical. 2009:771–6.
- Witchey DJ, Witchey NB, Roth-Kauffman MM, Kauffman MK. Plantar warts: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. National Center for Biotechnology Information, US. *National Library of Medicine*. 2018;118 (2): 92–105. doi: 10.7556/jaoa.2018.024
- Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2015;3(2):163–73. doi: 10.1111/andr.284
- Беляев В.В., Мясников Л.Л. Подошвенные, плоские, вульгарные бородавки: современные подходы к лечению. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(6):55–9. [Beliaev BV, Miasnikov LL. Plantar, flat, vulgar warts: Current approaches to treatment. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(6):55–9 (In Russ.).]
- Ahmad M. Al Aboud; Pramod K. Nigam: Wart (Plantar, Verruca Vulgaris, Verrucae). National center for biotechnology information, U.S. *National Library of Medicine*. 2019. Bookshelf ID: NBK431047PMID: 28613701.
- Dardet JP, Blasingame NP, Okpare D, Leffler L, Barbosa P. Plantar Verrucae in human immunodeficiency virus infection: 25 years of research of a viral coinfection. *Clin Podiatr Med Surg*. 2020;37(2):317–25. doi: 10.1016/j.cpm.2019.12.010
- Литвинов М.А. *Определитель микроскопических почвенных грибов*. Л.: Наука. 1967; 304. [Litvinov MA. *Determinant of microscopic soil fungi*. Leningrad, Nauka. 1967; 304 (In Russ.).]
- Воробьев А.А., Быков А.С. *Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии*. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Медицин. информ. Агентство. 2003:168–9. [Vorobyov AA, Bykov AS. *Atlas of medical microbiology, virology and immunology*. Textbook for medical students. Moscow, Meditsin. Inform. Agenst. 2003:168–9 (In Russ.).]
- Стрельникова Н.В., Панасевич А.В., Чиркова М.А., Кольцов И.П., Коваль А.Н., Черченко Т.И., Нетепенко Н.Н., Устюгова С.О. Способ неинвазивного лечения ладонно-подошвенных бородавок/шипиц. Заявка 2018105242. 2018.02.12. Патент на изобретение РФ 2689026 23.05. 2019. Бюл. 15. [Strelnikova NV, Panasevich AV, Chirkova MA, Koltsov IP, Koval AN, Cherchenko TI, Netepenko NN, Ustyugova SO. Method non-invasive treatment of palmo-plantar warts/bumps. Application 2018105242. 2018.02.12. *Patent for invention RF 2689026 23.05. 2019. Bull. 15* (In Russ.).]
- Hogendoorn GK, Bruggink SC, de Koning MNC, Eekhof JAH, Hermans KE, Rissmann R, Burggraaf J, Wolterbeek R, Quint KD, Kouwenhoven STP, Bouwes Bavinck JN. Morphological characteristics and human papillomavirus genotype predict the treatment response in cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2018; 78(1):253–60. doi: 10.1111/bjd.15758
- Walczuk I, Eertmans F, Rossel B, et al. Efficacy and safety of three cryotherapy devices for wart treatment: a randomized, controlled, investigator-blinded, comparative study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(2):203–16. doi: 10.1007/s13555-017-0210-5
- Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British association of dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts. 2014. *The British Journal of Dermatology*. 2014;171(4):696–712.
- Гейниц А.В., Цыганова Г.И. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее. Материалы научно-практической конференции, 4–5 декабря 2014 г. М.: *Лазерная медицина*. 2014;18(4):11–2. [Geinits AV, Tsyganova GI. Laser technologies in medicine: present and future. Materials of the scientific and practical conference, December 4–5, 2014 M.: *Laser medicine*. 2014;18(4):11–2 (In Russ.).]
- Afsar FS, Erkan CD, Karaca S. Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(2):88–93. doi: 10.5114/pdia.2015.48048

22. Bruggink SC, Assendelft WJ. Cryotherapy for plantar warts more costly but no more effective than salicylic acid self-treatment. *Evid Based Med.* 2012;17(5):156–7. doi: 10.1136/ebmed-2011-100481
23. Регистр лекарственных средств России* РЛС [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21>. [Register of Medicines of Russia* RLS [Electronic resource] – Access mode: <https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21> (In Russ.)].
24. Canti G, De Simone A, Korbelik M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem Photobiol Sci.* 2002;1(1):79–80. doi: 10.1039/b109007k
25. Erdoğan S, Dorittke P, Kardorff B. Pulsed dye laser (FPDL) treatment of a plantar verruca vulgaris and in vivo monitoring of therapy with confocal laser scan microscopy (CLSM). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 (8):760–2. doi: 10.1111/ddg.12110
26. Evans AM. The pocket podiatry guide: paediatrics. *Churchill livingstone.* – 2010; 218–26.
27. Witchey DJ, Witchey NB, Roth-Kauffman MM, Kauffman MK. Plantar warts: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(2):92–105. doi: 10.7556/jaoa.2018.024
28. D'Souza GF, Zins JE. Severe plantar warts in an immunocompromised patient. *N Engl J Med.* 2017;377(3):267. doi: 10.1056/NEJMicm1616238
29. Giancarlo M, Massimo M. Efficacy and tolerability of topical green tea extract (Polyphenon E) application in a “therapy-resistant” plantar wart. *Case Rep Dermatol.* 2018;(2):127–32. doi: 10.1159/000489160
30. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;(3). CD001781. doi: 10.1002/14651858.CD001781.pub2
31. Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer.* 2003;88(11):1772–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6600864
32. Машковский М.Д. «Лекарственные средства: в 2 томах», 10-е изд. Москва, 1984; 2:400–5. [Mashkovsky MD. “Lekarstvennye Sredstva: in 2 volumes,” 10th ed., 1984; 2:400–5 (In Russ.)].
33. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии. *Лазерная медицина.* 2013;17(1):35–7. [Shishkina OE, Butakova LYu, Ivanchenko YuO, Antonov SS. Microbiological substantiation of the effectiveness of photosensitizers in photodynamic therapy. *Laser Medicine.* 2013;17(1): 35–7 (In Russ.)].
34. Liu J, Li H, Yang F, Ren Y, Xia T, Zhao Z, Cao X, Wang Z, Yin M, Lu S. Epidemiology and clinical profile of cutaneous warts in chinese college students: A cross-sectional and follow-up study. *Sci Rep.* 2018;8(1):15450. doi: 10.1038/s41598-018-33511-x.
35. Le Cleach L, Trinquart L, Penso-Assathiany D, Chosidow O. Comparative effectiveness of cryotherapy and salicylic acid for plantar warts. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1311–3. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2739
36. Boroujeni NH, Handjani F. Cryotherapy versus CO₂ laser in the treatment of plantar warts: a randomized controlled trial. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):168–73. doi: 10.5826/dpc.0803a03
37. García-Oreja S, Álvaro-Afonso FJ, García-Madrid M, López-Moral M, García-Álvarez Y, Lázaro-Martínez JL. Cryotherapy versus topical nitric-zinc complex solution for the treatment of plantar warts: A randomized controlled trial. *J Med Virol.* 2023;95(11):e29212. doi:10.1002/jmv.29212
38. Wang J, Shen N, Shen H. Successful treatment of multiple plantar and periungual warts by local hyperthermia treatment: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:981–5. doi:10.2147/CCID.S408406
39. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):696–712. doi:10.1111/bjd.13310
40. Almazan TH, Zain J, Jung JY. Lesion on the Plantar Foot. Shingles. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):833–4. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2107
41. Tracey C, Vlahovic: The human papillomavirus and its role in plantar warts. A comprehensive review of diagnosis and management. *Clin Podiatr Med. Surg.* 2016;33(3): 337–53. doi: 10.1016/j.cpm.2016.02.003

УДК 616.5-003.826:615.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-28-32



Оценка эффективности метода компрессионной микровибрации в лечении целлюлита

З.З. Кардашова¹, Н.О. Ратникова¹, А.А. Фомичева¹, И.А. Василенко^{1,2}¹ Московский областной клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия² Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина, Москва, Россия

Цель: изучение эффективности применения метода компрессионной микровибрации для коррекции структурных и функциональных изменений кожи у женщин с гиноидной липодистрофией на основе анализа динамики показателей микроциркуляции крови. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 27 женщин в возрасте от 40 до 69 лет с легкой и умеренной гиноидной липодистрофией. Курс «Endospheres Therapy» включал 12 процедур, 2 раза в неделю в течение 60 минут. До и после курса терапии оценивали динамику компарментов микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью портативного лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ». **Результаты.** Анализ показателей перфузии после 12-й процедуры компрессионной микровибрации продемонстрировал статистически значимое увеличение параметров базального кровотока и амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, отражающего активные и пассивные механизмы регуляции микроциркуляторного русла. **Заключение.** Результаты положительной динамики показателей микроциркуляторного русла свидетельствуют о высокой эффективности применения «Endospheres Therapy» в лечении гиноидной липодистрофии. Метод лазерной доплеровской флоуметрии позволяет объективизировать уровень дисфункции микроциркуляторной системы и обеспечивает проведение персонализированного контроля за адекватностью и результативностью проводимого лечения.

Ключевые слова: целлюлит, физиотерапия; вибротерапия, коррекция фигуры, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

Поступила в редакцию: 23.04.24. Получена после доработки: 25.04.24. Принята к публикации: 15.05.24

Для цитирования: Кардашова З.З., Ратникова Н.О., Фомичева А.А., Василенко И.А. Оценка эффективности метода компрессионной микровибрации в лечении целлюлита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:28–32. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-28-32

Для корреспонденции: Кардашова Зивер Заиддин кызы – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских методов исследований Московского областного клинического института им. М.Ф. Владимирского (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2); ORCID: 0000-0003-0095-1706; тел.: +7 (909) 696-36-35; e-mail: kard-dina@yandex.ru

Efficacy evaluation of the compression microvibration method in the treatment of cellulite

Z.Z. Kardashova¹, N.O. Ratnikova¹, A.A. Fomicheva¹, I.A. Vasilenko^{1,2}¹ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ² Kosygin Russian State University, Moscow, Russia

Aim. To study the efficiency of compression microvibration method for correcting structural and functional skin changes in women with gynoid lipodystrophy by analyzing the dynamics of blood microcirculation parameters. **Materials and methods.** The study involved 27 women aged 40 to 69 years with mild and moderate gynoid lipodystrophy. The Endospheres Therapy course included 12 procedures, 2 times a week for 60 minutes. Before and after the course of therapy the dynamics of microcirculation compartments was evaluated by laser Doppler flowmetry using LAZMA PF, a portable laser blood microcirculation analyzer. **Results.** The perfusion parameters after the 12th procedure of compression microvibration showed statistically significant increase in basal blood flow parameters and amplitude-frequency spectrum of perfusion oscillations reflecting active and passive mechanisms of microcirculatory channel regulation. **Conclusion.** The results of positive dynamics of the microcirculatory channel parameters testify to the high efficiency of Endospheres Therapy in the treatment of gynoid lipodystrophy. The method of laser Doppler flowmetry allows objectifying the level of dysfunction of the microcirculatory system and provides personalized control over the adequacy and effectiveness of treatment.

Keywords: cellulite, physiotherapy; vibration therapy, body contouring, microcirculation, laser Doppler flowmetry

Received 23 April 2024; Revised 25 April 2024; Accepted 15 May 2024

For citation: Kardashova Z.Z., Ratnikova N.O., Fomicheva A.A., Vasilenko I.A. Efficacy evaluation of the compression microvibration method in the treatment of cellulite. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:28–32. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-28-32

Corresponding author: Ziver Z. Kardashova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Laboratory of Biomedical Research Methods, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia); ORCID: 0000-0003-0095-1706; tel.: +7 (909) 696-36-35; e-mail: kard-dina@yandex.ru

Целлюлит (гиноидная липодистрофия, или отечная фибросклеротическая панникулопатия) – распространенная парафизиологическая проблема, проявляется изменением топографии кожи в виде «апельсиновой корки» в любой анатомической области с подкожной жировой тканью (чаще на внешней и задней поверхности бедер, бедрах и ягодицах) и встречается практически у 85–90% женщин постпубертатного возраста [1, 2].

Целлюлит рассматривается как эндокринно-метаболическое нарушение микроциркуляции, вызывающее структурные изменения в подкожно-жировой клетчатке и интерстициальном матриксе [3, 4]. Установлено, что в области, пораженной целлюлитом, активность кровотока снижена на 35% [5]. Нарушение оттока крови и лимфы приводит к застою жидкости в сосудах, экссудации, воспалению, локальному накоплению цитокинов и других биологически активных молекул, вызывающих изменения в метаболизме жировой ткани, гипоксии и фиброзу. Это проявляется на поверхности кожи в виде многочисленных каверн и бугорков, характерных для целлюлитных изменений [6].

Очевидно, что основой в лечении целлюлита является патогенетический подход, позволяющий в той или иной мере устранять действие неблагоприятных факторов и достигать необходимого эстетического эффекта. Изучение различных аспектов этой многофакторной проблемы способствует разработке новых подходов и стратегий лечения, включая применение неинвазивных и инвазивных методов, способствующих улучшению внешнего вида пораженной кожи. Поэтому возможность использования инновационных технических решений для вибротерапии, оказывающей воздействие на кровеносные сосуды, кровотока и лимфообращение, выглядит достаточно привлекательной и перспективной.

Цель работы состояла в изучении эффективности применения метода компрессионной микровибрации для коррекции структурных и функциональных изменений кожи у женщин с гиноидной липодистрофией на основе анализа динамики показателей микроциркуляции крови.

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное когортное исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)» в период 2022–2023 гг. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей клинической практики (GCP). Все участницы предоставили информированное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании, которое было одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского (протокол № 7 от 28.10.2021).

В исследовании приняли участие 27 женщин в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст $51,3 \pm 8,9$ года) с легкой и умеренной гиноидной липодистрофией.

Критерии включения: пол – женский; возраст от 30 до 70 лет; наличие стойких жировых отложений, целлюлита, отеков (легкий или умеренный отечный фибросклероз); информированное согласие на проведение «Endospheres Therapy».

Критерии исключения: пол – мужской; возраст младше 30 и старше 70 лет; беременность, кормление грудью; варикозная болезнь III–IV степени, осложненная тромбозом; кожные заболевания; сахарный диабет III–IV степени; онкологические заболевания; наличие острых заболеваний или обострение хронических заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Курс «Endospheres Therapy» включал 12 процедур, выполняемых квалифицированными сотрудниками ООО «ИталКонсалт» (Москва) с использованием аппарата компрессионной микровибрации Endospheres Therapy Body для тела (Феникс С.Р.Л., Италия, Регистрационное удостоверение РЗН 2016/3863 от 29.12.2017). Микровибрационные воздействия осуществляли с помощью специальной манипулы аппарата, который посредством передачи низкочастотных вибраций в диапазоне от 29 до 355 Гц генерирует ритмичные импульсы, глубоко воздействующие на ткани.

Лечебно-реабилитационные процедуры проводили 2 раза в неделю в течение 60 минут каждая в соответствии со стандартной методикой (Руководством «Endospheres Therapy. Эндосфера терапия. Процедуры для тела»). В течение курса все пациентки сохраняли свой ежедневный рацион и обычную физическую активность.

У всех участниц перед началом исследования однократно определяли биохимические показатели крови (гликированный гемоглобин, уровень холестерина, липидный обмен (триглицериды, холестерин общий, липопротеины высокой и низкой плотности, индекс атерогенности) и уровень гормонов (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тетрайодтиронин). До и после курса «Endospheres Therapy» измеряли антропометрические параметры (линейные и весовые размеры тела), оценивали показатели биоимпедансометрии и ультразвукового исследования кожи [7, 8].

Для исследования характера тканевых изменений в процессе лечения до и после курса терапии оценивали динамику компартментов микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью портативного лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2018/7853 от 26.11.2018 г.). Анализатор располагали в верхней трети бедра в области бедренного треугольника, замеры производили в течение 10 минут до начала лечения и после 12 процедур «Endospheres Therapy». Оценку состояния микроциркуляции и ее регуляции оценивали в относительных единицах (условных перфузионных единицах (пф)) по параметрам базального кровотока (ПМ – показатель микроциркуляции; σ – флукс, среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний от значения М, Kv (%) – коэффициент вариации, вычисляемый по формуле $Kv = \sigma/M \times 100\%$) и амплитудно-частотного

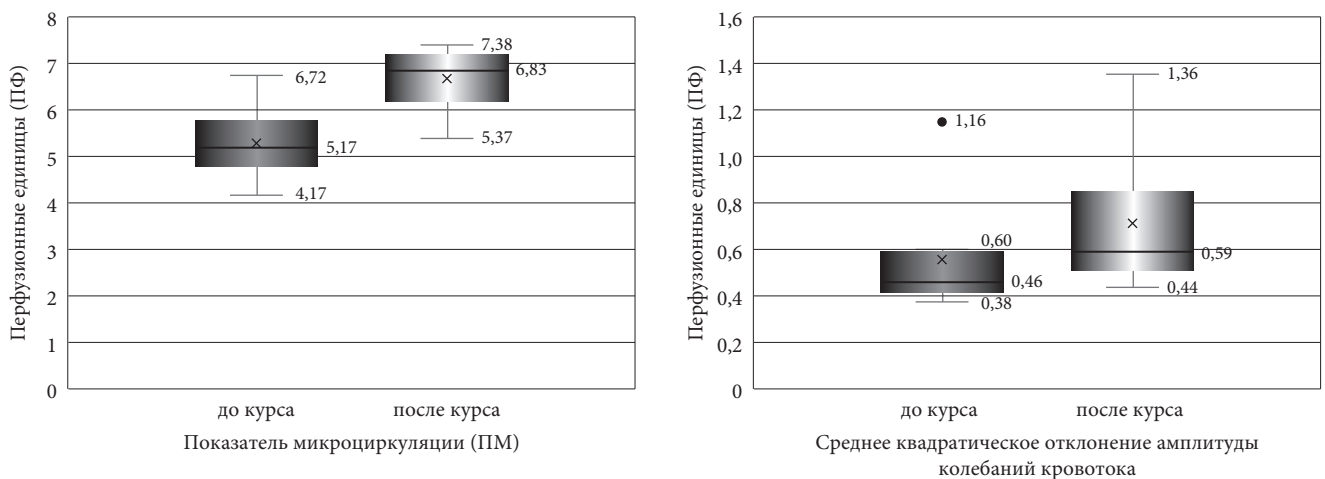


Рис. 1. Показатели постоянной (ПМ) и переменной (σПМ), составляющих перфузии за 10-минутные интервалы записи ЛДФ-граммы у пациенток с гиноидной липодистрофией до и после курса «Endospheres Therapy» (Me [Q1; Q3]).

спектра (АЧС) колебаний перфузии, отражающего активные и пассивные механизмы регуляции кровотока (Аэ – амплитуды эндотелиальных колебаний, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – миогенных колебаний, Ад – дыхательных колебаний и Ас – сердечных колебаний).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Стандартная обработка выборок включала подсчет значений средних арифметических величин, среднего квадратичного отклонения, медианы (Me) с указанием 25-го (Q1) и 75-го (Q3) перцентилей. Сравнение показателей по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием теста согласованных пар Вилкоксона или U-критерия Манна – Уитни. При сравнении двух групп с нормальным характером распределения данных использовали *t*-тест для независимых группировок. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Общее состояние микроциркуляции в анализируемой области оценивали по средним значениям показателей перфузии. Результаты измерений величины среднего потока крови в интервале времени регистрации (10 мин), произведенные до и после курса «Endospheres Therapy» представлены на рис. 1.

Отметим, что после 12-й процедуры компрессионной микровибрации отмечается статистически значимое (в 1,3 раза, $p < 0,05$) увеличение параметра ПМ (постоянной составляющей ЛДФ-сигнала), отражающего уровень перфузии крови в сосудах микроциркуляции. При этом переменная составляющая перфузии σПМ, характеризующая глубину модуляции кровотока, также увеличивается в 1,3 раза. Коэффициент вариации *Kv* после курса терапии имел тенденцию к увеличению: 10,8% против исходных 10,6%.

Для более детального анализа величину средней перфузии (ПМ) подразделяют на Мнутр (показатель нутритивного кровотока) и Мшунт (показатель шунтового кровотока). После курса «Endospheres Therapy» отмечено статистически значимое увеличение Мнутр в 1,8 раза по отношению к показателям до лечения при снижении объема функционального шунтирования на 17% (табл.).

Значения показателей активных механизмов регуляции кровотока Аэ и Ан после процедур компрессионной микровибрации повышались на 23 и 25% соответственно. Наиболее значимые изменения отмечены в динамике Ам колебаний по сравнению с исходными величинами: амплитуда миогенных колебаний увеличилась в 1,7 раза ($p < 0,05$). Анализ пассивных механизмов модуляции кровотока также показал повышение Ад и Ас колебаний на 33 и 34% соответственно ($p < 0,05$). Представленные данные можно однозначно расценивать как стимуляцию механизмов контроля микрососудистого тонуса

Таблица

Динамика показателей микроциркуляции в области бедренного треугольника у женщин с гиноидной липодистрофией, получавших лечение методом компрессионной микровибрации

Сроки обследования	Показатели микроциркуляции (перф. ед.) $M \pm \sigma$							
	ПМ	Мнутр	Мшунт	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
До лечения	5,27 ± 0,74	2,75 ± 1,26	2,48 ± 1,16	0,13 ± 0,04	0,16 ± 0,07	0,27 ± 0,13	0,12 ± 0,07	0,23 ± 0,04
После лечения	6,67 ± 0,66*	4,84 ± 1,56*	2,06 ± 1,14	0,16 ± 0,06	0,20 ± 0,08	0,45 ± 0,11*	0,16 ± 0,08*	0,31 ± 0,06*

Примечание: * – $p < 0,05$.
ПМ – показатель микроциркуляции; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; Мшунт – показатель шунтового кровотока; Аэ – амплитуды эндотелиальных колебаний; Ан – амплитуды нейрогенных колебаний; Ам – миогенных колебаний; Ад – амплитуды дыхательных колебаний; Ас – амплитуды сердечных колебаний.

при коррекции целлюлита методом компрессионной микровибрации.

Обсуждение

Лечение целлюлита на сегодня остается одним из наиболее востребованных запросов в эстетической медицине. Специалистами предлагаются разнообразные инвазивные и неинвазивные методы, среди которых технологии, использующие физиотерапевтические стратегии с четкой направленностью воздействия на определенные ткани и физиологические механизмы прочно заняли свою нишу. Компрессионная микровибрация уже успешно зарекомендовала себя в качестве деликатного и эффективного способа ремоделирования текстуры кожи, форм и объемов тела в долгосрочном периоде [3, 6, 9].

Лечебный потенциал метода основан на возможности благоприятного воздействия на кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, кровообращение, лимфодренаж и структуры жировой ткани.

Для объективной оценки изменений гемодинамической ситуации в микрососудистом русле мы использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющий выявить и количественно охарактеризовать индивидуально-типологические особенности скорости локального кровотока, перфузии и механизмов их регуляции.

Проанализированные нами расчетные параметры ПМ, σ ПМ и K_v позволяют судить об особенностях интегральной картины микроциркуляции. После курса «Endospheres Therapy» увеличение средних значений постоянной и переменной составляющих перфузии практически на 30% и более свидетельствуют о перестройке кровотока на микроциркуляторном уровне со значительным улучшением гемодинамики, увеличением числа функционирующих капилляров, изменением концентрации и скорости потока эритроцитов, улучшением перфузионных процессов в тканях [10, 11]. При этом улучшение микроциркуляторных процессов происходит на фоне выраженного повышения нутритивной (обменной) направленности тканевого кровотока (Мнутр) в сочетании со снижением шунтового (Мшунт), что демонстрирует изменение тканевого кровотока в соответствии с локальными потребностями и наличие активного обмена субстратами метаболизма между кровью и тканями [12].

Проведение спектрального амплитудно-частотного анализа колебательных процессов в микроциркуляторном русле с разложением их на физиологически значимые механизмы позволяет установить особенности модуляции тканевого кровотока в процессе лечения методом компрессионной микровибрации. Высокий уровень тканевой гемоперфузии поддерживают миогенный и нейрогенный факторы вазодилатации. Повышение эндотелиальной компоненты обусловлено сосудорасширяющим действием оксида азота и отражает имеющийся резерв эндотелиального фактора релаксации для усиления капиллярного кровотока. Синхронизация этих процессов осуществляется при участии системных

компенсаторно-адаптивных механизмов за счет повышения сердечных и дыхательных ритмов [13, 14].

Заключение

Результаты положительной динамики показателей микроциркуляторного русла свидетельствуют о высокой эффективности применения «Endospheres Therapy» в лечении гиноидной липодистрофии. Процедуры компрессионной микровибрации реализуют интегральный патогенетический подход к устранению целого комплекса проблем, связанных с целлюлитом: нарушения микроциркуляции, лимфодренажа, депрессии обменных процессов и транспорта метаболитов. Метод лазерной доплеровской флоуметрии позволяет объективизировать уровень дисфункции микроциркуляторной системы и обеспечивает проведение персонализированного контроля за адекватностью и результативностью проводимого лечения.

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 – КЗЗ, ВИА

Сбор и обработка материала – РНО, ФАА

Статистическая обработка – РНО

Написание текста – КЗЗ, ФАА

Редактирование – КЗЗ, ВИА

Литература / References

1. Tokarska K, Tokarski S, Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A, Bogaczewicz J. Cellulite: a cosmetic or systemic issue? Contemporary views on the etiopathogenesis of cellulite. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):442–6. doi: 10.5114/ada.2018.77235
2. Bass LS, Kaminer MS. Insights into the pathophysiology of cellulite: a review. *Dermatol Surg.* 2020;46 Suppl 1(1):S77–S85. doi: 10.1097/DSS.0000000000002388
3. Bennardo L, Fusco I, Cuciti C, Sicilia C, Salsi B, Cannarozzo G, Hoffmann K, Nisticò SP. Microwave therapy for cellulite: an effective non-invasive treatment. *J Clin Med.* 2022;11(3):515. doi: 10.3390/jcm11030515
4. Young VL, DiBernardo BE. Comparison of Cellulite Severity Scales and Imaging Methods. *Aesthet Surg J.* 2021;41(6):NP521–NP537. doi: 10.1093/asj/sjaa226
5. Hogan S, Velez MW, Kaminer MS. Updates on the understanding and treatment of cellulite. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(4):242–6. doi: 10.12788/j.sder.2018.056
6. Piotrowska A, Czerwińska-Ledwig O, Stefańska M, Pałka T, Maciejczyk M, Bujas P, Bawelski M, Ridan T, Żychowska M, Sadowska-Krępa E, Dębiec-Bąk A. Changes in skin microcirculation resulting from vibration therapy in women with cellulite. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3385. doi: 10.3390/ijerph19063385
7. Кардашова З.З., Ратникова Н.О., Василенко И.А., Фомичева А.А. Компрессионная микровибрация: опыт применения метода для физиотерапевтического лечения целлюлита. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2022;21(6):391–400. [Kardashova ZZ, Ratnikova NO, Vasilenko IA, Fomicheva AA. Compression microvibration: Experience of using the method for the physiotherapeutic

- treatment of cellulite. *Russian Journal of the Physiotherapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2022;21(6):391–400 (In Russ.)). doi: 10.17816/rjpbr403993
8. Кардашова З.З., Селезнева Е.В., Ратникова Н.О., Василенко И.А. Динамика ультрасонографической картины кожи и подкожной клетчатки при физиотерапевтическом лечении целлюлита методом компрессионной микровибрации: нерандомизированное проспективное исследование. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2023;5(3):227–36. [Kardashova ZZ, Selezneva EV, Ratnikova NO, Vasilenko IA. Dynamics of the ultrasonographic picture of the skin and subcutaneous tissue in the physiotherapy treatment of cellulite by compression microvibration: a non-randomized prospective study. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2023;5(3):227–36 (In Russ.)). doi: 10.36425/rehab568644
9. Salsi B, Coli F, Ronconi L, Fusco I, Zingoni T, Bonan P. Use of a microwave device for the treatment of cellulite and localized fat adiposity: a 1-year follow-up study. *Skin Res Technol*. 2023;29(7):e13408. doi: 10.1111/srt.13408
10. Пилюева Н.Г., Бурдули Н.М. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике микроциркуляторных нарушений при внебольничных пневмониях и их коррекция. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;2:179–86. [Pilieva NG, Burduli NM. Laser Doppler flowmetry in diagnosis of microcirculation disorders at extrahospital pneumonia and their correction. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;2:179–86 (In Russ.)). doi: 10.12737/19745
11. Скрипаль А.В., Фаркад А., Машков К.В., Усанов А.Д., Аверьянов А.П. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023;22(4):35–41. [Skrripal AV, Farkad A, Mashkov KV, Usanov AD, Averyanov AP. Laser flowmetry of microcirculation of the finger depending on the external temperature and the limb position. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2023;22(4):35–41 (In Russ.)). doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41
12. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Дадаева В.А., Ким О.Т., Михайлова М.А., Васильев Д.К., Джиева О.Н., Акашева Д.У., Драпкина О.М. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. *Профилактическая медицина*. 2021;24(7):60–9. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dadaeva VA, Kim OT, Mikhailova MA, Vasilyev DK, Dzhioeva ON, Akasheva DU, Drapkina OM. Upper limbs skin microvascular characteristics in healthy men of working age. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(7):60–9 (In Russ.)). doi: 10.17116/profmed20212407160
13. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П. Особенности нелинейных динамических процессов и их взаимосвязь с показателями микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Лазерная медицина*. 2022;26(2):15–20. [Streltsova NN, Vasiliev AP. Non-linear dynamic processes and their correlation with indicators of microcirculation in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries according to laser doppler flowmetry. *Laser Medicine*. 2022;26(2):15–20 (In Russ.)). doi: 10.37895/2071-8004-2022-26-2-15-20
14. Козлов В.И., Сахаров В.Н., Гурова О.А., Сидоров В.В. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;20(3):46–53. [Kozlov VI, Sakharov VN, Gurova OA, Sidorov VV. Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2021;20(3):46–53 (In Russ.)). doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53

УДК 616.517-036.17-06

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-33-36



Структура коморбидности у пациентов с псориазом по данным дерматологического отделения

Е.А. Трапезникова, А.И. Якубович, Э.Г. Гайдарова

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Цель исследования: анализ структуры сопутствующей патологии у пациентов с распространенным вульгарным псориазом, получавших медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара дерматологического профиля. **Материалы и методы:** проведено открытое, неконтролируемое, одноцентровое ретроспективное исследование историй болезни 100 пациентов с распространенной бляшечной формой псориаза, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении клиник Иркутского государственного медицинского университета. Сопутствующая патология устанавливалась на основании данных анамнеза и физикального осмотра, результатов лабораторных исследований и консультаций терапевта и смежных специалистов. **Результаты:** заболевания органов желудочно-кишечного тракта составили 81%, из них неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 43%. Эндокринопатии отмечены у 72% пациентов, у 30% обследуемых имелось ожирение различной степени, у 14% – сахарный диабет 2-го типа. Патология органов кровообращения диагностирована у 34% пациентов, из них гипертоническая болезнь – у 29%. Псориатический артрит выявлен в 11% случаев. У пациентов до 40 лет в среднем отмечено 1–2 коморбидных состояния, тогда как к возрасту 60 лет количество сопутствующих патологий увеличивается до 4–5. Только 17% обследуемых не имели сопутствующей патологии. **Заключение:** псориаз у большинства пациентов ассоциирован с определенными заболеваниями и является предвестником их развития, что необходимо учитывать при выборе персонализированной тактики лечения.

Ключевые слова: псориаз, коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь

Поступила в редакцию: 26.04.24. Получена после доработки: 03.05.24, 06.05.24, 11.05.24, 28.05.24. Принята к публикации: 31.05.24

Для цитирования: Трапезникова Е.А., Якубович А.И., Гайдарова Э.Г. Структура коморбидности у пациентов с псориазом по данным дерматологического отделения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:33–36. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-33-36

Для корреспонденции: Трапезникова Екатерина Андреевна – ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1); ORCID: 0009-0002-0063-1630; тел. +7 (904) 113-88-38; e-mail: trapeznikova.cath@gmail.com

Comorbidity structure in psoriasis patients according to dermatology department data

Е.А. Trapeznikova, A.I. Yakubovich, E.G. Gaydarova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Aim. An analysis of the structure of concomitant pathology in patients with widespread psoriasis vulgaris. **Materials and methods.** An open, uncontrolled, single-center retrospective study of the case histories of 100 patients with widespread plaque psoriasis who received medical care in a dermatology department of Irkutsk State Medical University clinics was carried out. Concomitant pathology was established on the basis of anamnesis and physical examination, as well as laboratory tests and consultations with a physician and related specialists. **Results.** Diseases of the gastrointestinal tract accounted for 81%, of which non-alcoholic fatty liver disease was detected in 43%. Endocrinopathies were noted in 72% of patients, a third (30%) had obesity of varying degrees, and 14% had type 2 diabetes mellitus. Pathologies of the circulatory system was diagnosed in 34% of patients, including hypertension in 29%. Psoriatic arthritis was detected in 11% of cases. In patients under 40 years of age, an average of 1–2 comorbid conditions were noted, while the number of concomitant diseases increased to 4–5 by the age of 60. Only 17% of the patients had no comorbidities. **Conclusions.** In the majority of patients, psoriasis is associated with certain diseases, being a harbinger of their development. This fact should be taken into account when determining personalized treatment tactics.

Keywords: psoriasis, comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, diabetes mellitus, hypertension

Received 24 April 2024; Revised 3, 6, 11, 28 May 2024; Accepted 31 May 2024

For citation: Trapeznikova E.A., Yakubovich A.I., Gaydarova E.G. Comorbidity structure in patients with psoriasis according to dermatology department data. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:33–36. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-33-36

Corresponding author: Ekaterina A. Trapeznikova, resident of the Department of dermatovenereology and cosmetology of the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia); ORCID: 0009-0002-0063-1630; tel.: +7 (904) 113-88-38; e-mail: trapeznikova.cath@gmail.com

Псориаз по-прежнему является одной из самых актуальных проблем современной дерматологии. Широкая

распространенность дерматоза (243,7 заболевания на 100 тысяч населения, согласно данным официальной

государственной статистики в Российской Федерации в 2021 г.), высокая заболеваемость (59,3 на 100 тысяч населения), значительная доля в структуре общей дерматологической заболеваемости долгие годы обращают на себя внимание многих специалистов [1]. Кроме того, имеется большое количество данных об ассоциации псориаза с определенными коморбидными состояниями. Коморбидность – сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой [2]. У пациентов с псориазом отмечается повышенный риск развития сахарного диабета второго типа, ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, болезни Крона, депрессии и других состояний [3–7].

Цель: анализ структуры сопутствующей патологии у пациентов с распространенным вульгарным псориазом, получавших медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара дерматологического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено открытое, неконтролируемое, одноцентровое ретроспективное исследование историй болезни 100 пациентов с распространенной бляшечной формой псориаза, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении клиник Иркутского государственного медицинского университета. В исследование включены 48 женщин и 52 мужчины, средний возраст участников составил $47,7 \pm 14,9$ года. У всех обследуемых патологический кожный процесс носил распространенный характер. Сопутствующая патология устанавливалась на основании данных анамнеза и физикального осмотра, результатов лабораторных исследований и консультаций терапевта и смежных специалистов.

Критерии соответствия: в исследование включены пациенты с диагнозом псориаз, распространенная бляшечная форма (L40.0 по МКБ-10), согласно действующим клиническим рекомендациям РОДВК. Коморбидности определялись на основании данных анамнеза и физикального осмотра, результатов лабораторных исследований. Все пациенты были консультированы терапевтом и смежными специалистами в зависимости от показаний.

Критериями не включения являлись другие формы псориаза (например, каплевидный или пустулезный) – ограниченные формы.

При анализе данных применены методы описательной и аналитической статистики. Вычислялась доля проявлений каждой исследуемой категории (выявленных коморбидностей), выраженное в процентах от общего количества наблюдений [8]. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Microsoft Office Excel 2016.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 25.03.2024 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Результаты исследования

Результаты выявленных коморбидностей у больных псориазом, полученных при анализе историй болезни, представлены в таблице.

По данным проведенного исследования установлено, что наибольший удельный вес сопутствующей патологии при псориазе составили заболевания органов желудочно-кишечного тракта (81%), из них преобладающее значение имела неалкогольная жировая болезнь печени – 43%. Диагноз желчнокаменной болезни выставлен 25% пациентов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявлена у 9% пациентов, хронический панкреатит – у 4% обследуемых.

Среди эндокринопатий у трети пациентов (33%) выявлено ожирение различной степени, избыточную массу тела имели 18% обследуемых. Частота встречаемости сахарного диабета составила 14%, у 4% пациентов диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. Патология щитовидной железы выявлена у 6% пациентов: у равного количества обследуемых (по 3%)

Таблица
Частота встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом

Коморбидное состояние	Частота встречаемости
Неалкогольная жировая болезнь печени	43%
Ожирение	33%
Дислипидемия	31%
Гипертоническая болезнь	29%
Желчнокаменная болезнь	25%
Бессимптомная гиперурикемия	25%
Нефроптоз	21%
Избыточная масса тела	18%
Сахарный диабет 2-го типа	14%
Псориатический артрит	11%
Анемия неуточненного генеза	10%
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	9%
Мочекаменная болезнь	8%
Ишемическая болезнь сердца	5%
Нарушенная толерантность к глюкозе	4%
Хронический панкреатит	4%
Многоузловой зоб	3%
Одноузловой зоб	3%
Фибрилляция предсердий	2%

выставлены диагнозы одноузлового и многоузлового зоба. В целом удельный вес патологий эндокринной системы составил 75%.

Заболевания органов кровообращения отмечены у 36% пациентов, из них диагноз гипертонической болезни поставлен 29% обследуемых, частота встречаемости ишемической болезни сердца составила 5%. Фибрилляция предсердий имела у 2% обследуемых.

Псориатический артрит разной степени активности отмечался у 11% пациентов.

Диагноз мочекаменной болезни установлен у 8% обследуемых, а по данным ультразвукового исследования в 21% случаев выявлен нефроптоз различной степени.

По результатам биохимического анализа крови у 25% пациентов отмечена бессимптомная гиперурикемия, дислипидемия диагностирована у 31% обследуемого. У 10% пациентов по результатам клинического анализа крови выявлена анемия неуточненного генеза.

Кроме того, у одной пациентки имела миома матки, а двое обследуемых страдали бронхиальной астмой.

Обсуждение полученных данных

Полученные при проведении исследования результаты согласуются с данными опубликованных систематических обзоров и метаанализов. Подтверждено, что у пациентов с псориазом отмечаются повышенные риск развития и частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний, отягощающих течение дерматоза. При анализе полученных данных было выявлено, что псориаз наиболее часто ассоциирован с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы и псориатическим артритом. Обращает на себя внимание высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (43%), ожирения (33%) и гипертонической болезни (29%).

Предполагается, что развитие коморбидных состояний при псориазе основано на общих патогенетических механизмах и не зависит ни от образа жизни пациента, ни от социально-экономических факторов, а также имеет тенденцию увеличиваться с возрастом [6]. Определено, что псориаз имеет ряд общих генов и иммунологических признаков с часто встречающимися при нем заболеваниями [3]. По современным представлениям, центральным звеном патогенеза псориаза является путь интерлейкина-23/Th17 [1]. Было выявлено, что данный путь также играет важную роль в развитии заболеваний органов кровообращения и эндокринной системы, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [9, 10].

На основании полученных данных установлено, что пациенты до 40 лет в среднем имеют 1–2 коморбидных состояния, тогда как к возрасту 60 лет количество сопутствующих патологий увеличивается до 4–5.

У одной пациентки было выявлено 6 хронических заболеваний. Кроме того, у пациентов, имевших коморбидности, отмечалась торпидность течения патологического кожного процесса и резистентность к проводимой стандартной терапии. Стоит отметить, что по результатам исследования только 17% пациентов не имели сопутствующей патологии.

Данное исследование показало, что псориаз у большинства пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в дерматологическое отделение клиник ИГМУ, сочетается с определенными коморбидными состояниями, а довольно часто является предвестником или соучастником их развития. Анализ данных продемонстрировал более высокую частоту встречаемости неалкогольной жировой болезни печени, ожирения и гипертонической болезни. В целом сравнение полученных нами результатов с российскими пациентами с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, обращающимися за медицинской помощью в специализированные медицинские организации государственной системы здравоохранения, продемонстрировали схожую высокую частоту встречаемости заболеваний органов желудочно-кишечного тракта [11], а также с опубликованными данными зарубежных регистров пациентов с псориазом [12, 13], касающихся других вариантов коморбидных состояний. Полученные результаты диктуют необходимость комплексного подхода к ведению больного псориазом, учитывая при выборе как тактики, так и стратегии проводимого лечения, мероприятия, которые должны быть направлены не только на регресс патологического кожного процесса, но и на коррекцию метаболических нарушений, предупреждение развития или улучшение течения сопутствующих заболеваний, что в конечном счете положительно скажется на ближайших и отдаленных результатах лечения и, как следствие, качестве жизни пациента.

Заключение

Проведенное исследование показало, что псориаз у большинства пациентов преимущественно ассоциирован с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (81%), эндокринопатиями (72%) и системы кровообращения (34%), является соучастником их развития и дальнейшего течения, что безусловно приводит к взаимосвязанному негативному влиянию их друг на друга и, соответственно, необходимости учета этого фактора при выборе тактики проводимого лечения. Терапия пациентов с псориазом при наличии у них коморбидных состояний должна быть направлена не только на регресс патологического кожного процесса, но и на корректировку метаболических нарушений, предупреждение их усугубления, в том числе и вследствие проводимой терапии кожного процесса.

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. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Кубанова А.А. Москва, 2023, 78 с. [Kubanov AA, Ed. Psoriasis. Clinical guidelines. Moscow; 2023; 78 p. (In Russ.)].
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, Boldueva SA, Garganeeva NP, Doshchitsin VL, Karateev AE, Kotoskaya YuV, Lila AM, Lukyanov MM, Morozova TE, Pereverzev AP, Petrova MM, Pozdnyakov YuM, Syrov AV, Tarasov AV, Tkacheva ON, Shalnova SA. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
3. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., Мыльникова Е.С., Бочкарев Ю.М., Жунисова Д.С. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(4):369–74. [Ufimtseva MA, Popov AA, Fedotova LV, Mylnikova ES, Bochkarev YuM, Zhunisova DS. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(4):369–74 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12517
4. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732–40. doi: 10.1111/1346-8138.15840
5. Daugaard C, Iversen L, Hjulster KF. Comorbidity in Adult Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis (Auckl.)*. 2022; 12: 139–50. doi: 10.2147/PTT.S328572
6. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):170–3. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257
7. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00033. doi: 10.2340/00015555-3387
8. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях: в 2 ч. Ч. I. Под ред. Красько О.В. Минск, МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2014, 127 с. [Kras'ko OV, Ed. Statistical analysis of data in medical research: in 2 parts. Part I. Minsk, MGEU named after A.D. Sakharov, 2014, 127 p. (In Russ.)].
9. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1695–706. doi: 10.1111/jdv.16273
10. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377–90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
11. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(1):33–41 (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1268
12. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Menter A. PSOLAR Steering Committee. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014;171(1):137–47. doi: 10.1111/bjd.13013
13. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZ, McElhone K, Lunt M, Barker JN, Burden AD, Ormerod AD, Reynolds NJ, Smith CH, Griffiths CE. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):510–8. doi: 10.1111/bjd.13908

УДК 616.24-036.12: 612.433.018-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41



Концентрация адипокинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Я.Б. Ховаева, А.И. Панькова, Б.В. Головской, Е.И. Воронова, Н.П. Моисеенко, Д.Ю. Соснин

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Цель: изучить сывороточную концентрацию адипонектина и лептина у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ. **Материалы и методы:** в исследование были включены 116 человек, разделенных на две группы: основную ($n = 96$), которую составили пациенты с ХОБЛ, стратифицированных на 4 подгруппы, и контрольную ($n = 20$). Концентрацию адипонектина и лептина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). **Результаты:** выявлены статистически значимые различия в содержании сывороточного адипонектина между контрольной группой и больными ХОБЛ в стадиях В, С и D ($p = 0,0004$), но его концентрация не коррелировала с индексом массы тела и содержанием жировой ткани. Различия в концентрации лептина между группами отсутствовали ($p = 0,1288$), однако его содержание коррелировало с индексом массы тела ($R = -0,710871$) и содержанием жировой ткани ($R = -0,677900$). Между сывороточной концентрацией адипонектина и лептина не обнаружено заметной корреляции ($R = -0,098481$). **Заключение:** содержание индивидуальных адипокинов продемонстрировало различную зависимость от антропометрических показателей у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: адипокины, адипонектин, лептин, хронические обструктивные заболевания легких, индекс массы тела, содержание жировой ткани

Поступила в редакцию: 10.10.23. Получена после доработки: 18.10.23, 11.12.23. Принята к публикации: 07.02.24

Для цитирования: Ховаева Я.Б., Панькова А.И., Головской Б.В., Воронова Е.И., Моисеенко Н.П., Соснин Д.Ю. Концентрация адипокинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26); ORCID: 0000-0002-1232-8826; тел.: +7 (342) 230-22-37; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Concentration of blood adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ya.B. Khovaeva, A.I. Pankova, B.V. Golovskoy, E.I. Voronova, N.P. Moiseenko, D.Yu. Sosnin

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Aim. To study the serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with varying degrees of severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 116 patients divided into two groups: the main group ($n = 96$) consisting of COPD patients and stratified into four subgroups and a control group ($n = 20$). The concentration of adiponectin (ng/ml) and leptin was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA). **Results.** Statistically significant differences in serum adiponectin contents were revealed between the control group and COPD patients in stages B, C, and D ($p = 0.0004$); however, its concentration did not correlate with the body mass index and adipose tissue content. No differences were detected in the concentration of leptin between the groups ($p = 0.1288$); however, its content correlated with the body mass index ($R = -0.710871$) and adipose tissue content ($R = -0.677900$). No noticeable correlation was found between the serum concentrations of adiponectin and leptin ($R = -0.098481$). **Conclusions.** The content of individual adipokines demonstrated a different dependence on the anthropometric indicators in COPD patients.

Keywords: adipokines, adiponectin, leptin, chronic obstructive pulmonary diseases, body mass index, adipose tissue content

Received 10 October 2023; Revised 18 October, 11 December 2023; Accepted 7 February 2024

For citation: Khovaeva Ya.B., Pankova A.I., Golovskoy B.V., Voronova E.I., Moiseenko N.P., Sosnin D.Yu. Concentration of blood adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41

Corresponding author: Dmitriy Y. Sosnin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of faculty therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics, E.A. Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya St., 614990, Perm, Russia); e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов дыхания взрослого населения [1, 2]. Среди причин патологических процессов, формирующихся при ХОБЛ, ведущее место занимает нарушение функции внешнего дыхания [3]. Одним из факторов,

приводящих к нарушению внешнего дыхания, является факт нарушения питания и развитие ожирения. Наибольшая распространенность ожирения характерна для пациентов с начальными стадиями ХОБЛ и значительно уменьшается в терминальных стадиях заболевания [4, 5].

Подтверждена взаимосвязь продолжительности жизни пациентов с ХОБЛ и индекса массы тела (ИМТ). Ожирение у таких пациентов способствует ухудшению функции внешнего дыхания, увеличивает одышку и потребность в бронходилатирующих препаратах, а также сопровождается увеличением смертности уже на ранних стадиях ХОБЛ [4, 6]. С другой стороны, у больных на терминальных стадиях ХОБЛ ожирение связано с улучшением выживаемости [7]. Это явление получило название «obesity paradox», или «парадокса ожирения» и активно изучается в настоящее время [8, 9, 10].

Известно, что жировая ткань является метаболически активной, продуцирующей большое количество различных биологически активных веществ тканью. Среди них выделяется группа соединений белковой природы, так называемых адипокинов [11, 12]. На сегодня в литературе приводится ограниченное число публикаций, посвященных анализу концентрации таких основных адипокинов, как адипонектин и лептин при ХОБЛ.

Цель исследования – изучить сывороточную концентрацию адипонектина и лептина у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль», выполненное с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

В исследование были включены 116 человек, разделенных на две группы: основную ($n = 96$) и контрольную ($n = 20$).

Основную группу составили 96 больных с ХОБЛ, госпитализированных в ГKB № 2 им. Ф.Х. Граля, разделенных по тяжести на четыре подгруппы (А, В, С, D).

Критерии включения в исследование: пациенты с ХОБЛ различной степени тяжести по GOLD (2017 г.) [13] в возрасте от 40 до 85 лет в состоянии

компенсации; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: туберкулез легких и бронхоэктазы; состояния, сопровождающиеся гипоксией, не связанной с ХОБЛ: анемии любого генеза со снижением концентрации гемоглобина менее 117 г/л, проживание в местности с низким парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе в течении последних шести месяцев (высокогорье, Крайний Север); печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IV ФК (NYHA); злокачественные опухоли; отказ от участия в исследовании.

Стратификация подгрупп ХОБЛ осуществлялась на основе интегральной оценки проявления симптомов и частоты обострений по классификации GOLD (2017 г.) [13].

Контрольную группу составили 20 человек, проходивших плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, но различались по возрасту (табл. 1).

В исследовании использовались остаточные образцы сыворотки крови, сохранившиеся в клиничко-диагностической лаборатории после выполнения всех исследований.

Концентрацию адипонектина (нг/мл) и лептина (нг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора ELISA Kit for Adiponectin (кат. No. SEA 605Hu;) («Cloud-Clone Corp.», Китай – США) с чувствительностью 0,069 нг/мл и диапазоном определений 0,156–10 нг/мл и набора ELISA Kit for Leprin (кат. No. SEA 084Hu;) («Cloud-Clone Corp.», Китай – США) с чувствительностью 0,054 нг/мл и диапазоном определений 0,156–10 нг/мл.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали только у пациентов основной группы по стандартной формуле, предложенной Адольфом Кетле в 1969 году: $\text{масса(кг)}/\text{рост(м)}^2$, абсолютное содержание жировой ткани оценивали по формуле, предложенной Я. Матейкой (1921): $D = d \times S \times k$, где D – вес жирового компонента

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Основная группа ($n = 102$)				Контрольная группа ($n = 20$)
	подгруппа А	подгруппа В	подгруппа С	подгруппа D	
Количество (мужчины / женщины), чел.	14 (12/2)	17(13/4)	35 (27/8)	30 (25/5)	20 (15/5)
Возраст, лет	56,6 ± 9,92	64,3 ± 8,74	64,5 ± 9,31	67,1 ± 8,04	56,8 ± 9,66
	59 (44–65)	63(59–70)	64 (58–71)	68 (62–73)	57,5 (48,5–64)
	42–70	42–77	40–80	45–81	41–74
H -критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 102) = 13,56164; p = 0,0088^*$				
Медианный тест (парные сравнения)	$p_{A,B} = 0,543510; p_{A,C} = 0,338200; p_{A,D} = 0,016166^*; p_{A, \text{контр. гр.}} = 0,999999;$ $p_{B,C} = 0,99999; p_{B,D} = 0,99999; p_{B, \text{контр. гр.}} = 0,904987; p_{C,D} = 0,99999;$ $p_{C, \text{контр. гр.}} = 0,773131; p_{D, \text{контр. гр.}} = 0,115172$				

Примечание: в числителе: среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты
* – различие между группами по H -критерию Краскела – Уоллиса и результатам медианного теста.

(кг); d – средняя толщина кожно-жировой складки (мм); S – поверхность тела (м^2); k – коэффициент, равный 0,13. Относительное содержание жировой ткани (%ЖТ) определяли в процентах, используя уравнение Deurenberg: $\%ЖТ = 1,2 \times \text{ИМТ} + 0,23 \times \text{возраст} - 10,8 \times \text{пол} - 5,4$; где возраст – число полных лет, а пол – коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 – для женщин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 («StatSoft Inc.», США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики. С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки, на основании этих расчетов для дальнейшей статистической обработки применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения концентрации несвязанных между собой групп – критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью медианного теста. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

исследованными группами выявлены статистически значимые различия в уровне сывороточной концентрации адипонектина; в то же время статистически значимые различия в концентрации лептина отсутствовали (табл. 2).

У обследованных пациентов уровень адипонектина статистически значимо превышал результаты обследования между контрольной группой и пациентами ХОБЛ стадии В, С и D (рис. 1А). Сывороточная концентрация адипонектина у пациентов основной группы практически не коррелировала с ИМТ ($R = -0,136775$; $p = 0,183908$) и относительным содержанием жировой ткани ($R = -0,020715$; $p = 0,841226$) (рис. 1).

В отличие от адипонектина концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не отличалась ни со здоровыми, ни между пациентами с различной тяжестью течения ХОБЛ (табл. 2). Однако сывороточная концентрация лептина у пациентов основной группы коррелировала с ИМТ ($R = -0,710871$; $p < 0,000001$) (рис. 2А) и относительным содержанием жировой ткани ($R = -0,677900$; $p < 0,000001$) (рис. 2Б).

При сравнительном анализе концентрации адипонектина и лептина среди всех групп обследованных пациентов с ХОБЛ не выявили корреляции между сывороточными концентрациями адипонектина и лептина. Коэффициент корреляции Спирмена между адипонектином (адипонектин/лептин) составил $R = -0,098481$ и описывается уравнением: лептин (нг/мл) = $25,5637 - 0,0851x$ (концентрация адипонектина (нг/мл)).

Результаты исследования

Параметры описательной статистики, характеризующие концентрацию адипокинов в исследованных группах, представлены в таблице (табл. 2). Между

Таблица 2

Концентрация адипокинов (адипонектина, лептина) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Основная группа ($n = 106$)				Контрольная группа ($n = 20$)
	A ($n = 14$)	B ($n = 17$)	C ($n = 35$)	D ($n = 30$)	
Концентрация адипонектина (нг/мл)	$31,53 \pm 18,97$ 26,9 (22,6–32,2) 12,0–73,9	$46,18 \pm 30,03$ 46,0 (29,0–57,8) 0,5–106,6	$46,41 \pm 23,88$ 47,5 (24,4–63,7) 9,2–96,4	$53,29 \pm 33,07$ 46,65 (28,7–66,3) 6,5–134,1	$42,34 \pm 27,29$ 32,65 (5,30–24,4) 0,5–134,1
W-критерий Шапиро – Уилка	0,72077 $p = 0,0061$	0,94210 $p = 0,34394$	0,94908 $p = 0,10616$	0,92890 $p = 0,04591$	0,89802 $p = 0,03786$
H-критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 116) 20,36631$ $p = 0,0004^*$				
Медианный тест (попарные сравнения)	$p_{A,B} = 0,99999$; $p_{A,C} = 0,535682$; $p_{A,D} = 0,207401$; $p_{A,\text{контр. гр.}} = 0,999999$; $p_{B,C} = 0,99999$; $p_{B,D} = 0,99999$; $p_{B,\text{контр. гр.}} = 0,032241^*$; $p_{C,D} = 0,99999$; $p_{C,\text{контр. гр.}} = 0,003804^*$; $p_{D,\text{контр. гр.}} = 0,000854^*$				
Концентрация лептина (нг/мл)	$8,79 \pm 8,11$ 8,1 (2,0–12,0) 0,1–24,8	$24,43 \pm 25,14$ 14,6 (4,6–27,5) 0,3–80,1	$23,02 \pm 23,84$ 12,3 (6,7–38,5) 1,8–87,4	$24,47 \pm 28,35$ 13,75 (6,1–33,4) 0,5–125,5	$19,65 \pm 22,78$ 19,65 (5,30–24,4) 0,1–125,5
W-критерий Шапиро – Уилка	0,85582 $p = 0,02667$	0,82090 $p = 0,00398$	0,76883 $p = 0,00001$	0,76515 $p = 0,00002$	0,89802 $p = 0,03786$
H-критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 116) 7,13674$ $p = 0,1288$				
Медианный тест (попарные сравнения)	$p_{A,B} = 0,526349$; $p_{A,C} = 0,253136$; $p_{A,D} = 0,487468$; $p_{A,\text{контр. гр.}} = 0,999999$; $p_{B,C} = 0,99999$; $p_{B,D} = 0,99999$; $p_{B,\text{контр. гр.}} = 0,99999$; $p_{C,D} = 0,99999$; $p_{C,\text{контр. гр.}} = 0,99999$; $p_{D,\text{контр. гр.}} = 0,99999$				

Примечание: в числителе: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты.

* – различие между группами по H-критерию Краскела – Уоллиса и результатам медианного теста.

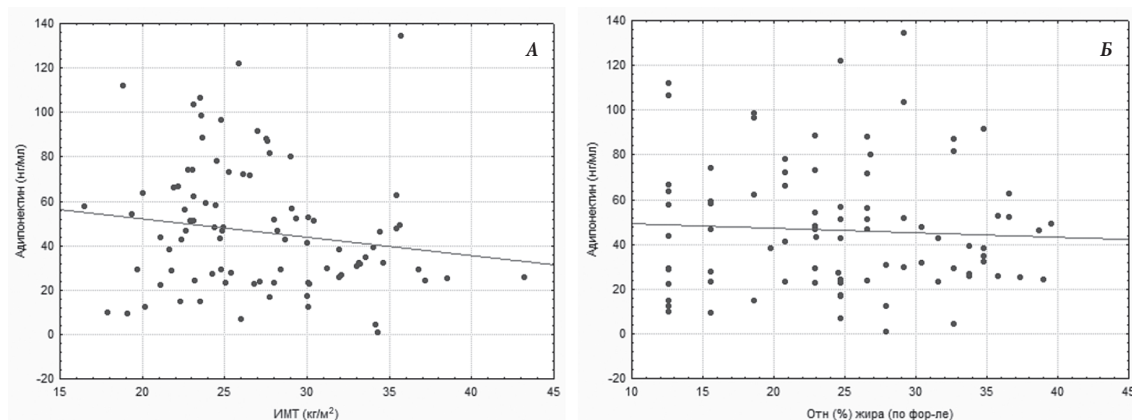


Рис. 1. Связь концентрации адипонектина (нг/мл) сыворотки крови с антропометрическими показателями обследованных основной группы ($n = 96$) (А – с индексом массы тела; Б – с относительным содержанием жировой ткани).

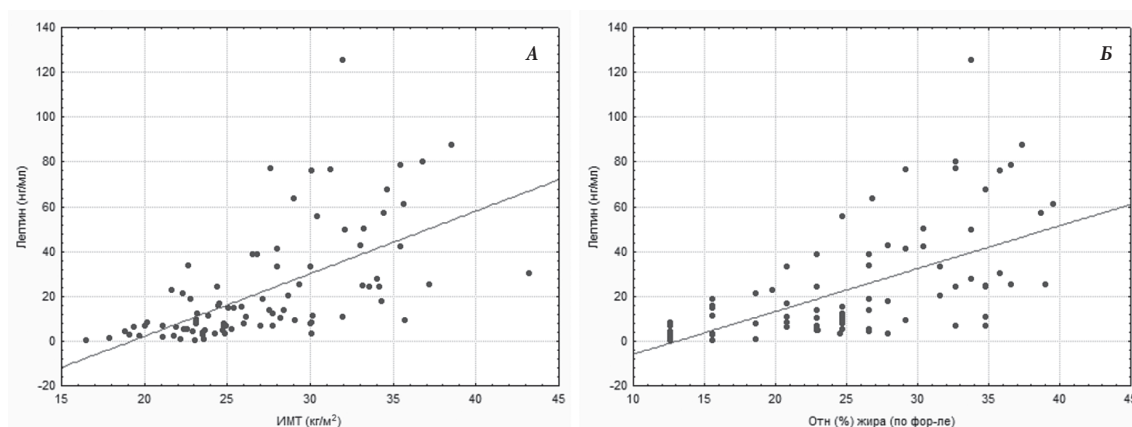


Рис. 2. Связь концентрации лептина (нг/мл) сыворотки крови с антропометрическими показателями обследованных (А – с индексом массы тела; Б – с относительным содержанием жировой ткани).

Обсуждение полученных данных

Известно, что адипокины характеризуются множеством эффектов на ткани, а также их продукция определяется различными факторами [11, 12]. В последние годы появились публикации о роли различных адипокинов при заболеваниях легких. Некоторые из них (апелин, резистин, адипонектин, лептин, хемерин или висфатин) играют роль в развитии и патогенезе заболеваний дыхательных путей, например ХОБЛ, астмы, легочной гипертензии или рака легких [14, 15].

Известны различные эффекты адипонектина в иммунных реакциях, в частности его противовоспалительное и кардиопротективное действие. Обнаруженное нами статистически значимое его увеличение в подгруппах с тяжелым течением ХОБЛ (подгруппы С и D) в сравнение контрольной группой может рассматриваться как один из компенсаторных механизмов.

В отношении лептина, наоборот, отмечается провоспалительный эффект. Учитывая, что пациенты обследовались в состоянии ремиссии, мы не обнаружили статистически значимых различий между группами. Установленная нами умеренная обратная корреляционная зависимость между ИМТ и сывороточной концентрацией лептина подтверждает

многочисленные литературные данные о связи концентрации лептина и содержания жировой ткани организме.

Заключение

Содержание адипонектина и лептина изменяются независимо друг от друга. У пациентов с ХОБЛ в стадии ремиссии концентрация лептина не коррелирует с тяжестью заболевания, а коррелирует с ИМТ и содержанием жировой ткани. Концентрация адипонектина, наоборот, увеличена у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ, что может рассцениваться как компенсаторный механизм.

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 – ХЯБ, ГБВ
Сбор и обработка материала – ПАИ, ВЕИ, МНП
Статистическая обработка – СДЮ
Написание текста – ХЯБ, ПАИ, СДЮ
Редактирование – ГБВ

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15–54. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, Belevskij AS, Leshchenko IV, Meshherjakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2014;(3):15–54 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
2. Lindberg A, Linder R, Backman H, Eriksson Ström J, Frølich A, Nilsson U et al. From COPD epidemiology to studies of pathophysiological disease mechanisms: challenges with regard to study design and recruitment process: respiratory and cardiovascular effects in COPD (COLIN). *Eur Clin Respir J*. 2017;17(4):1415095. doi: 10.1080/20018525.2017.1415095
3. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушение функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология*. 2017; 27(3):410–8. [Shustov SB, Kurenkova IG, Haritonov MA, Asjamov KV. Violation of the function of external respiration in various forms of pulmonary pathology. *Pulmonologiya*. 2017; 27(3):410–8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418
4. Wu TD, Ejike CO, Wise RA, McCormack MC, Brigham EP. Investigation of the Obesity Paradox in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, According to Smoking Status, in the United States. *Am J Epidemiol*. 2019;188(11):1977–83. doi: 10.1093/aje/kwz185
5. Čekerevac I, Lazić Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(5–6):322–7. (in Serbian)]. doi: 10.2298/SARH1106322C
6. Lian Smulders, Anniek van der Aalst, Erik D. E. T. Neuhaus, Sharona Polman, Frits M. E. Franssen, M. van Vliet & Martijn D. de Kruif (2020) Decreased Risk of COPD Exacerbations in Obese Patients, COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;17(5):485–91. doi: 10.1080/15412555.2020.1799963
7. Chittal P, Babu AS, Lavie CJ. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD*. 2015;12(1):14–8. doi: 10.3109/15412555.2014.915934
8. DeLapp DA, Glick C, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Patients with Obesity Have Better Long-Term Outcomes after Hospitalization for COPD Exacerbation. *COPD*. 2020;17(4):373–7. doi: 10.1080/15412555.2020.1781805
9. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):15–22. doi: 10.1007/s40519-017-0456-z
10. Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1337–46. doi: 10.2147/COPD.S75175
11. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014
12. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):744–53. doi: 10.1152/japplphysiol.00838.2009
13. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
14. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015;1:30–4. [Mineev VN, Lalaeva TM, Kuz'mina AA. Association of apelin-12, adiponectin, leptin and resistin in allergic bronchial asthma evaluated with integral indices. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;1:30–4 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2015.1.30
15. Chwalba A, Machura E, Ziora K, Ziora D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504–10. doi: 10.5603/EP.a2019.0051

УДК 616.248-02+616.379-008.64-02]:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46



Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа

А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Цель. Изучить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарным диабетом 2-го типа и определить его ассоциацию с клинико-лабораторными и инструментальными данными. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2-го типа, разделенные на 3 группы для проведения сравнительного анализа, в каждой группе по 80 человек. Во всех группах проведены клиническое обследование, тест по контролю над астмой (Asthma Control Test) у пациентов с бронхиальной астмой, лабораторное исследование глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина, спирометрия, молекулярно-генетический анализ полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) методом полимеразной цепной реакции. Для анализа данных использовались непараметрические методы статистики. **Результаты.** Пациенты с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и бронхиальной астмы имеют более высокую частоту встречаемости G-аллели полиморфизма гена рецептора лептина (Arg223Gln) по сравнению с пациентами с изолированными данными заболеваниями. G-аллель полиморфизма LEPR (Arg223Gln) связан с более высокой частотой развития сахарного диабета 2-го типа у больных бронхиальной астмой. Обнаружена ассоциация G-аллели в гене LEPR у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа с недостижением целевого значения глюкозы в крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 и плохим контролем бронхиальной астмы. **Заключение.** Отмечается влияние полиморфизма рецептора лептина на особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Анализ полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) может помочь выявить пациентов с бронхиальной астмой, у которых повышен риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, рецептор лептина, полиморфизм LEPR (Arg223Gln), коморбидность

Поступила в редакцию: 14.01.24. Получена после доработки: 25.01.24, 25.02.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46

Для корреспонденции: Пашкевич Александр Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а); ORCID: 0009-0006-8343-5772; e-mail: pashkevichalex@mail.ru

Association of the Arg223Gln polymorphism of leptin receptor gene (LEPR) with clinical, laboratory, and instrumental data in asthma and diabetes type 2 comorbid patients

A.V. Pashkevich, O.V. Serebryakova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Aim. To study to the frequency of alleles and genotypes of the leptin receptor polymorphism (Arg223Gln) in comorbid patients with asthma and type 2 diabetes, as well as determine the association of leptin receptor genotypes with clinical, laboratory, and instrumental data. **Materials and methods.** Patients with asthma and type 2 diabetes were divided into three groups for comparative analysis, with 80 people in each group. All groups were subjected to the following procedures: clinical examination, determination of disease control using Asthma Control Test in patients with asthma, laboratory examination (determination of fasting blood glucose, glycated hemoglobin), spirometry, molecular genetic analysis of polymorphism of the leptin receptor (LEPR) Arg223Gln by PCR using kits for determining in the human genome. Nonparametric statistical methods were used to process the data obtained. **Results.** Patients with a combination of diabetes type 2 and asthma were found to have a higher incidence of G-allele polymorphism of the leptin gene (Arg223Gln) as compared to those with these diseases in isolation. The G-allele of the LEPR polymorphism (Arg223Gln) is associated with a higher incidence of diabetes type 2 in patients with asthma. The association of the G-allele in the LEPR gene was found in patients with a combination of asthma and diabetes type 2 with a failure to achieve the target value of fasting blood glucose, a lower parameter of respiratory function FEV1 and a lower control of asthma. **Conclusion.** The influence of the leptin receptor polymorphism on the combined course of asthma and type 2 diabetes mellitus is noted. An analysis of the leptin receptor polymorphism (Arg223Gln) is useful when identifying asthma patients at a higher risk of developing diabetes type 2.

Keywords: asthma, diabetes type 2, leptin receptor, polymorphism LEPR (Arg223Gln), comorbidity

Received 14 January 2024; Revised 21 January, 25 February 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Pashkevich A.V., Serebryakova O.V. Association of the Arg223Gln polymorphism of leptin receptor gene (LEPR) with clinical, laboratory, and instrumental data in asthma and diabetes type 2 comorbid patients. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46

Corresponding author: Alexander V. Pashkevich, postgraduate student at Department of Hospital Therapy Chita State Medical Academy (39a, Gorkiy St., 672090, Chita, Russia) ORCID: 0009-0006-8343-5772; e-mail: pashkevichalex@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) часто ассоциируется с легочными и внелегочными сопутствующими заболеваниями, влияющими на клиническое течение и тяжесть БА.

Представляет интерес патофизиологический механизм взаимосвязи БА и сахарного диабета 2-го типа (СД2), где влияние воспалительного процесса и хронической гипергликемии опосредуется экспрессией лептина. Последний является адипокином, напрямую коррелирующим с провоспалительным фенотипом, связанным с ожирением. Известно, что лептин повышает чувствительность к инсулину, ингибирует адипогенез, способствует ангиогенезу и развитию хронического воспаления [2].

Реализация основных метаболических эффектов лептина зависит от активности специфических рецепторов, а их мутации влияют на течение БА и СД2 [2]. Понимание этих взаимодействий необходимо в аспекте изучения мультиморбидности, имеет большое клиническое значение для персонализированной фармакотерапии.

Цель настоящей работы состояла в изучении частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) у пациентов с сочетанием БА и СД2 и их ассоциации с клинико-лабораторными и инструментальными данными.

Материалы и методы

Исследование проводилось среди пациентов, госпитализированных в Краевую клиническую больницу г. Читы. Пациенты были разделены на три группы для проведения сравнительного анализа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №117 от 10.11.21 г.)

Критерии включения пациентов в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, возраст пациентов от 40 до 60 лет со стажем заболевания более 6 лет, пациенты европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Забайкальского края, диагноз БА, установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (2023 год) [3]; диагноз СД2, установленный эндокринологом в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД2 (2021 год) [4].

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, обострение БА, применение системных глюкокортикоидов, декомпенсация СД2, индекс массы тела пациента (ИМТ) больше 35 кг/м². В исследовании участвовало 240 пациентов, медиана возраста пациентов составила 51 [47; 58] год. Клиническая характеристика пациентов в исследовании представлена в табл. 1.

Все пациенты проходили медицинское обследование с оценкой анамнеза заболевания и анализом медицинской документации. Для генетического анализа использовались образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбран полиморфизм Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR). Анализ полиморфизма гена осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проведено лабораторное исследование включающее определение глюкозы в крови натощак. Определен анализ контроля бронхиальной астмы с помощью теста по контролю над астмой Asthma Control Test (ACT) [5] у пациентов с БА. В 1-й и 2-й группах проведена спирометрия, которая выполнена согласно клиническим рекомендациям по использованию метода

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Параметр	1-я группа – сочетание БА + СД2 (n = 80)	2-я группа – изолированная БА (n = 80)	3-я группа – изолированный СД2 (n = 80)	p
Количество мужчин	41 (51%)	38 (48%)	40 (50%)	0,037
Количество женщин	39 (49%)	42 (52%)	40 (50%)	0,034
Возраст, лет	50 [47; 56]	52 [48; 59]	53 [47; 59]	0,234
ИМТ, кг/м²	29, 54 [25,41; 32,16]	28,44 [24,12; 31,73]	29,92 [26,73; 33,72]	0,178
Степень тяжести БА				
Средняя	31 (39%)	48 (60%)	-	$\chi^2 = 2,67$ $p_{1-2} = 0,401$
Тяжелая	49 (61%)	32 (40%)	-	$\chi^2 = 1,34$ $p_{1-2} = 0,562$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между тремя группами; p₁₋₂ – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; тест χ^2 .

спирометрии Российского респираторного общества [6], в ходе исследования измерялся исходный ОФВ1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0. Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы и интерквартильного размаха. Для анализа данных применялись непараметрические методы статистики. Для сравнения нескольких независимых выборок с ненормальным распределением использовали дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для сравнения относительных характеристик качественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона. Отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе оценивался по величине отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI95%). Для оценки связи полиморфизма с развитием заболевания использовались общая и мультипликативная модель наследования, основываясь на соответствии распределения аллелей равновесию Харди – Вайнберга.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, геномная информация полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) распределилась следующим образом: AA-генотип – 62 человека (25%), GA-генотип – 57 человек (23%), GG-генотип – 121 человек (52%), аллель G – 59% ($n = 178$),

аллель A – 41% ($n = 119$), что соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,07, p = 0,0063$). Распределение генетической информации по исследуемым группам показано в табл. 2.

Выявлено, что в исследуемых группах сравнения имеются статистически значимые различия по распределению аллелей и отдельных генотипов. При сравнении первой коморбидной группы с группами с изолированными заболеваниями было определено увеличение частоты встречаемости G-аллели в первой группе ($\chi^2 = 1,78, p = 0,0019$). Обнаруженные данные о распределении частот демонстрируют, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа в 1,9 раза по сравнению с изолированной БА и изолированным СД2 (OR = 1,89, 95% CI: 0,86–2,11). Исследована частота встречаемости полиморфизма Arg223Gln с функцией внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в 1-й и 2-й группах, а именно параметр ОФВ1, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (табл. 3).

Генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами ОФВ1, что показывает более выраженную бронхообструкцию, обнаруживаемую у данного генотипа у пациентов, у которых было более тяжелое течение БА. G-аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Это также согласуется

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах

Генотип / Аллель	1-я группа – БА + СД2 ($n = 80$)	2-я группа – БА ($n = 80$)	3-я группа – СД2 ($n = 80$)	$\chi^2; p$
GG	78 (64%)	19 (16%)	24 (20%)	$\chi^2 = 4,12$ $p = 0,037$
GA	23 (40%)	13 (23%)	21 (37%)	
AA	41 (66%)	12 (19%)	9 (15%)	
G	101 (57%)	32 (18%)	45 (25%)	$\chi^2 = 3,16$ $p = 0,011$
A	64 (53%)	25 (21%)	30 (26%)	
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2 = 1,78$ $p_1 = 0,019$	$\chi^2 = 1,09$ $p_2 = 0,32$	$\chi^2 = 1,01$ $p_3 = 0,634$	

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между тремя группами; $p_{1,2,3}$ – уровень значимости различий в 1, 2, 3-й группах тест χ^2 .

Таблица 3

Показатели ОФВ1 зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Ме (Q1–Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА + СД2 ($n = 80$)	2-я группа – БА ($n = 80$)	p
GG	69 [62; 76]	84 [78; 92]	$p = 0,019$
GA	77 [61; 82]	79 [67; 90]	$p = 0,206$
AA	75 [65; 83]	73 [68; 81]	$p = 0,109$
G	67 [62; 78]	79 [73; 92]	$p = 0,091$
A	72 [66; 82]	74 [69; 83]	$p = 0,654$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; Ме – медиана, Q1–Q3 – интерквартильный размах.

с тем, что более тяжелое течение бронхиальной астмы отмечалось именно в этой группе.

Проведен анализ встречаемости генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину со значениями показателя углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (табл. 4).

При исследовании ассоциации генотипов гена LEPR и показателей углеводного обмена найдена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы в венозной крови натощак ($p = 0,013$). Проанализирована встречаемость генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину с показателями оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (табл. 5).

При исследовании связи генотипов аллелей гена LEPR определена увеличенная частота встречаемости генотипа GG с более худшим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа GG по полиморфизму Arg223Gln гена LEPR среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма, что может обуславливаться как влиянием СД2, так и более тяжелым течением БА в этой группе.

Обсуждение полученных данных

При изучении полиморфизма генотипа LEPR (Arg223Gln) гена рецептора лептина достоверная разница по гетерозиготам не выявлена. Однако отмечается тенденция к увеличению в группе с сочетанием БА

и СД2 генотипа GG. Полученные в нашей работе данные показали, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания БА и СД2. Влияние полиморфизма рецептора лептина в этом случае можно объяснить концентрацией растворимого рецептора лептина, который повышен при мультиморбидном течении БА и СД2. Концентрация растворимого рецептора лептина дифференцированно регулируется при нарушениях обмена веществ и, следовательно, может повышать или снижать чувствительность к лептину. Увеличение концентрации растворимого рецептора лептина напрямую ингибирует действие лептина, в то время как уменьшение его количества может привести к снижению мембранной экспрессии лептина [7].

По данным А. Bruno и соавт. [8], активность рецептора лептина зависит от продукции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) в эпителиальных клетках бронхов у здоровых лиц и пациентов с БА. Эпителиоциты бронхов *in vitro* экспрессируют лептин и рецептор лептина. Кроме того, тяжелая БА связана со сниженной экспрессией лептина и его рецептора при неизменной экспрессии TGF- β [8].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о влиянии полиморфизма рецептора лептина на сочетанное течение БА и СД2 в клиническом и лабораторном аспекте. У пациентов наблюдались более низкий контроль БА с более тяжелым течением заболевания, несоответствие целевым показателям глюкозы натощак, сниженная функция внешнего дыхания. Вероятно, биологическая активность рецептора лептина различается при наличии тех или иных мутаций его гена.

Таблица 4

Значения показателей глюкозы в венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Me (Q1–Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА + СД2 (n = 80)	3-я группа – СД2 (n = 80)	p
GG	10,2 [8,3; 14,5]	7,2 [7,0; 8,5]	$p = 0,013$
GA	7,8 [6,9; 8,2]	7,3 [6,4; 8,4]	$p = 0,284$
AA	6,8 [6,1; 8,0]	7,8 [6,5; 9,2]	$p = 0,301$
G	11,2 [6,9; 15,8]	7,1 [6,2; 9,3]	$p = 0,0073$
A	7,2 [6,9; 8,2]	8,5 [6,4; 9,6]	$p = 0,604$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 3-й группами; Me – медиана, Q1–Q3 – интерквартильный размах.

Таблица 5

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Me (Q1–Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА+ СД2 (n = 80)	2-я группа – БА (n = 80)	p
GG	13 [12; 18]	22 [19; 25]	$p = 0,088$
GA	18 [12; 20]	20 [16; 25]	$p = 0,105$
AA	17 [18; 19]	19 [15; 22]	$p = 0,092$
G	15 [12; 18]	23 [18; 25]	$p = 0,091$
A	16 [13; 19]	19 [14; 24]	$p = 0,32$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; Me – медиана, Q1–Q3 – интерквартильный размах.

В настоящее время отсутствует достаточное количество информации о полиморфизме Arg223Gln LEPR у пациентов, страдающих БА и СД2. Раскрытие механизмов этих связей может иметь большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения этой комбинации заболеваний.

Заключение

Пациенты, имеющие коморбидное сочетание СД2 и БА, демонстрируют более высокую частоту наличия G-аллели полиморфизма гена рецептора лептина (Arg223Gln) по сравнению с пациентами, у которых имеется только одно из указанных заболеваний. G-аллель полиморфизма LEPR (Arg223Gln) связана с увеличенной частотой развития СД2 у пациентов с БА. Обнаружена ассоциация G-аллели в гене LEPR у пациентов с сочетанием СД2 и БА с недостижением целевого значения глюкозы в крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1, а также более плохим контролем БА.

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 – АВП

Сбор и обработка материала – АВП

Статистическая обработка – АВП

Написание текста – АВП, ОВС

Редактирование – АВП, ОВС

Литература / References

1. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250
2. Wang Y, Hu C. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? *Biomolecules.* 2022;12(12):1780. doi: 10.3390/biom12121780
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет.* 2021;(1):1–148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (10th edition). *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–144 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12802
5. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549–56. doi: 10.1016/j.jaci.2006.01.011
6. 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, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
7. Annie L, Jeremy M, Gurusubramanian G, Derkach KV, Shpakov AO, Roy VK. Effect of metformin on testicular expression and localization of leptin receptor and levels of leptin in the diabetic mice. *Mol Reprod Dev.* 2020;87(5):620–9. doi: 10.1002/mrd.23342
8. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, La Guardia M, Gerbino S, Profita M, Gjomarkaj M. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):230–7, 237.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.032

УДК 579.61:615.33.015.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-47-50



Молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa*

Ю.Е. Скурихина, Е.А. Зайцева, А.А. Сараговец

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: провести генетический анализ штаммов *Pseudomonas aeruginosa* для выяснения изменения их антибиотикорезистентности с 2012 по 2023 год. **Материалы и методы.** 174 штамма *P. aeruginosa*, выделенные у пациентов многопрофильного стационара г. Владивостока, разделенные на три группы в зависимости от года выделения: в 2012, 2019 (до пандемии коронавирусной инфекции) и 2023 гг. (после пандемии). Для проведения полимеразной цепной реакции использовали гены антибиотикорезистентности OXA23, ISAbal, IMP, VIM, TEM, NDM. **Результаты.** Частота выявления всех изучаемых генетических детерминант антибиотикорезистентности возрастала с течением времени. Наиболее высокий рост выявлен за период пандемии (с 2019 по 2023 г.) для ISAbal (с 69 до 100%), VIM (с 50 до 70%), IMP (с 28 до 48%) и TEM (с 24 до 96%). **Заключение.** Выявлено появление и распространение среди *P. aeruginosa* важных генетических детерминант антибиотикорезистентности, в том числе NDM-1. Это отражает общие тенденции в популяции и говорит о все более широком распространении детерминант антибиотикорезистентности, и соответственно, о повышении общего уровня устойчивости к антимикробным препаратам у возбудителей ИСМП.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, антибиотики, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Поступила в редакцию: 27.05.24. Получена после доработки: 28.05.24. Принята к публикации: 11.06.24

Для цитирования: Скурихина Ю.Е., Зайцева Е.А., Сараговец А.А. Молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:47–50. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-47-50

Для корреспонденции: Скурихина Юлия Евгеньевна – канд. мед. наук, заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-4182-5231; e-mail: eesku@mail.ru

Molecular genetic features of *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance

Yu.E. Skurikhina, E.A. Zaitseva, A.A. Saragovets

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To conduct a genetic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* strains to determine changes in their antibiotic resistance from 2012 to 2023. **Materials and methods.** In total, 174 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients treated at a multidisciplinary hospital in Vladivostok (Russia) were investigated. The patients were divided into three groups depending on the year of strain isolation: 2012 and 2019 (prior to the coronavirus pandemic) and 2023 (following the pandemic). PCR was conducted using the OXA23, ISAbal, IMP, VIM, TEM, and NDM antibiotic resistance genes. **Results.** The detection frequency of all studied genetic determinants of antibiotic resistance was found to increase over time. The highest growth was detected during the pandemic period (from 2019 to 2023) for ISAbal (from 69 to 100%), VIM (from 50 to 70%), IMP (from 28 to 48%), and TEM (from 24 up to 96%). **Conclusion.** The emergence and spread of important genetic determinants of antibiotic resistance, including NDM-1, among *P. aeruginosa* was identified. This determines general trends in the population and indicates a growing distribution of antibiotic resistance determinants, and, accordingly, an increase in the overall level of resistance to antimicrobial drugs in HAI pathogens.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, antibiotics, healthcare-associated infections, HAI

Received 28 May 2024; Revised 28 May 2024; Accepted 11 June 2024

For citation: Skurikhina Yu.E., Zaitseva E.A., Saragovets A.A. Molecular genetic features of *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:47–50. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-47-50

Corresponding author: Yulia E. Skurikhina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 692002, Russia); ORCID: 0000-0002-4182-5231, e-mail: eesku@mail.ru

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются актуальной проблемой в современном здравоохранении. Их эндемический уровень представляет серьезную угрозу для пациентов и медицинского персонала. Одна из наиболее распространенных этиологических причин ИСМП – *Pseudomonas aeruginosa*. Этот микроорганизм вызывает широкий спектр заболеваний, включая инфекции мочевыводящих путей, хирургические инфекции, инфекции

системы кровообращения и госпитальные пневмонии. В мире и в России в современный период отмечается постоянный рост частоты инфекций, вызванных *P. aeruginosa* [1, 2].

P. aeruginosa имеет множество первичных и приобретенных факторов антибиотикорезистентности, среди них – металло-β-лактамазы (МБЛ), оксациллиназы, другие ферменты, которые разрушают антибиотики [3]. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, трудно

поддаются лечению и требуют применения новых методов и подходов для борьбы с ними. Медицинское учреждение, в котором возникает вспышка ИСМП, сталкивается с серьезными проблемами лечения пациента, существенным увеличением расходов и возможным отрицательным влиянием на имидж и репутацию.

Пандемия COVID-19 привела к повышению распространенности ИСМП, вызванных условно-патогенными возбудителями, в том числе *P. aeruginosa*. Это обусловлено увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом, изменением структуры заболеваемости и ограничением доступа к стандартным методам диагностики и лечения. Также изменилась и антибиотикорезистентность многих микроорганизмов в связи с повсеместным ростом применения антибиотиков широкого спектра действия [4, 5].

Цель исследования состояла в генетическом анализе штаммов *P. aeruginosa* для выяснения их молекулярного разнообразия и изменения антибиотикорезистентности с 2012 по 2023 год.

Материалы и методы

Материалом послужили 174 штамма *P. aeruginosa*, выделенные у пациентов многопрофильного стационара г. Владивостока в 2012 (55 штаммов), 2019 (55 штаммов) и 2023 году (64 штамма).

В качестве маркеров генотипов был выбран ряд генов, кодирующих важные факторы антибиотикорезистентности. Для молекулярно-генетического анализа использовали гены OXA23, ISAbal, IMP, VIM, TEM, NDM. Последовательности специфических праймеров приведены в таблице.

Молекулярно-генетический анализ проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере С 1000™ (ThermalCycler, Bio-Rad, USA). ДНК выделяли с помощью набора для выделения геномной ДНК из бактериальных клеток (diaGene, «Диаэм», Россия).

Рабочая смесь содержала: 1 ед. HS Taq ДНК-полимеразы («Евроген», Россия), 1×буфер (10×: 600 mM Tris-HCl, 250 mM KCl, 15mM MgCl₂, 100 mM

2-меркаптоэтанол, 1% Тритон-Х-100, рН 8,5), 0,8 mM смеси дезоксинуклеозидтрифосфатов (0,2 mM каждого), 0,25 μM каждого праймера и 50 нг ДНК. ПЦР проводили в условиях, рекомендованных авторами (табл.). Продукты амплификации анализировали с помощью электрофореза в 1–1,5% агарозном геле (Agarose Biotechnology Grade, «Amresco», USA) с окраской ДНК этидиум бромидом. Размер амплифицированных фрагментов определяли по стандартным маркерам молекулярной массы фрагментов ДНК, кратных 100 либо 50 парам нуклеотидов (п.н.) («СибЭнзим», «Евроген», Россия).

Результаты исследования

Первоначально все исследуемые штаммы разделили на три группы в зависимости от года выделения: в 2012 г., до коронавирусной инфекции (2019) и в период после этой инфекции (2023 г.). Частота встречаемости генов МБЛ IMP, VIM, TEM была следующей: в выборке 1 ген *bla*_{IMP} определялся в 19%, в выборке 2 – в 28%, в выборке 3 – в 48% случаев.

Ген *bla*_{VIM} – в 45, 50 и 70, *bla*_{TEM} – в 4, 24 и 96% соответственно. У штаммов из выборки 1 ген МБЛ NDM-1 не встречался, в выборке 2 – уже в 32%, в выборке 3 – в 33% случаев.

Частота встречаемости гена оксациллиназы OXA-23 в выборках 1, 2, 3 была 32, 36, 37% соответственно.

Ген *ISAbal* встречался в 60, 69 и 100% случаев в исследуемых группах штаммов (рис.).

Наиболее высокий рост частоты встречаемости генов выявлен для *ISAbal*, IMP, VIM и TEM, превышающий таковой между анализируемыми выборками в несколько раз по сравнению с предыдущим семилетним временным разрывом (2012 и 2019 гг.).

Обсуждение полученных данных

В настоящее время резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам рассматривается как изменение генома бактерий в результате мутации и последующей селекции наиболее удачных вариантов.

Таблица

ДНК-праймеры, использованные для ПЦР-анализа штаммов *P. aeruginosa*

Праймер	Нуклеотидные последовательности	Размер фрагмента, п. н.	Автор
OXA-23	F: 5'-ACTTGCTATGTGGTTGCTTCTC-3' R: 5'-TGTCAAGCTCTTAAATATTTCAGC-3'	791	[6]
ISAbal	F: 5'-CACGAATGCAGAAGTTG-3' R: 5'-CGACGAATACTATGACAC-3'	549	[6]
TEM	F: 5'-ATAAAATTCTTGAAGACGAAA-3' R: 5'-GACAGTTACCAATGCTTAATCA-3'	1080	[7]
NDM	F: 5'-GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC-3' R: 5'-CGGAATGGCTCATCACGATC-3'	621	[8]
IMP	F: 5'-GTTTATGTTTCATACWTCG-3' R: 5'-GGTTTAAAYAAAACAACCAC-3'	432	[9]
VIM	F: 5'-TTTGGTCGCATATCGCAACG-3' R: 5'-CCATTTCAGCCAGATCGGCAT-3'	500	[9]

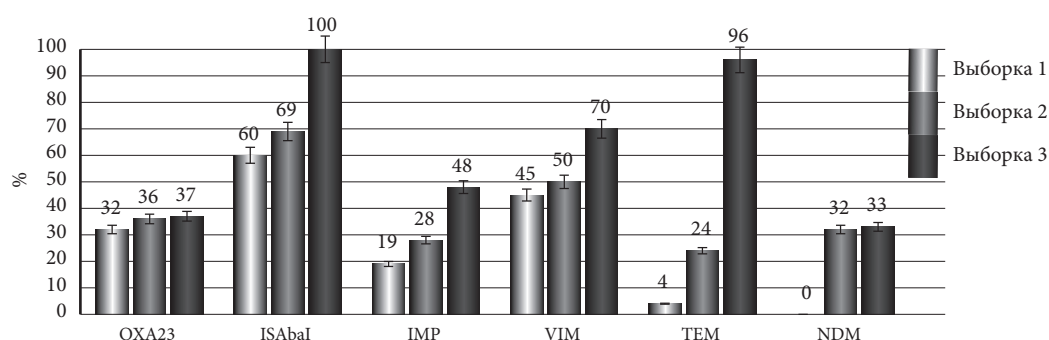


Рис. Частота встречаемости генов резистентности у штаммов *P. aeruginosa*: в выборке 1 (2012 г.), выборке 2 (2019 г.), выборке 3 (2023 г.).

Существует по крайней мере девять разных видов приобретенных МБЛ. Среди них IMP, VIM, TEM и NDM считаются наиболее важными с точки зрения распространенности и клинической значимости. Выявление генетических детерминант β -лактамаз – один из самых актуальных методов определения комплексной устойчивости к антибиотикам. Согласно мировым исследованиям, их распространенность составляет 10–95% [7-9]. МБЛ TEM – наиболее часто встречающаяся бета-лактамаза у грамотрицательных бактерий, обеспечивает устойчивость в том числе к сульбактаму, потенциальная терапевтическая эффективность которого выше, чем у других ингибиторов β -лактамаз (клавулановой кислоты и тазобактама) [7]. В соответствии с полученными данными наблюдается распространение этих МБЛ в популяциях *P. aeruginosa* с течением времени, особенно TEM (на 20% за период 2012–2019 гг., и еще на 72% – по сравнению с доковидным 2019 г.). Частота встречаемости IMP и VIM также возросла на 29 и 25% соответственно в целом и на 20% к послековидному 2023 г.

NDM-1 – еще одна МБЛ, эпидемиологически значимый маркер резистентных штаммов. Бактерии, несущие этот ген, резистентны к β -лактамам антибиотикам, включая пиперацillin/тазобактам, азтреонам, все карбапенемы, цефтазидим и цефепим, и сохраняют чувствительность только к тигециклину и колистину [8]. В популяции штаммов, выделенных в 2012 году, данный ген не встречался. В 2019 году его обнаружили уже у 32% штаммов. Интересно, что в постковидном периоде частота его встречаемости практически не изменилась.

Среди генетических детерминант антибиотикорезистентности описано несколько классов оксациллиназ, наибольшую роль среди них играет OXA-23, чаще всего у мультирезистентных штаммов и связана с развитием резистентности к карбапенемам [6]. Инсерционный элемент ISAbal содержит промоторы, которые участвуют в экспрессии генов, кодирующих OXA-23. ISAbal можно считать микробиологически значимым маркером резистентных госпитальных штаммов [6, 7]. В последний исследуемый период (2019–2023 гг.) он встречался у 100% исследуемых штаммов, тогда как в 2019 году – у 69%. Но выявляемость OXA-23 повысилась лишь на 1%, при этом

резких изменений за весь исследуемый период (2012–2023 гг.) не наблюдалось.

Следует отметить увеличение распространенности всех исследуемых генов. Особенно в постковидный период по сравнению с предыдущими возросла частота ISAbal (с 60 до 100%), VIM (с 45 до 70%) и TEM (с 4 до 96%). Это отражает общие тенденции в популяциях микроорганизмов – возбудителей ИСМП, в том числе *P. aeruginosa* [1, 10, 11], и говорит о все более широком распространении детерминант антибиотикорезистентности и, соответственно, о повышении общего уровня устойчивости к антимикробным препаратам у возбудителей ИСМП.

Заключение

Бактерии *P. aeruginosa* содержат генетические детерминанты антибиотикорезистентности, которые обрели широкое распространение в период пандемии COVID-19. Рутинные микробиологические методы не позволяют полноценно оценить спектр возбудителей у одного пациента, степень родства госпитальных штаммов, уровень антибиотикорезистентности и другие важные показатели. Для эффективной борьбы с ИСМП необходимо широкое использование современных генетических методов для мониторинга возбудителей ИСМП и антибиотикорезистентности, это позволит отразить реальную эпидемиологическую ситуацию и обеспечить эффективность профилактических мер.

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 – СЮЕ, ЗЕА

Сбор и обработка материала – СЮЕ, САА

Написание текста – СЮЕ, ЗЕА

Редактирование – ЗЕА

Литература / References

1. Serretiello E, Manente R, Dell'Annunziata F, Folliero V, Iervolino D, Casolaro V, Perrella A, Santoro E, Galdiero M, Capunzo M, Franci G, Boccia G. Antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 pandemic.

- Microorganisms*. 2023;11(8):1918. doi: 10.3390/microorganisms11081918
2. Воропаева Н.М., Немченко У.М., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(1):68–73. [Voropaeva NM, Nemchenko UM, Grigorova EV, Belkova NL, Chemezova NN, Savilov ED, Structure and Antibiotic Resistance of the Main Causative agents of Infections Associated with the Provision of Medical care, *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):68–73 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73
 3. Hong D, Bae IK, Jang I. Epidemiology and Characteristics of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Chemother*. 2015; 47(2):81–97. doi: 10.3947/ic.2015.47.2.81
 4. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Буданов Д.С. Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2023;68(5–6):62–8. [Gomon YuM, Kolbin AS, Budanov DS. Dynamics of Reserve Antimicrobial Drug Consumption in Russian Hospitals: Impact of the COVID-19 Pandemic, *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(5–6):62–8 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-62-68
 5. Потапов А.Ф., Шамаева С.Х., Иванова А.А., Семенова С.В. Микрофлора ран и резистентность к антибиотикам у пострадавших с термической травмой. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2023;1(91):81–5 [Potapov AF, Shamaeva SKh, Ivanova AA, Semenova SV. Wound microflora and antibiotic resistance in patients with thermal trauma. *Pacific Medical Journal*. 2023;1(91):81–5 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-81-85
 6. Carvalho KR, D'Alincourt Carvalho-Assef AP, dos Santos LG. Occurrence of blaOXA-23 gene in imipenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2011;106(4):505–6. doi: 10.1590/S0074-02762011000400020
 7. Mohajeri P, Rostami Z, Farahani A, Norozi B. Distribution of ESBL producing uropathogenic *Escherichia coli* and carriage of selected β -lactamase genes in hospital and community isolates in west of Iran. *Ann Tropic Med Pub Health*. 2014;7(5):219–22. doi: 10.4103/1755-6783.154823
 8. Fomda BA, Khan A, Zahoor D. NDM-1 (New Delhi metallo beta lactamase-1) producing Gram-negative bacilli: emergence & clinical implications. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):672–8.
 9. Amudhan MS, Sekar U, Kamalanathan A, Balaraman S. bla(IMP) and bla(VIM) mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(11):757–62. doi: 10.3855/jidc.2268
 10. Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Куликов Е.С., Бойков В.А., Нестерович С.В., Перфильев В.Ю. Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):28–37. [Perfilyeva DYu, Miroshnichenko AG, Kulikov ES, Boykov VA, Nesterovich SV, Perfilyev VYu. Nosocomial infections: a perspective on the problem in the context of the global threat of antibiotic resistance (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):28–37 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37
 11. Samarkos M, Skouloudi M, Anastasopoulou A, Markogiannakis A. Restricted antimicrobial prescribing in an area of highly prevalent antimicrobial resistance. *Infect. Dis. Now*. 2021;51(6):526–31. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.002

УДК 591.413:616.073.75

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-51-54



Сравнительная оценка качества визуализации надпочечниковых артерий у экспериментальных животных

М.С. Аннаев, К.В. Стегний, Б.И. Гельцер, О.И. Пак, Р.А. Гончарук, С.М. Селютин, Е.В. Маслянец, В.Г. Фисенко, Е.Р. Двойникова, Т.С. Чернышенко, В.Р. Мамедов, Д.Ф. Бекерова, Т.Д. Стародубцева

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

По данным прижизненной ангиографии дана оценка качества визуализации надпочечниковых артерий у экспериментальных животных для дальнейшего изучения различных технологий эмболизации. Исследование выполнено на материале половозрелых кроликов ($n = 5$) и свиней ($n = 5$). Всем животным проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в режиме ангиографии на аппарате Briliance 64 (Phillips), а затем инвазивная ангиография аорты и висцеральных артерий с использованием передвижного рентген-аппарата типа С-дуга (Siemens). Межгрупповой анализ результатов МСКТ-ангиографии и инвазивной ангиографии аорты и висцеральных артерий демонстрирует непригодность кроликов для проведения селективной катетеризации надпочечниковых артерий из-за их малого диаметра. При этом выполнение инвазивной ангиографии у свиней позволяет визуализировать с обеих сторон основные ветви артерий, питающие надпочечники и подходящие для изучения методики эмболизации.

Ключевые слова: экспериментальные животные, кролики, свиньи, витальная ангиография надпочечниковых артерий

Поступила в редакцию: 09.12.23. Получена после доработки: 26.12.23, 09.12.23, 22.01.24. Принята к публикации: 23.01.24

Для цитирования: Аннаев М.С., Стегний К.В., Гельцер Б.И., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Маслянец Е.В., Фисенко В.Г., Двойникова Е.Р., Чернышенко Т.С., Мамедов В.Р., Бекерова Д.Ф., Стародубцева Т.Д. Сравнительная оценка качества визуализации надпочечниковых артерий у экспериментальных животных. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:51–54. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-51-54

Для корреспонденции: Аннаев Мейлис Сердарович – аспирант Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, поселок Аякс, 10, ДВФУ, корпус 6.2); ORCID: 0000-0001-9911-3117; тел.: +7 (925) 014-81-51; e-mail: dr.meylis.card@gmail.com

Comparative evaluation of imaging quality of the adrenal artery in experimental animals

M.S. Annayev, K.V. Stegnyy, B.I. Geltser, O.I. Pak, R.A. Goncharuk, S.M. Seliutin, E.V. Maslyantsev, V.G. Fisenko, E.R. Dvoynikova, T.S. Chernyshenko, V.R. Mamedov, D.F. Bekerova, T.D. Starodubtseva

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

The imaging quality of the adrenal arteries in experimental animals is assessed by the data of angiography for further study of different embolization techniques. The study was performed on the material of sexually mature rabbits ($n=5$) and pigs ($n=5$). All animals underwent multispiral computed tomography (MSCT) in angiography mode via Briliance 64 (Phillips) apparatus followed by invasive angiography of aorta and visceral arteries using mobile C-arms apparatus (Siemens). Intergroup analysis, involving the results of MSCT-angiography and invasive angiography of aorta and visceral arteries, revealed unsuitability of rabbits for selective catheterization of the adrenal arteries due to their small diameter. Nevertheless, invasive arteriography in pigs ensures bilateral imaging of the main branches of arteries supplying the adrenal glands to be considered suitable for the study of embolization techniques.

Keywords: experimental animals, rabbits, pigs, vital angiography of suprarenal arteries

Received 9 December 2023; Revised 26 December 2023, 09 December 2023, 22 January 2024; Accepted 23 January 2024

For citation: Annayev M.S., Stegnyy K.V., Geltser B.I., Pak O.I., Goncharuk R.A., Seliutin S.M., Maslyantsev E.V., Fisenko V.G., Dvoynikova E.R., Chernyshenko T.S., Mamedov V.R., Bekerova D.F., Starodubtseva T.D. Comparative assessment of the quality of visualization of adrenal arteries in experimental animals. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:51–54. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-51-54

Corresponding author: Meylis S. Annayev, postgraduate student of the School of Medicine and life sciences of the Far Eastern Federal University (FEFU building 6.2, village Ayaks 10, I. Russkiy, Vladivostok, 690922); ORCID: 0000-0001-9911-3117; tel.: +7 (925) 0148151; e-mail: dr.meylis.card@gmail.com

При лечении новообразований надпочечников часто применяется лапароскопическая адреналэктомия [1–4]. Такие радикальные операции ассоциируются с высоким риском развития надпочечниковой недостаточности, что актуализирует потребность в органосохраняющих

хирургических вмешательствах [5–8]. В связи с активным внедрением в клиническую практику методов рентген-эндоваскулярной хирургии постоянно расширяется спектр ее применения, в том числе за счет совершенствования технологий эмболизации артерий, питающих

© Аннаев М.С., Стегний К.В., Гельцер Б.И., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Маслянец Е.В., Фисенко В.Г., Двойникова Е.Р., Чернышенко Т.С., Мамедов В.Р., Бекерова Д.Ф., Стародубцева Т.Д., 2024

пораженный орган. Очевидны преимущества метода по отношению к частичной адреналэктомии для лечения гормонпродуцирующих аденом надпочечников и идиопатической формы первичного гиперальдостеронизма [9, 10]. Изучение различных аспектов ангиоархитектоники надпочечников позволяет оптимизировать методы эффективного лечения эмболии надпочечниковых артерий.

В настоящей работе на основе прижизненной ангиографии дана оценка качества визуализации надпочечниковых артерий у экспериментальных животных для дальнейшего изучения технологий эмболизации.

Исследование одобрено решением локального этического комитета Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (протокол № 8 от 08.06.2023 г.). В работе использованы 5 кроликов-самцов рода *Oryctolagus cuniculus domestic* в возрасте 17 ± 1 неделя, весом $2,9 \pm 0,3$ кг и 5 свиней-самцов вьетнамской вислобрюхой породы в возрасте 16 ± 1 неделя, весом $19 \pm 1,5$ кг. Животные содержались в условиях, отвечающих гигиеническим и санитарно-эпидемиологическим нормам согласно ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и ГОСТ 34088-2017 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за сельскохозяйственными животными». Срок адаптации животных составлял для кроликов – 7, для свиней – 5 дней.

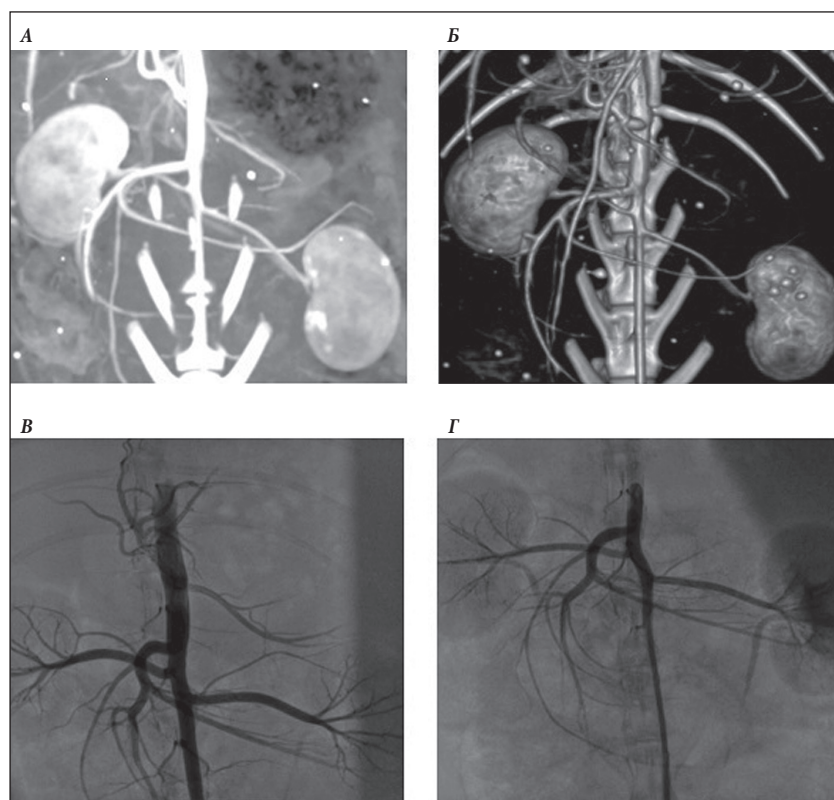


Рис. 1. МСКТ и инвазивная ангиография аорты и висцеральных сосудов у кролика: А – мультипланарная реконструкция; Б – 3D-реконструкция; В, Г – ангиография брюшного отдела аорты и висцеральных сосудов.

Дизайн исследования включал 2 этапа. На первом всем животным была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в режиме ангиографии. Процедура проводилась под общим наркозом, который выполняли ксилазином гидрохлоридом в дозе 4,0 мг/кг внутримышечно для премедикации с дальнейшим введением 5 мг/кг золетила-50. МСКТ-ангиография проводилась на установке Philips «Briliance 64» в режиме спирального сканирования с мультипланарной и 3D-реконструкцией в положении животного на спине с зафиксированными к столу конечностями. Выполнено болюсное введение контрастного вещества Омнипак 300 в концентрации 1,0 мл/кг внутривенно через установленный в вену ушной раковины периферический катетер диаметром 22G. После МСКТ животные наблюдались в отдельном помещении до полного пробуждения.

На втором этапе животным проведена инвазивная ангиография аорты и висцеральных артерий на передвижной рентген-установке Siemens Healthineers Cios Spin (С-дуга). За 30 минут до исследования под вводным наркозом ксилазином гидрохлоридом и золетилом-50 всем животным проводилась санитарно-гигиеническая обработка, которая включала очистку от загрязнений, выбривание шерсти и обработку кожи пункционной области моющими средствами. Через установленный в вену ушной раковины периферический катетер 22G проводилась болюсная индукция пропофолом в дозе 1 мг/кг с титрованием до необходимой глубины наркоза и дальнейшим его введением через инфузомат со скоростью 10 мг/кг/ч. О качестве наркоза судили

по отсутствию болевой чувствительности, определяемой по реакции на прокол ушной раковины, и угнетения кашлевого и дыхательного центров. Пункция общей бедренной артерии проводилась под местной анестезией 1% раствором лидокаина 2,0 мл и ультразвуковым контролем на аппарате Mindray M9T по методике Сельдингера с установкой интродьюсера 5F. Далее с помощью катетера JR-5F и контрастного вещества Омнипак-300 проводилась аортография и селективная ангиография висцеральных артерий. Общее количество введенного контрастного вещества составляло 15 ± 5 мл для кроликов и 40 ± 5 мл – для свиней. По окончании исследования интродьюсер извлекался, и выполнялся компрессионный гемостаз. Для профилактики контраст-индуцированной нефропатии проводилась внутривенная инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе 10 мл/кг. После исследования животные наблюдались в изолированном помещении до полного пробуждения под контролем состояния жизненно важных функций. Побочные эффекты и осложнения не фиксировались.

По данным МСКТ выполнен сравнительный анализ топографии и размеров висцеральных артерий. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 25.0. Учитывались показатели средней выборки и ошибки средней выборки ($M \pm m$). Достоверность различий показателей определялась с помощью критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Сопоставление результатов МСКТ-ангиографии у кроликов и свиней демонстрировало различие ангиоархитектоники надпочечников. Так, по данным анализа снимков абдоминальной аорты кроликов было установлено, что она имеет прямолинейный ход, а ее диаметр составляет: супраренально – $4,8 \pm 0,2$ мм и инфраренально – $2,5 \pm 0,2$ мм. Диаметры чревного ствола, верхней брыжеечной, почечных и нижней брыжеечной артерий фиксировались на уровне $1,7 \pm 0,096$, $1,6 \pm 0,076$, $1,5 \pm 0,082$ и $1,2 \pm 0,053$ мм соответственно. При этом васкуляризация надпочечников отчетливо не определялась (рис. 1 А, Б).

По результатам инвазивной ангиографии брюшного отдела аорты и висцеральных сосудов у кроликов визуализировались чревной ствол, почечные и брыжеечные артерии, диаметр которых соответствовал данным МСКТ. Достоверной дифференцировки кровоснабжения надпочечников добиться не удалось ввиду малого диаметра питающих их артерий. В связи с тем что в настоящее время в арсенале рентген-эндоваскулярного инструментария отсутствуют катетеры соответствующего диаметра, дальнейшие исследования на данной группе животных не проводились (рис. 1 В, Г).

По данным МСКТ-ангиографии абдоминальной аорты у свиней определялся ее прямолинейный ход с диаметром супраренально – $10 \pm 0,2$ мм, инфраренально – $6,5 \pm 0,2$ мм. Диаметр чревного ствола составлял $5,2 \pm 0,043$ мм, верхней брыжеечной артерии – $4,3 \pm 0,034$ мм, почечных артерий – $2,5 \pm 0,018$ мм, нижней брыжеечной – $2,1 \pm 0,074$ мм (таблица). Васкуляризация надпочечников достоверно не дифференцировалась (рис. 2 А, Б).

По результатам инвазивной ангиографии визуализировались чревной ствол, мезентериальные и почечные артерии с отходящими от них ветвями, кровоснабжающими надпочечники. Диаметры сосудов соответствовали размерам,

Таблица

Сравнительный анализ размеров висцеральных артерий по данным МСКТ ($M \pm m$)

Наименование артерии	Диаметр артерий, мм		P
	Кролики	Свиньи	
Чревный ствол	$1,7 \pm 0,096$	$5,2 \pm 0,043$	$< 0,0001$
Верхняя брыжеечная артерия	$1,6 \pm 0,076$	$4,3 \pm 0,034$	$< 0,0001$
Нижняя брыжеечная артерия	$1,2 \pm 0,053$	$2,1 \pm 0,074$	$0,00026$
Почечные артерии	$1,5 \pm 0,082$	$2,5 \pm 0,018$	$0,00034$

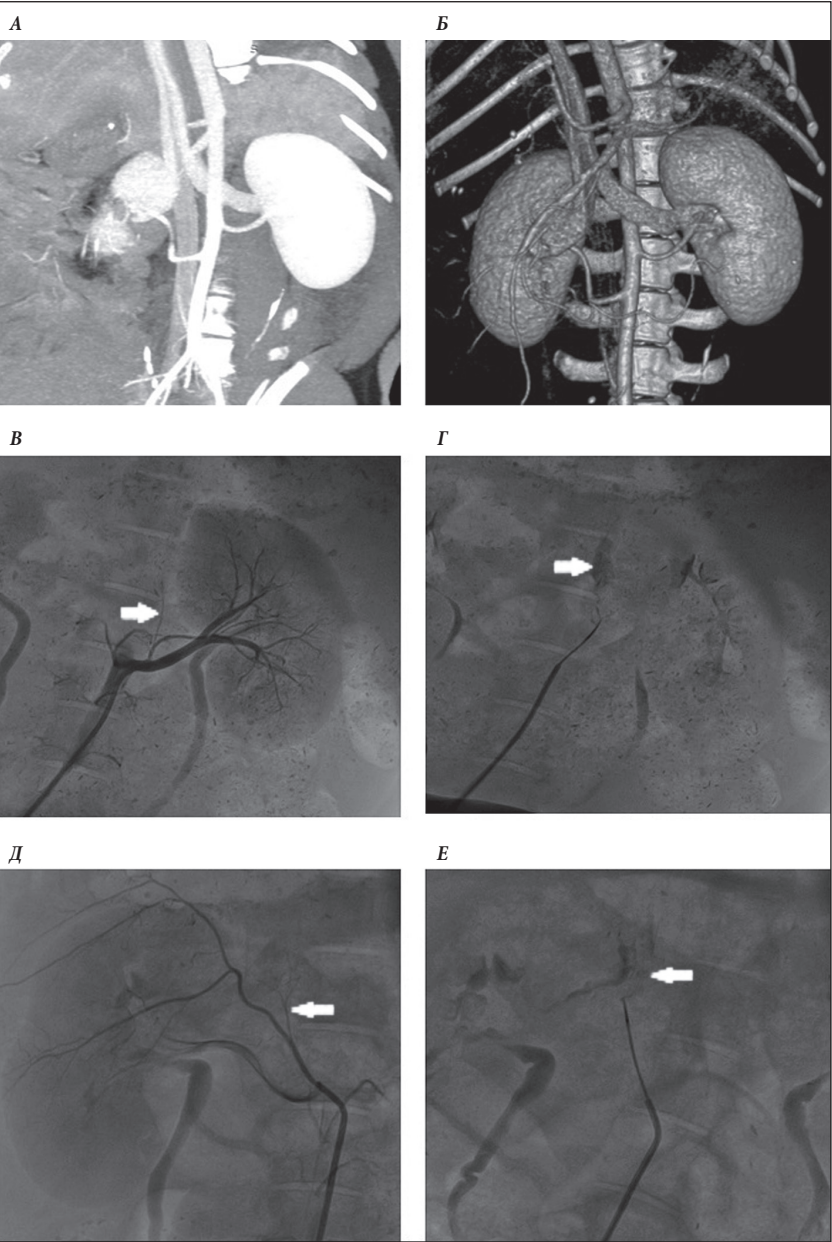


Рис. 2. МСКТ и инвазивная ангиография аорты и висцеральных сосудов у свиньи: А – мультипланарная реконструкция МСКТ; Б – 3D-реконструкция МСКТ; В – селективная ангиография левой почечной артерии. Стрелкой указана надпочечниковая артерия; Г – селективная ангиография левой надпочечниковой артерии через микрокатетер Corsair; стрелкой указана законтрастированная надпочечниковая паренхима. Д – селективная ангиография правой почечной артерии. Стрелкой указана надпочечная артерия; Е – селективная ангиография правой надпочечниковой артерии через микрокатетер Corsair. Стрелкой указана законтрастированная надпочечниковая паренхима.

установленным на МСКТ. Надпочечниковые артерии отходили непосредственно от почечных, отступая на 3–5 мм от их устья. У одной из пяти свиней данная артерия была обнаружена только с правой стороны, что свидетельствует о различных вариантах кровоснабжения надпочечников. В дальнейшем поочередно, с помощью коронарного проводника Fielder-Asahi была успешно выполнена селективная катетеризация левой и правой надпочечниковых артерий микрокатетером Corsair и проведена ангиография. Тугое контрастирование паренхимы надпочечников являлось подтверждением того, что данная артерия является одной из основных ветвей кровоснабжения надпочечников (рис. 2 В, Г, Д, Е).

Эмболизация артерий, питающих надпочечники, в последние годы рассматривается как один из альтернативных методов лечения заболеваний, связанных с гиперпродукцией гормонов [7–10]. Детальное исследование морфофункциональных изменений паренхимы, индуцированных эмболизацией, возможно в условиях эксперимента. Сравнительный анализ результатов комплексного ангиографического исследования демонстрирует особенности кровоснабжения надпочечников у кроликов и свиней. Данные МСКТ и инвазивной ангиографии кроликов указывали на непригодность этого вида животных для проведения дальнейших исследований ввиду невозможности селективной катетеризации артерий, питающих надпочечники из-за их малого диаметра. При этом выполнение селективной ангиографии вьетнамским вислобрюхим свиньям позволило визуализировать с обеих сторон артерии, которые являлись основными ветвями, питающими данный орган. Надпочечниковые артерии у свиней могут представлять различные анатомо-топографические варианты [11]. В нашем исследовании у одной из свиней не удалось обнаружить левую надпочечниковую артерию в типичном месте. В то же время у больших белых свиней были описаны 3 артерии, питающие надпочечники [12]. Полученные данные указывают, что вьетнамские вислобрюхие свиньи являются оптимальным объектом для экспериментального исследования ввиду их малого размера и анатомического строения артериального русла.

Результаты ангиографических исследований показали, что у свиней вьетнамской вислобрюхой породы ангиоархитектоника надпочечников позволяет выполнить процедуру эмболизации питающих их артерий, что создает условия для дальнейшего изучения морфофункциональных изменений ткани надпочечников при использовании эмболизирующих материалов различных типов. У кроликов выполнение селективной катетеризации надпочечниковых артерий невозможно из-за их малого диаметра.

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

Источники финансирования: работа выполнена в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МСА, КВС, ОИП, ЕРД, ТДС

Сбор и анализ материала – МСА, БИГ, СМС, ЕВМ, ТСЧ, ВРМ, ДФБ

Написание текста – МСА, РАГ, ВГФ, БИГ

Редактирование – КВС, БИГ, РАГ, ОИП

Литература / References

1. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):1033. doi: 10.1056/NEJM199210013271417
2. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2637–45. doi: 10.1210/jc.2014-1401
3. Kulshreshtha B, Arora A, Aggarwal A, Bhardwaj M. Prolonged adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy for Cushing's Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 May-Jun;19(3):430–2. doi: 10.4103/2230-8210.152794
4. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Mussack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3965–73. doi: 10.1210/jc.2012-2234
5. Park KS, Kim JH, Ku EJ, Hong AR, Moon MK, Choi SH, Shin CS, Kim SW, Kim SY. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jun;172(6):725–31. doi: 10.1530/EJE-15-0074
6. Heinrich DA, Adolf C, Holler F, Lechner B, Schneider H, Riester A, Nirschl N, Sturm L, Wang X, Ladurner R, Seidensticker M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5658–64. doi: 10.1210/jc.2019-00996
7. Zhou Y, Wang D, Liu Q, Hou J, Wang P. Case report: Percutaneous adrenal arterial embolization cures resistant hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Oct 11;9:1013426. doi: 10.3389/fcvm.2022.1013426
8. Van der Walt IS, Brown M, Lodh S. Adrenal gland-sparing transcatheter embolisation of an aldosteronoma for the treatment of refractory hypertension. *Radiol Case Rep*. 2022 Feb 4;17(4):1088–94. doi: 10.1016/j.radcr.2022.01.043
9. Dong H, Zou Y, He J, Deng Y, Chen Y, Song L, Xu B, Gao R, Jiang X. Superselective adrenal arterial embolization for idiopathic hyperaldosteronism: 12-month results from a proof-of-principle trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 May 1;97(2):976–81. doi: 10.1002/ccd.29554
10. Qiu J, Li N, Xiong HL, Yang J, Li YD, Hu CK, Lai ZQ, Liang NP, Zhang HJ, Jiang XJ, Dong YF. Superselective adrenal arterial embolization for primary aldosteronism without lateralized aldosterone secretion: an efficacy and safety, proof-of-principle study. *Hypertens Res*. 2023 Mar 3. doi: 10.1038/s41440-023-01236-8
11. Edwards J, Abdou H, Patel N, Madurska MJ, Poe K, Bonin JE, Richmond MJ, Rasmussen TE, Morrison JJ. The functional vascular anatomy of the swine for research. *Vascular*. 2022 Apr;30(2):392–402. doi: 10.1177/1708538121996500
12. Suzuki K, Nagai H, Hoshino T, Tamate H. The Branching site of the posterior adrenal artery in pigs. *Okajimas folia anatomica Japonica*. 1985 May; 62 (1): 27–34. doi: 10.2535/ofaj1936.62.1_27

УДК 579.86:615.33.015.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-55-59



Анализ устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам

А.В. Мартынова^{1,2}, С.С. Ускова²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель. Изучить влияние антибактериальных веществ на бактерии рода *Enterococcus*, выделенных из водной среды с антропогенной нагрузкой. **Материалы и методы.** Исследование 61 штамма рода *Enterococcus*, выделенных в водных пробах реки Вторая речка, полученных на территории г. Владивостока, производилось в период с 17 января 2018 г. по 27 сентября 2020 г. Устойчивость к антибиотикам изучалась при помощи диско-диффузионного метода. Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 10. Графики формировались в программе Excel 10. **Результаты.** Исследование чувствительности 61 штамма рода *Enterococcus* к антибиотикам показало, что большинство штаммов были резистентными к стрептомицину 66% ($n = 40$), к эритромицину 56% ($n = 33$) промежуточно устойчивых штаммов, к рифампицину было обнаружено 72% ($n = 44$) резистентных штаммов, к гентамицину – 87% ($n = 52$) чувствительных штаммов, а к ванкомицину – 25% ($n = 15$) промежуточно устойчивых и 3% ($n = 2$) резистентных изолятов. **Заключение.** Изучение антибиотикорезистентности у штаммов рода *Enterococcus* выделенных из р. Вторая Речка, показало повышенный уровень устойчивых к рифампицину и стрептомицину штаммов. Выделенная в р. Вторая Речка популяция штаммов энтерококков характеризовалась резистентностью к двум антибиотикам 41% ($n = 25$), однако один штамм обладает полирезистентностью к шести антибиотикам. Чаще всего встречалась резистентность к сочетанию таких антибиотиков, как стрептомицин, рифампицин и эритромицин.

Ключевые слова: *Enterococcus*, антибиотики, полирезистентность

Поступила в редакцию: 30.04.23. Получена после доработки: 03.05.23, 11.07.23, 24.11.23. Принята к публикации: 25.11.23

Для цитирования: Мартынова А.В., Ускова С.С. Анализ устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:55–59. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-55-59

Для корреспонденции: Мартынова Алина Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); профессор кафедры биоразнообразия и морских биоресурсов Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0001-6823-5971; тел.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Analysis of antibiotic resistance in *Enterococcus*

A.V. Martynova^{1,2}, S.S. Uskova²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Objective. To study the effect of antibacterial substances on bacteria *Enterococcus* isolated from the aquatic environment with anthropogenic load. **Materials and methods.** Study of 61 strains of *Enterococcus* isolated from water samples of the Vtoraya Rechka river, the Vladivostok territory, was conducted in the period from January 17, 2018 to September 27, 2020. The antibiotic resistance was determined using the disc diffusion test. Statistical data processing was carried out by the Statistica 10 program. Graphs were performed in Excel 10. **Results.** The study into susceptibility of 61 strains of *Enterococcus* to antibiotics revealed the majority of resistant strains to streptomycin (66%, $n=40$), 56% ($n=33$) intermediate strains to erythromycin, 72% ($n=44$) resistant strains to rifampicin, 87% ($n=52$) susceptible strains to gentamicin, 25% ($n=15$) intermediate resistant isolates, and 3% ($n=2$) resistant isolates. **Conclusion.** The study of antibiotic resistance in strains of *Enterococcus* isolated from the Vtoraya Rechka river showed high levels of rifampicin and streptomycin resistant strains. The population of *enterococci* strains isolated from the Vtoraya Rechka river appeared 41%-resistant to two antibiotics ($n=25$), however, one strain proved multidrug resistance to six antibiotics. Resistance to a combination of streptomycin, rifampicin, and erythromycin antibiotics was most commonly detected.

Keywords: *Enterococcus*, antibiotics, multidrug resistance

Received 30 April 2023; Revised 5 May, 11 July, 24 November 2023; Accepted 25 November 2023

For citation: Martynova A.V., Uskova S.S. Analysis of antibiotic resistance in *Enterococcus*. Pacific Medical Journal. 2024;2:55–59. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-55-59

Corresponding author: Alina V. Martynova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Epidemiology Department of the Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); Professor of the Department of Biodiversity and Marine Bioresources, Far Eastern Federal University (10 Ajaks, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russia); ORCID: 0000-0001-6823-5971; tel.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Микроорганизмы рода *Enterococcus* – представители типичной кишечной микрофлоры млекопитающих, причина многих заболеваний человека и животных: эндокардиты, маститы, метриты, сепсис новорожденных и др. [1]. Патогенность представителей рода

Enterococcus неотъемлема от их чувствительности к антибиотикам и связана с наличием детерминант патогенности в одних и тех же носителях генетической информации [2]. Самыми распространенными видами рода *Enterococcus* являются *E. faecalis* и *E. faecium*,

среди которых чаще всего встречается такой вид, как *E. faecalis*. Однако в зависимости от различных экологических условий биотопов возможны разные соотношения этих микроорганизмов в микробиоценозе, кроме того, может отмечаться и наличие других видов рода *Enterococcus*. *E. faecalis* считается более патогенным по сравнению с *E. faecium*, однако последний имеет большую устойчивость к антибиотикам [3].

На данный момент антибиотикорезистентность энтерококков, выделенных от животных, является серьезной проблемой, поскольку неправильное использование антибактериальных препаратов, а также применение в сельском хозяйстве ампициллина и гентамицина в качестве пищевых добавок для стимуляции роста создают условия для формирования в организме животных резистентных к антибиотикам штаммов энтерококков [4]. Доказано, что антибиотикорезистентные представители рода *Enterococcus* могут передаваться от зараженных животных к человеку из-за тесного контакта или при употреблении в пищу продуктов животного происхождения [5].

Виды энтерококков, включая наиболее клинически важных представителей этого рода, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, являются нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека и поэтому повсеместно встречаются в бытовых сточных водах. Сточные воды могут загрязнять поверхностные и грунтовые воды многими путями, включая неадекватную очистку сточных вод, разливы из-за неисправности или перегрузки инфраструктуры, а также удаления отходов животноводства на сушу или в водные объекты, обеспечивая попадание в организм людей путем заглатывания воды или при бытовых контактах с загрязненной водой [3]. В соответствии с нормативными документами необходимо уделить особое внимание к определению чувствительности к антибиотикам для групп микроорганизмов с высокой частотой распространения и приобретенной устойчивостью [6]. В связи с этим целью данного исследования являлось изучить устойчивость штаммов рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфектантам, выделенных на территории водных объектов г. Владивостока.

Материалы и методы

Из образцов воды (из р. Вторая Речка в период 17 января 2018 по 27 сентября 2020 года), выделили 61 штамм микроорганизмов и идентифицировали их как бактерии рода *Enterococcus* с помощью бактериологических методов исследований (выделение чистой культуры микроорганизма на среде «Энтерококкагар» (ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск, Россия) с добавлением 1,5% дрожжевого экстракта). Далее идентификация проводилась методом полимеразной цепной реакции.

Штаммы идентифицировали с помощью мультиплексной ПЦР с использованием известных праймеров (табл. 1) по видоспецифическим генам, кодирующим синтез супероксиддисмутазы. Синтез праймеров осуществлен компанией «Синтол» (Москва). Для обнаружения генов, кодирующих синтез супероксиддисмутазы, проводили мультиплексную ПЦР с 1 мкл лизата в термоциклере «Терцик» (ДНК Технология, Россия) по следующему протоколу: 1 цикл – 92 °С, 4 мин; 30 циклов: 92 °С, 30 сек; 55 °С, 1 мин; 72 °С, 1 мин; последний цикл включал элонгацию в течение 7 мин при 72 °С. Продукты амплификации анализировали путем электрофоретического разделения в горизонтальном 1% агарозном геле, окрашенным бромистым этидием, ТАЕ буферной системе. В качестве маркеров использовали GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Fermentas, Литва). Положительное заключение о наличии гена делали при обнаружении в дорожке специфической светящейся полосы определенной массы, которую устанавливали по линейке молекулярных масс.

Изучение устойчивости к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом, основанным на способности антибиотика диффундировать из пропитанных ими дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, на поверхности питательных сред [6]. Диски с антибиотиками были представлены препаратами групп аминогликозидов, фторхинолонов, макролидов, тетрациклина стрептомицина. Для оценки чувствительности к антимикробным препаратам использовали критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus spp.* МУК 4.2.1890-04 (табл. 2).

Таблица 1

Результаты индентификации штаммов методом мультиплексной ПЦР

Вид энтерококка	Праймер	Последовательность 5'-3'	Размер продукта реакции, п. о.
<i>E. faecalis</i>	FL1 FL2	ACTTATGTGACTAACTTAACC TAATGGTGAATATTGGTTTGG	360
<i>E. faecium</i>	FM1 FM2	GAAAAACAATAGAAGAATTAT TGCTTTTTTGAATTCTTCTTTA	215
<i>E. durans</i>	DU1 DU2	CCTACTGATATTAAGACAGCG TAATCCTAAGATAGGTGTTTG	295
<i>E. casseliflavus</i>	CA1 CA2	TCCTGAATTAGGTTGAAAAAAC GCTAGTTTACCGTCTTTAACG	288
<i>E. fallinarum</i>	GA1 GA2	TTACTTGCTGATTTTGATTTCG TGAATCTTCTTTGAAATCAG	173

Таблица 2

Оценка чувствительности к антимикробным препаратам *Enterococcus spp*

Антибиотик	Содержание в диске (мкг)	Диаметр зон подавления роста (мм)		
		Резистентные	Промежуточно устойчивые	Чувствительные
Тетрациклин	30	≤ 14	15–18	≥ 19
Стрептомицин	300	≤ 6	7–9	≥ 10
Эритромицин	15 мг	≤ 13	14–22	≥ 23
Ампициллин	10	≤16	-	≥ 17
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥ 17
Рифампицин	5	≤ 16	17–19	≥ 20
Гентамицин	120	≤6	7–9	≥ 10
Ванкомицин	30	≤ 14	15–16	≥ 17

Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 10. Графики и таблицы формировались в программе Excel.

Результаты исследования

Исследование чувствительности к антибиотикам бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из р. Вторая Речка, показало, что большинство штаммов были чувствительны к тетрациклину и составляли 80% ($n = 49$) от всех штаммов исследуемой группы, промежуточной устойчивостью обладали 5% ($n = 3$), а 15% ($n = 9$) были резистентны к антибиотикам. По отношению к стрептомицину было обнаружено 11% ($n = 7$) чувствительных штаммов, 23% ($n = 14$) промежуточно-устойчивых и 66% ($n = 40$) резистентных; к эритромицину – 16% чувствительных ($n = 10$), промежуточно-устойчивых 56% ($n = 33$) и 30% ($n = 18$) резистентных; к ампициллину было чувствительно 95% ($n = 58$) и 5% ($n = 3$) резистентно. К левифлоксацину 84% ($n = 51$) исследуемой коллекции было чувствительно, 10% ($n = 6$) – промежуточно-устойчиво и 6% ($n = 4$) резистентно; к рифампицину – 18% ($n = 11$) чувствительных, промежуточно-устойчивых 10% ($n = 6$) и 72% ($n = 44$) резистентных; к гентамицину – 87% ($n = 52$) чувствительных штаммов, 3% ($n = 2$) промежуточно-устойчивых и 10% ($n = 6$) были резистентными: при этом к ванкомицину было обнаружено 72% ($n = 44$) чувствительных, промежуточно-устойчивых 25% ($n = 15$) и 3% ($n = 2$) резистентных (рис. 1).

Анализ полирезистентности в р. Второй Речке показал, что большинство штаммов проявляли резистентность к двум антибиотикам, а именно 41% ($n = 25$), при этом 20% ($n = 12$) были резистентными к трем антибиотикам, четырем антибиотикам – 8% ($n = 5$) и только 2% ($n = 1$) – к шести антибиотикам. Также стоит отметить, что было 8% ($n = 5$) штаммов, не проявлявших резистентность, однако среди них встречались и штаммы с промежуточной устойчивостью (рис. 2).

Обсуждение полученных данных

В настоящее время одним из маркеров антропогенного влияния на окружающую среду является устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам [7]. Появляется все больше исследований, в которых пытаются оценить масштабы распространения антибиотико-резистентных микроорганизмов, что используется как признак антропогенного влияния человека на окружающую среду [2]. Чаще всего это замечают эпидемиологи, так как существует возможность распространения инфекций [8]. Тем не менее для экологов эта проблема также не остается незамеченной, поскольку в случае сосуществования аллохтонных и автохтонных микроорганизмов может произойти горизонтальный перенос генов, а точнее ген устойчивости к антибиотикам от автохтонных к аллохтонам и наоборот [7].

Поскольку энтерококки сохраняются в воде непродолжительное время, а также относительно устойчивы

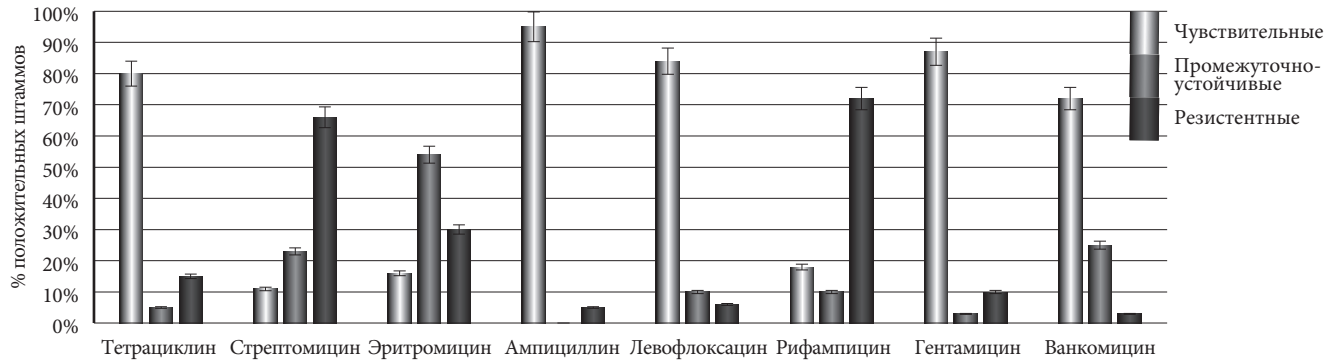


Рис. 1. Устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам штаммов рода *Enterococcus*, выделенных в реке Вторая Речка.

к факторам внешней среды, таким как температура, pH, солнечное излучение, соленость воды и некоторые дезинфицирующие вещества [9], то представители рода *Enterococcus* были рекомендованы в качестве санитарно-показательных микроорганизмов для исследования пресной и морской воды, что нашло отражение в Методических указаниях МУК 4.2.1884-04; МУ 4.2.2959-11. Более современные исследования продемонстрировали, что использование стандартных методов, которые основаны на культивировании бактерий, могут привести к неточной оценке их фактического количества в окружающей среде, поскольку они могут переходить в жизнеспособное, но некультивируемое состояние [10].

Отсутствие научного управления и надлежащего планирования приводит к чрезмерному использованию антибактериальных веществ, тем самым увеличивая распространения в микробиоме окружающей среды генов с устойчивостью к антибиотикам [11]. Количество внеклеточных и внутриклеточных генов с устойчивостью к антибиотикам значительно увеличивается при хлорировании на очистных сооружениях и в тепличных почвах с фунгицидами [12]. Более того, разбавленные и оставшиеся в окружающей среде антибактериальные вещества могут повысить устойчивость бактерий за счет фенотипической адаптации, генных мутаций и горизонтального переноса генов [13]. Помимо этого, постоянное воздействие антибактериальных веществ на бактерии способствует развитию их устойчивости. Скорость роста устойчивых к антибактериальным веществам бактерий растет, что значительно снижает их эффективность [14]. Часто обнаруживают бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют серьезную угрозу для здоровья человека и экосистемы. Отчеты о механизме устойчивости к антибактериальным веществам недостаточно полны, а сводные данные о распространении устойчивости к антибактериальным веществам упоминаются редко [15], поэтому необходимо помимо устойчивости к антибиотикам и тяжелым металлам уделить внимание резистентности представителей рода *Enterococcus* к антибактериальным веществам.

Изучение антибиотикорезистентности у штаммов рода *Enterococcus*, выделенных из р. Вторая Речка, показало, что отмечается повышенный уровень устойчивых к рифампицину и стрептомицину, более того, устойчивость к ванкомицину обнаружена у 3% ($n = 2$) выделенных штаммов. Выделенная в реке Вторая Речка популяция штаммов энтерококков характеризовалась резистентностью к двум антибиотикам 41% ($n = 25$), однако был выделен один штамм, который обладает полирезистентностью к шести антибиотикам. Чаще всего встречалась резистентность к сочетанию таких антибиотиков, как стрептомицин, рифампицин и эритромицин. Общность характера формирования устойчивости к аминогликозидам, а также значительная доля резистентных к стрептомицину

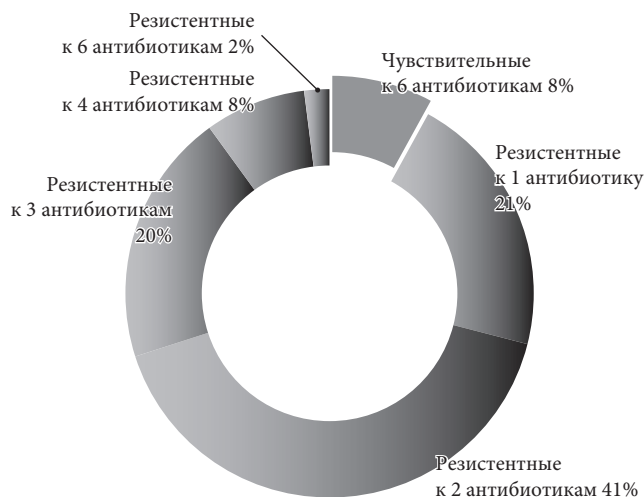


Рис. 2. Полирезистентность бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам, выделенных из р. Вторая Речка.

штаммов позволяет предположить возможность появления ванкомицин-устойчивых штаммов энтерококков в ближайшем будущем, что является чрезвычайно актуальным для санитарно-микробиологической и гигиенической характеристики среды пребывания человека.

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. Красная Ю.В., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(3):1169–78. [Krasnaya YuV, Nesterov AS, Potaturkina-Nesterova NI. Significance of the bacterial species *Enterococcus* in human life. *Modern problems of science and education*. 2014;(3):1169–78 (In Russ.)].
2. Veljovic K, Popovic N, Vidojevic AT, Tolinnacki M, Mihajlovic S, Jovicic B, Kojic M. Environmental waters as a source of antibiotic-resistant *Enterococcus* species in Belgrade, Serbia. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2015;187(9):1–15. doi: 10.1007/s10661-015-4814-x
3. Burgmann H, Frigon D, Gaze WH, Manaia CM, Pruden A, Singer AC, Smets BF, Zhang T. Water, and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018;94:1–14. doi: 10.1093/femsec/fiy101
4. Hammerum A. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(7):619–25. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03829.x
5. Пашвина Д.В. Характеристика вирулентного потенциала клинических изолятов энтерококков, выделенных от животных: дис. ... канд. биол. наук. *Оренбург*. 2015:116. [Pashvina DV. Characteristics of the virulence potential of clinical isolates of enterococci isolated from animals: dis. cand. biol. Sciences. *Orenburg*. 2015: 116 p. (In Russ.)].
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
7. Любова Т.И. Биологические особенности автохтонных и аллохтонных бактерий из оз. Шира и маркеры антропогенного воздействия на водную экосистему: дис. ... канд.

- биол. наук. Пермь. 2003;148. [Lyubova TI. Biological features of autochthonous and allochthonous bacteria from the lake. Shira and markers of anthropogenic impact on the aquatic ecosystem: dis. cand. biol. Sciences. Perm. 2003;148 (In Russ.)].
8. McArthur JV, Tuckfield RC. Spatial patterns in antibiotic resistance among stream bacteria: effects of industrial pollution. *Applied and environmental microbiology*. 2000;66:3722–6. doi: 10.1128/AEM.66.9.3722-3726.2000
9. Oliver JD. The viable but unculturable state in Bacteria. *Journal of Microbiology*. 2005;43:93–100. PMID: 15765062
10. Gin KYH, Goh SG. Modeling the effect of light and salinity on viable but non-culturable (VBNC) *Enterococcus*. *Water Research*. 2013;47(10):3315–28. doi: 10.1016/j.watres.2013.03.021
11. Kim M, Weigand S. Widely used benzalkonium chloride disinfectants can promote antibiotic resistance. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018;84:7–19. doi: 10.1128/AEM.01201-18
12. Bai X, Ma X, Xu F, Li J, Zhang H, Xiao X. The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Sci. Total Environ.* 2015;533:24–31. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.082
13. Cloete TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2003;51:277–82. doi: 10.1016/S0964-8305(03)00042-8
14. Zhu Z, Shan L, Zhang X, Hu F, Zhong D, Yuan Y, Zhang J. Effects of bacterial community composition and structure in drinking water distribution systems on biofilm formation and chlorine resistance. *Chemosphere*. 2020;264:1–12. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128410
15. Tong C, Hu H, Chen G, Li Z, Li A, Zhang J. Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. *Environmental Research*. 2021;195:1–9. doi: 10.1016/j.envres.2021.110897

УДК 616.65-002.2-022.7:579.86

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-60-64



Факторы патогенности и антибиотикорезистентность штаммов *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом

О.Л. Карташова, О.А. Пашина, Т.М. Пашкова, В.А. Гриценко, Л.П. Попова

Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Оренбург, Россия

Цель: характеристика патогенных фено- и генотипов, а также антибиотикорезистентности штаммов *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Материалы и методы. Энтерококки выделены стандартным бактериологическим методом и идентифицированы методом масс-спектрометрии. Генетические детерминанты, кодирующие факторы патогенности и антибиотикорезистентности, определены методом полимеразной цепной реакции. Фотометрическим методом выявлена способность энтерококков инактивировать лизоцим, образовывать биопленки, проявлять гемолиз и адгезию, методом иммуноферментного анализа оценена *slgA*-протеазная и антицитокиновая активности. **Результаты.** Выделенные штаммы *E. faecalis* обладали выраженным патогенным потенциалом: характеризовались наличием факторов вирулентности (гемолитическая активность, адгезивная способность) и персистенции, способностью к инактивации провоспалительных цитокинов и *slgA*, вариабельной антибиотикорезистентностью с устойчивостью к амикацину и канамицину. В генотипе культур *E. faecalis* определены детерминанты, ответственные за синтез протеолитических ферментов (*gelE*, *sprE*) и цитолизина (комплекс генов *cyl*-оперона), а также отвечающие за уклонение от эффекторов иммунитета макроорганизма (*esp*) и синтез белков-адгезинов (*asa*). У всех изолятов установлено наличие генетических детерминант антибиотикорезистентности *aph(3')-IIIa*, *tetM*, *vanA*. **Заключение.** Полученные результаты о патогенных биопрофилях клинических штаммов энтерококков могут быть использованы для усовершенствования подходов к диагностике ХБП. Данные об антибиотикорезистентности (на уровне фено- и генотипа) необходимо учитывать при эмпирическом и персонализированном выборе препаратов для комплексной терапии пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, *Enterococcus faecalis*, гены патогенности, антибиотикорезистентность, факторы персистенции, вирулентность

Поступила в редакцию: 17.05.24. Получена после доработки: 21.05.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Карташова О.Л., Пашина О.А., Пашкова Т.М., Гриценко В.А., Попова Л.П. Факторы патогенности и антибиотикорезистентность штаммов *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:60–64. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-60-64

Для корреспонденции: Пашина Ольга Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – структурного научного подразделения Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН (460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11); ORCID: 0000-0001-9944-3095; тел.: +7 (922) 543-91-41; e-mail: olga25mikro@mail.ru

Pathogenicity factors and antibiotic resistance strains of *Enterococcus faecalis* isolated from prostate secretions in males with chronic bacterial prostatitis

O.L. Kartashova, O.A. Pashinina, T.M. Pashkova, V.A. Gritsenko, L.P. Popova

Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

Aim. To characterize pathogenic phenotypes and genotypes, as well as antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* strains isolated from prostate secretions in males with chronic bacterial prostatitis (CBP). **Materials and methods.** Enterococci were isolated using standard bacteriological methods on the Schaedler broth and identified by mass spectrometry. The genetic determinants encoding pathogenicity and antibiotic resistance factors were determined by PCR. The ability of enterococci to inactivate lysozyme (ALA), form biofilms, exhibit hemolysis and adhesion was determined by the photometric method; the penetrance and expressiveness of *slgA* protease and anti-cytokine activities were evaluated by enzyme immunoassay. **Results.** The isolated strains *E. faecalis* had a pronounced pathogenic potential, being characterized by the presence of virulence factors (hemolytic activity, adhesive ability) and persistence (ALA, BPO), the ability to inactivate proinflammatory cytokines and *slgA*, variable antibiotic resistance with resistance to amikacin and kanamycin. The determinants responsible for the synthesis of proteolytic enzymes (*gelE*, *sprE*) and cytotoxin (a complex of *cyl* operon genes), as well as those responsible for evading macroorganism immunity effectors (*esp*) and the synthesis of adhesion proteins (*asa*), were identified in the genotype of *E. faecalis* cultures. The presence of genetic determinants of antibiotic resistance *aph(3')-IIIa*, *tetM*, *vanA* was found in all isolates. **Conclusion.** The obtained results on pathogenic bioprofiles of clinical enterococcal strains can be used to improve approaches to CBP diagnosis. The data on antibiotic resistance (at the level of phenotype and genotype) should be taken into account in the empirical and personalized choice of drugs for a combined treatment of CBP patients.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, *Enterococcus faecalis*, pathogenicity genes, antibiotic resistance, persistence factors, virulence

Received 17 May 2024; Revised 21 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Kartashova O.L., Pashinina O.A., Pashkova T.M., Gritsenko V.A., Popova L.P. Pathogenicity factors and antibiotic resistance strains of *Enterococcus faecalis* isolated from prostate secretions in males with chronic bacterial prostatitis. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:60–64. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-60-64

Corresponding author: Olga A. Pashinina, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis of Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the OFRC Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (11 Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia); ORCID: 0000-0001-9944-3095; tel.: +7 (922) 543-91-41; email: olga25mikro@mail.ru

Хронический бактериальный простатит (ХБП) характеризуется затяжным течением, частыми рецидивами и значительно ухудшает качество жизни мужчин репродуктивного возраста. Одной из причин воспалительного процесса предстательной железы является ее инфицирование условно-патогенными бактериями [1].

Спектр микроорганизмов, вызывающих развитие ХБП, окончательно не определен [2]. В. Lobel и A. Rodriguez [3] в проведенном комплексном исследовании выделили 5 групп микроорганизмов, которые могут быть причастны к развитию ХБП, включив во вторую группу (вероятные патогены) грамположительные кокки – *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. Из секрета предстательной железы пациентов с ХБП *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* выделяются в 23–42% случаев как в монокультуре, так и в ассоциациях со стафилококками [4]. При этом среди условно-патогенных бактерий преобладают *E. faecalis* [2].

Следует отметить, что патогенный потенциал энтерококков, изолируемых из урогенитального тракта мужчин при ХБП, изучен недостаточно [2, 3]. Безусловный клинический интерес представляют данные фенотипического и молекулярно-генетического типирования антибиотикорезистентности урогенитальных изолятов *E. faecalis*, которые необходимы для внутрибольничного мониторинга формирования устойчивости к антибактериальным препаратам и могут быть использованы при выборе средств эмпирической терапии ХБП.

Указанные обстоятельства определили цель настоящего исследования – охарактеризовать патогенные фено- и генопрофили, а также антибиотикорезистентность штаммов *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом.

Материалы и методы

В эксперименте использованы 22 штамма *Enterococcus faecalis*, выделенных из секрета предстательной железы у 43 мужчин репродуктивного возраста (20–45 лет) с ХБП. Микроорганизмы были выделены с помощью стандартных бактериологических методов и идентифицированы с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF серии Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Фотометрическим методом определены антилизинная активность микроорганизмов (АЛА) [5], способность образовывать биопленки (БПО) [6], адгезия (ПА) [7], гемолиз (ГА – гемолитическая активность) [8], иммуноферментным методом – sIgA – протеазная

активность [9] и способность энтерококков вызывать изменение концентраций IL17A, TNF α , IL8 [10].

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом в соответствии с методическими указаниями 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [11]. В работе использовали официальные диски с амикацином, канамицином, неомицином, гентамицином, ванкомицином и тетрациклином (ЗАО «НИЦФ», Санкт-Петербург).

ДНК выделяли из суточной агаровой культуры энтерококков с помощью набора «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Амплификацию ДНК осуществляли на амплификаторе «Терцик МС-2» («ДНК-технология», Россия).

Присутствие генов патогенности и резистентности определяли с помощью специфической и мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров, синтезированных фирмой «Синтол» (Москва, Россия) [12, 13].

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования

Установлено, что из секрета предстательной железы 51 $\pm$ 7,62% мужчин с ХБП были выделены энтерококки, среди всех выделенных микроорганизмов, штаммы *E. faecalis* изолировали в 18,0 $\pm$ 8,1% случаев. При этом в монокультуре они обнаруживались в 72,7 $\pm$ 7,8% случаев, в ассоциациях с коагулазоотрицательными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*) – в 27,3 $\pm$ 7,8% случаев. Обсемененность секрета простаты энтерококками составляла в среднем 3×10^3 КОЕ/мл.

У выделенных штаммов *E. faecalis* определен комплекс биологических свойств (вирулентные и персистентные характеристики) (рис. 1). Показано наличие у штаммов *E. faecalis* ГА у 68,1 $\pm$ 12,3% штаммов со средним значением 8,6 $\pm$ 0,8%; адгезивной способностью характеризовалось 59,1 $\pm$ 13,6% культур энтерококков со средним показателем 36,9 $\pm$ 1,3%.

Установлено, что АЛА и БПО обладали все штаммы, при этом коэффициент БПО был равен 2,0 $\pm$ 0,1 у. е., а уровень АЛА составил 1,32 $\pm$ 0,04 мкг/мл*ОП. Анализ частоты встречаемости sIgA-протеазной активности у изученных штаммов энтерококков показал наличие данного признака у всех культур со средним значением 22,1 $\pm$ 0,4%.

Проявление АЦА у энтерококков различалось в зависимости от вида цитокинов. Так, IL17A инактивировало $31,8 \pm 17,6\%$ штаммов, IL8 – $68,2 \pm 12,0\%$ культур, а TNF- α – все изоляты энтерококков, с уровнем выраженности признака $4,7 \pm 0,1$; $5,6 \pm 0,2$; $2,5 \pm 0,3$ пг/мл соответственно.

Установлено, что все штаммы *E. faecalis* имели в составе генома какие-то гены вирулентности, в том числе в различных комбинациях (рис. 2). Гены протеолитических ферментов *gelE* и *sprE* были выявлены у $63,6 \pm 10,3$ и $54,5 \pm 10,6\%$ штаммов соответственно. Гены, ответственные за продукцию цитолитинов *cylI* и *cylM*,

зарегистрированы у $54,5 \pm 10,6\%$ культур, *cylA*, *cylB* и *cylLs* – у $45,5 \pm 10,6\%$ штаммов. Ген *esp* содержали $45,5 \pm 10,6\%$ изолятов, а ген *asa* – $81,8 \pm 8,2\%$ клинических штаммов. Детерминанты, кодирующие синтез энтероцинов и ответственные за продукцию гиалуронидазы, у изученных штаммов *E. faecalis* не были выявлены.

У $9,1 \pm 6,1\%$ штаммов энтерококков изолированно встречался один ген *gelE*, у остальных урогенитальных изолятов *E. faecalis* зафиксировано наличие сочетаний генов: два гена (*gelE* и *sprE*) присутствовало у $9,1 \pm 6,1\%$ культур, три гена (*gelE*, *sprE* и *asa*) обнаружено у $45,5 \pm 10,6\%$ изолятов, а комбинация из 7 генов (полный комплекс генов *cyl*-оперона) определилась у $36,6 \pm 10,3\%$ изолятов.

Все культуры *E. faecalis* были резистентны к амикацину, в $90,1 \pm 6,4\%$ случаев – к канамицину, в $63,3 \pm 10,3\%$ – к неомицину, к гентамицину и тетрациклину – в $36,4 \pm 10,3\%$, к ванкомицину – в $72,7 \pm 9,5\%$ (рис. 3).

У выделенных изолятов *E. faecalis* была изучена распространенность детерминант резистентности к указанным антибиотикам (рис. 4). Определено наличие гена *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* у $18,2 \pm 8,2\%$ культур, а гена *aph(3')-IIIa* – в геноме всех клинических изолятов, тогда как ген *ant(4')-Ia* с аналогичной функцией не был обнаружен ни у одного из штаммов.

Ген *tetM* (резистентность к тетрациклину и миноциклину) выявлялся у всех штаммов *E. faecalis*, а ген *tetL* – только у $36,4 \pm 10,3\%$ культур.

Анализ наличия генов резистентности к гликопептидам выявил, что все культуры обладали геном *vanA*; в $54,5 \pm 10,6\%$ случаев содержали ген *vanB*, а гены *vanC-1* и *vanC-2/3* определялись у $63,6 \pm 10,3$ и $36,4 \pm 10,3\%$ клинических изолятов *E. faecalis* соответственно.

Обсуждение полученных данных

Факторы вирулентности и персистенции бактерий участвуют в инициации воспалительного процесса в инфицированных биотопах макроорганизма, способствуют увеличению продолжительности инфекционно-воспалительных заболеваний и их хронизации [14, 15]. Обнаруженная у всех изученных клинических изолятов фекального энтерококка способность к инактивации лизоцима макроорганизма и биопленкообразованию определяется как патогенетически значимый фактор развития ХБП. Не исключено, что этому

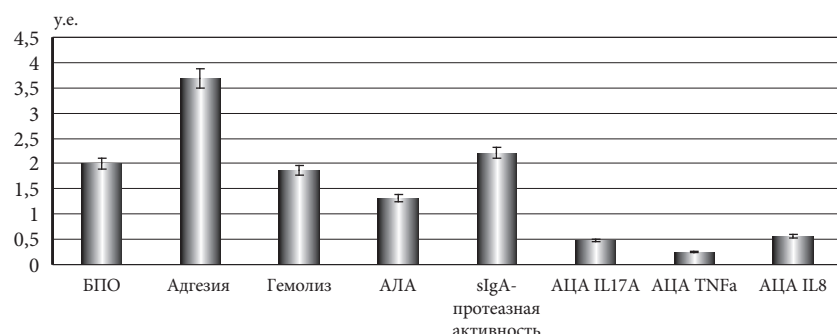


Рис. 1. Экспрессия факторов патогенности клинических штаммов *E. faecalis*.

Примечание: для составления био профиля выраженность факторов патогенности приводили к условным единицам (у. е.): за одну у. е. принимали 1 мкг/мл ОП АЛА; 1 у. е. БПО; за 10 у. е. – 100% инактивации sIgA, ИЛ-17А, ИЛ-8, TNF- α , гемолитическая и адгезивная активность.

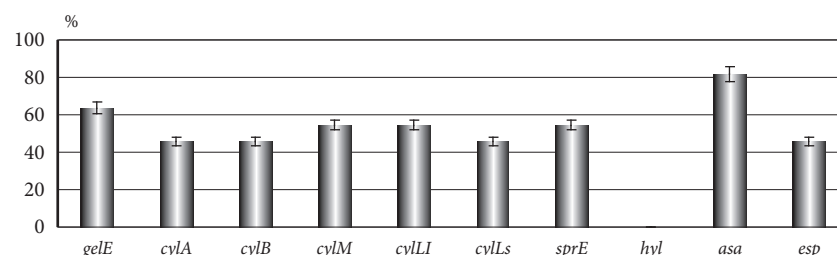


Рис. 2. Частота выявления генетических детерминант факторов патогенности у клинических штаммов *E. faecalis*.

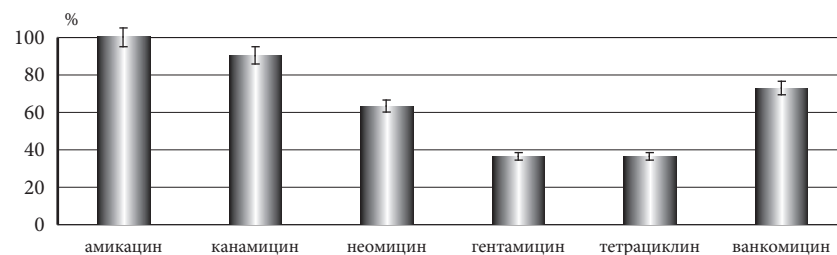


Рис. 3. Распространенность антибиотикорезистентности среди клинических штаммов *E. faecalis* на фенотипическом уровне.

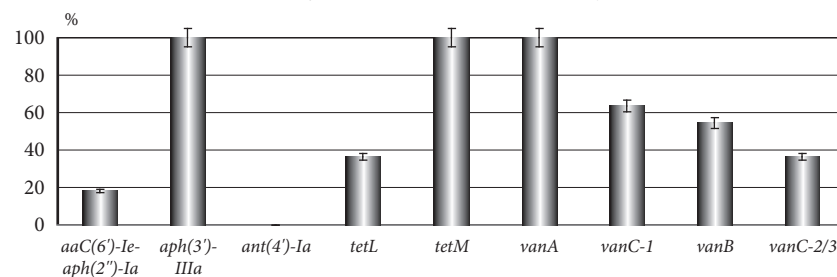


Рис. 4. Частота выявления генетических детерминант антибиотикорезистентности у клинических штаммов *E. faecalis*.

способствует наличие у урогенитальных штаммов энтерококков способности инактивировать TNF- α , который усиливает воспалительный процесс и способствует санации тканей от патогенов. Мы также обнаружили способность энтерококков ингибировать sIgA, играющий важную роль в иммунной защите слизистых оболочек от бактериальной агрессии.

Анализ генотипов *E. faecalis* показал наличие у них генов *gelE*, *sprE*, *esp*, *asa*, комплекса генов *cyl*-оперона. Ранее показано, что подобные генетические детерминанты обнаруживаются преимущественно у клинических изолятов *E. faecalis*, тогда как у энтерококков – представителей нормальной микробиоты – указанные гены выявляются крайне редко [13].

Анализируя результаты антибиотикограмм изученных урогенитальных штаммов *E. faecalis* и данные о присутствии у них генов, кодирующих устойчивость к антибиотикам, не удалось обнаружить «оптимального» антибактериального препарата, который бы обладал высокой активностью в отношении энтерококков как потенциальных возбудителей ХБП. Можно полагать, что множественная лекарственная устойчивость энтерококков связана с неоднократно проводимыми курсами антибактериальной терапии больных с ХБП. Изученные нами изоляты энтерококков в 72,7 $\pm$ 9,5% случаев проявляли фенотипическую устойчивость к ванкомицину и часто имели в своем геноме те или иные комбинации двух и более детерминант резистентности к гликопептидам (*vanA*, *vanB*, *vanC-1* и *vanC-2/3*).

Полученные данные указывают на необходимость проведения локального (внутрибольничного) мониторинга динамики распространения и циркуляции антибиотикорезистентных штаммов *E. faecalis*. Таким образом, возникает целесообразность перехода от эмпирического к персонифицированному выбору препаратов для антибактериальной терапии пациентов с ХБП.

Заключение

Урогенитальные изоляты *E. faecalis* имеют генетические детерминанты, кодирующие факторы вирулентности и персистенции, и определяют выраженный патогенный потенциал фекальных энтерококков. Эти микроорганизмы могут не только инициировать воспалительный процесс в предстательной железе, но и способствуют хроническому течению бактериального простатита. Выраженная устойчивость бактерий ко многим широко используемым в клинической практике антимикробным препаратам делает труднодостижимым положительный клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии пациентов с ХБП энтерококковой этиологии.

Полученные результаты о патогенных биофильных урогенитальных изолятах *E. faecalis* полезны для оптимизации диагностики и прогнозирования ХБП. Показатели устойчивости к антибактериальным препаратам (на уровне фенотипа и генотипа) энтерококков

позволят повысить эффективность терапии пациентов с данной патологией.

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

Источник финансирования: исследования были проведены в рамках госзадания FUUG – 2022-0007 «Исследование симбиотических систем про- и эукариот в биологии и медицине».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КОЛ, ПОА, ПТМ, ВАГ

Сбор и обработка материала – ПОА, ПТМ, ПЛП

Статистическая обработка – ПОА, ПЛП

Написание текста – КОЛ, ПОА, ПТМ

Редактирование – КОЛ, ПОА, ПТМ, ВАГ

Литература / References

1. Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Ферзаули А.Х., Коган М.И., Гудима И.А., Черный А.А. Микробиологический спектр и антибиотикочувствительность уропатогенов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;39:28–30. [Ibishev HS, Naboka YuL, Ferzauli AH, Kogan MI, Gudima IA, Chernyj AA. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity of uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2012;39:28–30 (In Russ.)].
2. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С., Белоусов И.И., Гудима И.А. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология. *Урология*. 2018;6:144–8. [Kogan MI, Naboka YuL, Ismailov RS, Belousov II, Gudima IA. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology. *Urologiya*. 2018;6:144–8 (In Russ.)]. doi:10.18565/urology.2018.6.144-148
3. Lobel B, Rodriguez A. Chronic prostatitis: what we know, what we do not know and what we should do! *World Journal Urology*. 2003;21:57–63. doi: 10.1007/s00345-003-0336-1
4. Туник Т.В., Иванова Е.Н., Григорова Е.В., Воропаева Н.М., Вишневская В.А. Спектр представителей условно-патогенной микрофлоры, выделенной из секрета простаты при хроническом бактериальном простатите. *Acta Biomedica scientifica*. 2017;2(5):70–3. [Tunik TV, Ivanova EN, Grigorova EV, Voropaeva NM, Vishnevskaya VA. Spectrum of conditionally pathogenic microflora isolated from the prostate secret in chronic bacterial prostatitis patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):70–3 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5a3a0dd8cfc440.60849200
5. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Н.Н. Фотометрическое определение антилизозимной активности микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1997;(4):117–20. [Buharin OV, Valyshev AV, Elagina NN. Photometric determination of antilysozyme activity of microorganisms. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1997;(4):117–20 (In Russ.)].
6. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000;(54):49–79.
7. Гизатулина С.С., Биргер М.О., Кулинич Л.И. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных колоний и типу адгезинов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1991;(4):21–3. [Gizatulina SS, Birger MO, Kulinich LI. A method for assessing the state of the human intestinal microflora by the number of adhesive-active colonies and the type of adhesins. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1991;(4):21–3 (In Russ.)].
8. Ханина Е.А. Определение гемолитической активности микроорганизмов фотометрическим методом с исполь-

- зованием сапонина. *Сборник материалов региональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. Оренбург. 2003;174–5. [Hanina EA. Determination of hemolytic activity of microorganisms by photometric method using saponin. *Collection of materials of the regional scientific-practical conference of young scientists and specialists*. Orenburg. 2003;174–5 (In Russ.)].
9. Бухарин О.В., Чайникова И.Н., Вальшев А.В. Способ определения антииммуноглобулиновой активности микроорганизмов. Патент РФ № 2236465. [Buharin OV, Chajnikova IN, Valyshev AV. Method for determining the anti-immunoglobulin activity of microorganisms. RF Patent No. 2236465. (In Russ.)].
10. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н., Иванова Е.В., Смолягин А.И. Антицитокиновая активность микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;4:56–61. [Bukharin OV, Perunova NB, Chaynikova IN, Ivanova EV, Smolyagin AI. Anticytokine activity of microorganisms. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;4:56–61 (In Russ.)].
11. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.: Минздрав России, 2005;62. [MUK 4.2.1890-04 Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. M.: Minzdrav Rossii, 2005;62 (In Russ.)].
12. Кочкина Е.Е., Пашкова Т.М., Сычева М.В., Карташова О.Л. Характеристика биопрофилей бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2017;9(209):70–5. [Kochkina EE, Pashkova TM, Sycheva MV, Kartashova OL. Characteristics of bioprofiles of bacteria of the genus *Enterococcus* isolated from animals. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2017;9(209):70–5 (In Russ.)].
13. Сычева М.В., Карташова О.Л., Щепитова Н.Е., Сафронов А.А. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из организма человека в норме и при патологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(7–8);27–32. [Sycheva MV, Kartashova OL, Shchepitova NE, Safronov AA. Antibiotic Resistance of Enterococci Isolated from Healthy Humans and Patients with Various Pathologies. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(7–8);27–32 (In Russ.)].
14. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашинина О.А., Гриценко В.А., Михайленко С.В. Биопрофили стафилококков разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1(91):70–4. [Kartashova OL, Pashkova TM, Pashinina OA, Gricenko VA, Mihajlenko SV. Bioprofiles of staphylococci of different species isolated from prostate secretions in men with chronic bacterial prostatitis. *Pacific Medical Journal*. 2023;1(91):70–4 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74
15. Кузьмин М.Д., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Пашинина О.А., Попова Л.П. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни. *Урология*. 2018;4:14–8. [Kuz'min MD, Pashkova TM, Kartashova OL, Pashinina OA, Popova LP. Biological properties of microorganisms isolated from urine in urolithiasis. *Urologiya*. 2018;4:14–8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology-14-18

УДК 616.434-006

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69



Клинический случай питуицитомы – гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы

Л.К. Дзеранова, Н.С. Скрундик, А.М. Лапшина, Е.А. Пигарова, А.Г. Кузьмин, С.Ю. Воротникова, В.Н. Азизян, А.С. Шутова

НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Представлено описание пациента с гормонально-неактивной опухолью задней доли гипофиза. Клиническая симптоматика вызвана масс-эффектом (компрессия хиазмы и гипопитуитаризм), проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Морфологическое исследование выявило солидное новообразование из крупных клеток с широкой оксифильной зернистой цитоплазмой, вероятно, происходящее из клеток аденогипофиза. При иммуногистохимическом исследовании установлена питуицитома – зернистоклеточная опухоль задней доли гипофиза. Указывается значимость дифференциальной диагностики питуицитомы с учетом клинико-гормональных проявлений и данных патоморфологического анализа.

Ключевые слова: питуицитома, масс-эффект, аденомэктомия, иммуногистохимия

Поступила в редакцию: 22.01.24. Получена после доработки: 07.02.24, 22.02.24, 28.02.24. Принята к публикации: 02.05.24

Для цитирования: Дзеранова Л.К., Скрундик Н.С., Лапшина А.М., Пигарова Е.А., Кузьмин А.Г., Воротникова С.Ю., Азизян В.Н., Шутова А.С. Клинический случай питуицитомы – гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69

Для корреспонденции: Воротникова Светлана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования НМИЦ эндокринологии Минздрава России (117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11); ORCID: 0000-0001-7470-1676; тел. +7 (926) 840-22-44; e-mail: bra_svetix@list.ru

Pituicytoma: A clinical case of hormonally inactive pituitary macroadenoma with chiasma compression

L.K. Dzeranova, N.S. Skrundik, A.M. Lapshina, E.A. Pigarova, A.G. Kuzmin, S.Yu. Vorotnikova, V.N. Azizyan, A.S. Shutova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the article, a clinical case of a hormonally inactive tumor of the posterior pituitary is described. The clinical symptoms were caused by mass effect (chiasma compression and hypopituitarism). Transnasal transsphenoidal adenomectomy was performed on the patient. Subsequent morphologic examination revealed a solid neoplasm of large cells with broad oxyphilic granular cytoplasm, presumably originating from adenohypophysis cells. By immunohistochemical examination, pituicytoma, a granular cell tumor of the posterior pituitary, was diagnosed. Hence, the significance of differential diagnostics of pituicytoma is indicated, including clinical and hormonal manifestations, as well as pathomorphologic analysis data.

Keywords: pituicytoma, mass effect, adenomectomy, immunohistochemistry

Received 22 January 2024; Revised 7, 22, 28 February 2024; Accepted 02 May 2024

For citation: Dzeranova L.K., Skrundik N.S., Lapshina A.M., Pigarova E.A., Kuzmin A.G., Vorotnikova S.Yu., Azizyan V.N., Shutova A.S. Pituicytoma: A clinical case of hormonally inactive pituitary macroadenoma with chiasma compression. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69

Corresponding author: Svetlana Y. Vorotnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Endocrinology, Institute of Education, Endocrinology Research Centre (11 Dmitriya Ulyanova st., Moscow, 117292, Russia); ORCID: 0000-0001-7470-1676; phone +7 (926) 840-22-44; e-mail: bra_svetix@list.ru

Питуицитома – редкая солидная опухоль с низким потенциалом злокачественности, развивается из нейрогипофиза или воронки гипофиза [1]. Питуицитома располагается эндо- либо супраселлярно. При магнитно-резонансной (МР) томографии питуицитомы выявляется как однородное равномерно накапливающее контрастное вещество образование, которое в ряде случаев принимается за аденому гипофиза. Нередко может достигать в размере нескольких сантиметров, гистологически имеет компактную структуру, состоящую из удлинённых

веретенообразных клеток, расположенных в переплетающихся пучках волокон или в ячеистых структурах [2]. Митотическая атипия отсутствует или встречается редко. Клетки питуицитомы экспрессируют виментин, белок S-100 и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). В отличие от веретеновидной онкоцитомы в питуицитоме злокачественные изменения отсутствуют. Эта опухоль имеет низкую степень злокачественности (I) по классификации ВОЗ из-за низкого потенциала роста и возможности ее радикального хирургического

удаления [3]. Поскольку питуицинома является гормонально-неактивной опухолью, клинические симптомы возникают в результате масс-эффекта. Самым частым проявлением опухоли являются нарушения остроты и полей зрения вследствие компрессии хиазмы зрительных нервов. Неврологические проявления возникают при растяжении твердой мозговой оболочки в виде умеренной головной боли. Степень гормональных нарушений имеет различную выраженность колеблющихся от гиперпролактинемии и гиперпролактинемического гипогонадизма до множественного выпадения секреции гормонов передней доли гипофиза и пангипопитуитаризма.

В литературе имеется описание всего нескольких сотен случаев [4–7] по причине редкой встречаемости опухоли. Авторы ранее опубликованных работ обращают внимание на медленный рост питуицином, отсутствие патогномоничных признаков опухоли при МР-исследовании. Эти образования в большинстве случаев радикально удаляются путем трансфеноидальной аденомэктомии.

В настоящей работе представлен клинический случай питуициномы у пациента, который наблюдался в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Клинический случай

У пациента Л., 44 лет, в конце 2010 г. при обследовании в связи с высоким артериальным давлением и увеличением массы тела на 12 кг выявлено повышение в крови пролактина до 578 мМЕ/мл (100–500), а при МР-томографии головного мозга описана микроаденома гипофиза размером 7 × 7 мм. По необъяснимым причинам лечения и дальнейшего наблюдения не проводились вплоть до 2017 г.

В сентябре 2017 г. на повторной МР-томографии новообразование гипофиза имело размеры 19 × 24 × 23 мм. В гормональном анализе крови пролактин составил 1700 мМЕ/мл (100–500), тестостерон – 3,1 нмоль/л (6,07–27,08), кортизол – 665,6 нмоль/л (150–660,0), ФСГ – 1,99 мМЕ/мл (1,6–9,7), ЛГ – 0,81 мМЕ/мл (2,5–11). Таким образом, установлен диагноз: макроаденома гипофиза, гиперпролактинемия, вторичный гиперпролактинемический гипогонадизм и назначена терапия

агонистами дофамина длительного действия (каберголин) в дозе 0,25 мг 2 раза в неделю и заместительная терапия препаратами тестостерона в виде трансдермального геля в дозе 50 мг/сут. В 2018 г. на фоне приема агонистов дофамина и нерегулярного применения препаратов тестостерона: уровень пролактина 12,60 мМЕ/мл (72,66–407,4), тестостерон 7,2 нмоль/л (8,33–30,19). В мае 2019 г. при МР-томографии образование хиазмально-селлярной области с супра-латеро-инфраселлярным распространением (Knosp I) имело размеры 19 × 24 × 24 мм.

В январе 2020 г. пациент поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на периодические головные боли, боли в крупных суставах (тазобедренном, коленном), в мелких суставах кистей, стоп, общую слабость, апатию. В объективном статусе имело место ожирение – ИМТ 33,1 кг/м². При обследовании подтверждено наличие вторичного гипогонадизма и вторичного гипотиреоза. В гормональном анализе: пролактин 30,8 мЕд/л (64–395), ТТГ 1,327 мМЕ/л (0,25–3,5), св.Т₄ 7,72 пмоль/л (9–19), свТ₃ 3,7 пмоль/л (2,6–5,7), ФСГ 1,07 Ед/л (1,6–9,7), ЛГ 0,216 Ед/л (2,5–11), тестостерон 0,364 нмоль/л (11–28,2). По результатам других исследований: свободный кортизол в суточной моче 112,5 нмоль/сут (100–379), гликированный гемоглобин 6,1% (< 5,9), общий холестерин 7,23 ммоль/л (3,3–5,2), мочевиная кислота 482 мкмоль/л (202–416). По данным МРТ головного мозга (рис. 1) – эндо-, супра-, инфраселлярная аденома гипофиза размерами 23 × 24 × 19 мм, компримирующая хиазму (Knosp I), со сниженным накоплением контрастного вещества, которая расценена как гормонально-неактивная макроаденома гипофиза. При осмотре офтальмологом – данных за хиазмальный синдром не получено.

Учитывая наличие гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы, в феврале 2020 года проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия.

После морфологического исследования удаленной ткани получено заключение: многочисленные фрагменты солидного новообразования из крупных клеток с широкой оксифильной зернистой цитоплазмой, вероятно, происходящие из клеток аденогипофиза (рис. 2а).

Для установления природы опухолевого образования проведено иммуногистохимическое исследование (табл. 1), на основании которого установлен иммунофенотип опухоли, соответствующий питуициоме

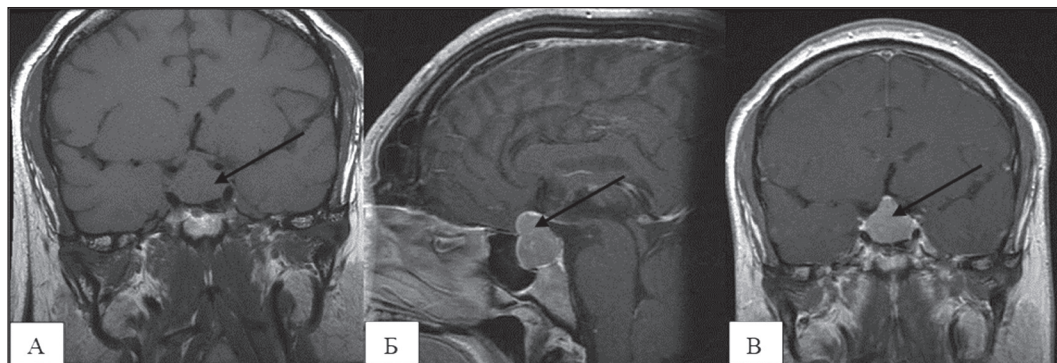


Рис. 1. Объемное образование гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ головного мозга. А – объемное образование с полости турецкого седла солидного строения, размерами: вертикальный 23 мм, поперечный 24 мм, переднезадний 19 мм, деформирующее медиальные стенки кавернозных синусов; фронтальный срез. Б – ткань гипофиза дифференцируется по верхнему и переднему контуру образования, воронка компримирована, задняя доля гипофиза слабо дифференцируется; сагиттальный срез. В – образование распространяется в супраселлярную цистерну, смещая хиазму вверх; фронтальный срез.

гипофиза (гранулоцеллюлярной/зернистоцеллюлярной опухоли) задней доли гипофиза (рис. 2б).

Через 2 года после трансназальной аденомэктомии у пациента имелись вторичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации и гипогонадотропный гипогонадизм и вторичная надпочечниковая недостаточность. Данные проведенной МРТ головного мозга

(рис. 3) свидетельствовали о наличии послеоперационных изменений в хиазмально-селлярной области в виде щелевидной кисты и выраженных фиброзных изменениях. В гормональном анализе крови получены следующие данные: свТ4 12,06 пмоль/л (9–19), тестостерон общий 0,291 нмоль/л (11–28,2), кортизол

утром 160,6 нмоль/л (171–536), пролактин 220 мЕд/л (60–355), эстрадиол 64,3 пмоль/л (19,7–242), АКТГ утром 12,69 пг/мл (7,2–63,3), АКТГ вечером 3,54 пг/мл (2–25,5); суточный анализ мочи на свободный кортизол 40,8 нмоль/л (100–379).

Структурные особенности питуицитомы обусловлены ее локализацией и спецификой клеточного состава. Задняя доля гипофиза включает микроглиальные клетки, питуициты и терминали аксонов секреторных нейронов суправентрикулярных и паравентрикулярных ядер гипоталамуса [8]. Питуициты – это измененные глиальные клетки, которые

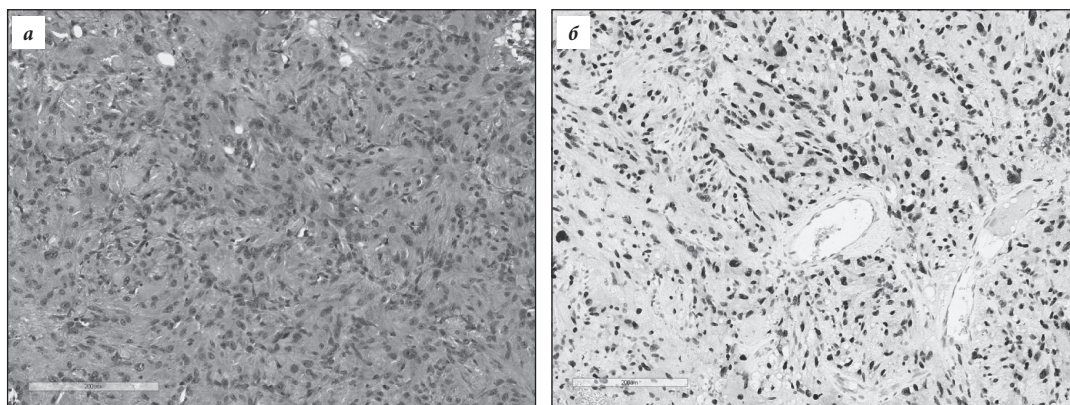


Рис. 2. Патоморфология питуицитомы: а – опухоль состоит из вытянутых веретеновидных клеток, формирующих короткие пучки (окрашивание гематоксилином и эозином); б – положительная экспрессия ТТФ-1 (тиреоидный фактор транскрипции 1). Увеличение $\times 100$.

занимают периваскулярные пространства нейрогипофиза и участвуют в регуляции высвобождения гипоталамических гормонов. Выделяют пять типов питуицитов [9]: главные – наиболее распространенный тип, содержащие овальное или неправильной формы ядро с отчетливыми ядрышками и цитоплазму с различными органеллами; темные питуициты имеют схожую структуру, но цитоплазма их оптически плотная; онкоцитарные – содержат большое количество митохондрий; эпендимные – представляют собой рудиментные клетки эпендимы; гранулярные – содержат большое количество электронно-плотных гранул и дают начало гранулярно-клеточным опухолям. На микроструктурном уровне питуицитомы характеризуются веретеновидными клетками, расположенными в переплетающихся пучках. Ядра могут быть овальными и удлинёнными с небольшой неровностью. Цитоплазма эозинофильная и гомогенная, грануляция или вакуолизация практически отсутствуют без зон некроза. Питуицитомы гистологически классифицируются как глиомы низкой степени злокачественности, которые обладают небольшой ядерной атипией и редкой митотической активностью. Большинство опухолей положительны на экспрессию Ki-67, белка S-100, GFAP.

Питуицитомы необходимо дифференцировать с другими опухолями селлярной области: гамартомой, краниофарингиомой,

Таблица 1
Результаты иммуногистохимического исследования удаленного материала

Маркер	Результат
АКТГ	Изолированные клетки экспрессируют
Хромогранин А	Изолированные клетки экспрессируют
SSTR2	Изолированные клетки экспрессируют
Пролактин	Отрицательно
Цитокератин 7	Отрицательно
Прогестерон	Изолированные клетки экспрессируют рецепторы к прогестерону
ТТГ	Отрицательно
СТГ	Отрицательно
ЛГ	Отрицательно
ФСГ	Отрицательно
Протеин S100	+
CD34	+
TTF-1	+
Виментин 100% опухолевых клеток	+
Ki-67	Менее 1% позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток

АКТГ – аденокортикотропный гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, СТГ – соматотропный гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, SSTR2 – соматостатиновый рецептор 2-го типа, CD34 – гликопротеид, трансмембранный фактор транскрипции, TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции 1, Ki-67 – маркер пролиферативной активности опухолевой клетки.

Таблица 2
Гистологические и иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики опухолей адено- и нейрогипофиза

Критерий	Опухоли аденогипофиза	Опухоли нейрогипофиза
Строение	Эпителиальные клетки	Сеть пучков
Иммуногистохимическая реакция на:		
цитокератины	+++	-/+
гормоны гипофиза	+++	-
синаптофизин	+	-
хромогранин А	+/-	-
протеин S100	-	+
TTF-1	-	+

TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции 1.

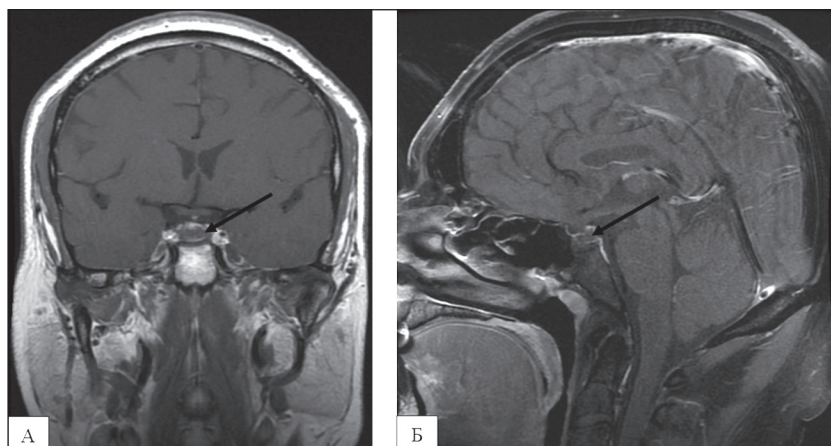


Рис. 3. МРТ головного мозга через 2 года после трансназальной аденомэктомии. А – ткань гипофиза в центральных и левых отделах турецкого седла размерами 12×5×9 мм, щелевидная киста в центральных отделах до 7 мм; фронтальный срез. Б – задняя доля гипофиза не определяется; сагиттальный срез.

герминомой, гранулярно-клеточными опухолями, менингиомой, пилоцитарной астроцитомой [2].

Наиболее частые клинические признаки питуицитомы возникают в результате масс-эффекта – это головная боль, битемпоральная гемианопсия, разной степени выраженности гипопитуитаризм и умеренная гиперпролактинемия. Нередко питуицитомы «путают» с гормонально-неактивными аденомами гипофиза, сопровождающимися гипофизарной недостаточностью различной степени и гиперпролактинемией из-за масс-эффекта опухоли. МР-характеристики питуицитомы в виде солидной однородной структуры и снижения накопления контрастного вещества не являются патогномоничными. Эти опухоли имеют низкие темпы роста, терапия агонистами дофамина назначается с целью коррекции гиперпролактинемии в результате масс-эффекта.

В представленном клиническом случае время от выявления заболевания до оперативного вмешательства составило 8,5 года, размеры новообразования превышали 2 см. В периоперационном периоде пациенту инициирована терапия в связи с гипопитуитаризмом, опухоль удалена радикально без рецидива в послеоперационном периоде. Эти результаты согласуются с аналогичными данными ранее опубликованных исследований [4]. В описанном нами случае опухоль имела большие размеры, показанием к операции послужило сдавление окружающих тканей, а в послеоперационном периоде развился пангипопитуитаризм.

С клинической точки зрения, вероятно, было бы оправдано более раннее нейрохирургическое вмешательство при меньших размерах опухоли для уменьшения риска возникновения гипопитуитаризма после операции. Следует отметить, что верифицировать питуицитому можно только в результате проведения иммуногистохимического исследования, по результатам которого на клетках этой опухоли выявляется характерная положительная экспрессия на виментин, белок S-100, TTF-1 и Ki-67 (табл. 2). Гистологическая картина и МР-признаки опухоли не имеют патогномоничного характера. В условиях реальной клинической практики послеоперационный материал не всегда подвергается иммуногистохимическому исследованию по ряду причин [10], поэтому трудно оценить реальную встречаемость данного типа опухоли в популяции.

Заключение

Питуицитомы являются редкими опухолями гипоталамо-гипофизарной области, которые в связи с отсутствием патогномоничных признаков при использовании методов визуализации часто диагностируются и ведутся как гормонально неактивные аденомы гипофиза. Накопление клинического материала с определением типичных для питуицитом клинических и лабораторно-инструментальных характеристик поможет оптимизировать лечебную тактику в пользу более раннего хирургического вмешательства и алгоритм наблюдения за пациентами с подобными опухолями.

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

Источник финансирования: статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала – СНС, ШАС

Анализ и интерпретация данных – АВН, ЛАМ, ПЕА, ДЛК

Написание текста – ВСЮ, КАГ

Редактирование текста – ДЛК, ВСЮ

Литература / References

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RN, Morgello S, Burger PC. Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):362–8. doi: 10.1097/00000478-200003000-00004
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Исмаилов Д.Б., Рыжова М.В. Эндоскопическое эндоназальное удаление питуицитом и онкоцитом. *Нейрохирургия.* 2018;20(1):21–32. [Kalinin PL, Fomichev DV, Chernov IV, Kutin MA, Shkarubo AN, Ismailov DB, Ryzhova MV. Endoscopic endonasal removal of pituicytomas and spindle cell oncocyctomas. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2018;20(1):21–32 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-1-21-32
- Brandão RA, Braga MH, Alves de Souza A, Reis BL, Faraj de Lima FB. Pituicytoma. *Surg Neurol Int.* 2010;1:79. doi: 10.4103/2152-7806.73802

6. Wei LD, Li C, Li D, Liu XJ, Li RT, Li LW, Wang JM, Zhou DB. Treatment and prognostic factors of pituicytoma: a single-center experience and comprehensive literature review. *Pituitary*. 2021;24(5):754–67. doi: 10.1007/s11102-021-01152-5
7. Cheng JH, Nie D, Li B, Gui SB, Li CZ, Zhang YZ, Cavallo LM, Zhao P. Clinical features, radiological profiles, pathological features and surgical outcomes of pituicytomas: a report of 11 cases and a pooled analysis of individual patient data. *Mil Med Res*. 2021;8(1):39. doi: 10.1186/s40779-021-00332-5
8. Shah B, Lipper MH, Laws ER, Lopes MB, Spellman MJ. Jr. Posterior pituitary astrocytoma: a rare tumor of neurohypophysis: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1858–61.
9. Takei Y, Seyama S, Pearl GS, Tindall GT. Ultrastructural study of the human neurohypophysis cellular elements of neural parenchyma, the pituicytes. *Cell Tissue Res*. 1980;205(2):273–87. doi: 10.1007/BF00234685
10. Chen B, Fan X, Zhang Z. Pituicytoma: Report of three cases and a systematic literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;205:106650. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106650

УДК 616.5-02:[616.98:578.834.1]

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-70-73



Полиморфизм дерматологических проявлений COVID-19: опыт пандемии

О.Б. Немчанинова, Т.Б. Решетникова, О.Н. Позднякова, Е.Ю. Складнова, Е.Н. Махновец

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Несмотря на то что в настоящее время не отмечается высокого уровня заболеваемости инфекцией COVID-19, клинический опыт, приобретенный в период пандемии, остается актуальным. В статье представлены клинические случаи из собственной практики авторов, описывающие нестандартные варианты развития патологии кожи, ассоциированной с инфекцией COVID-19, у пациентов разных возрастных групп и в различные периоды инфекционного процесса. Анализ представленных клинических ситуаций позволяет сделать несколько выводов: к развитию дерматологической симптоматики приводят системные патологические процессы, вызванные COVID-19; разные штаммы SARS-CoV-2 способны вызывать различную дерматологическую симптоматику у одного и того же пациента; высыпания на коже, манифестировавшие как проявление постковидного синдрома, при повторном инфицировании COVID-19 могут рецидивировать; иммунные девиации, развившиеся после перенесенной инфекции COVID-19, в дальнейшем приводят к клиническому патоморфозу заболеваний кожи; вакцинация от COVID-19 может служить триггером развития рецидивов хронических дерматозов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, атопический дерматит, крапивница, акне, капиллярит

Поступила в редакцию: 14.02.24. Получена после доработки: 26.02.24, 19.04.24. Принята к публикации: 17.05.24

Для цитирования: Немчанинова О.Б., Решетникова Т.Б., Позднякова О.Н., Складнова Е.Ю., Махновец Е.Н. Полиморфизм дерматологических проявлений COVID-19: опыт пандемии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:70–73. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-70-73

Для корреспонденции: Махновец Евгений Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52); ORCID: 0000-0002-1324-0113; тел.: +7 (913) 987-43-23; e-mail: sadv.nsk@mail.ru

Polymorphism of COVID-19 dermatological manifestations: Pandemic experience

O.B. Nemchaninova, T.B. Reshetnikova, O.N. Pozdnyakova, E.Y. Sklyanova, E.N. Makhnovets

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Although the incidence of COVID-19 infection is decreasing, the clinical experience gained during the pandemic remains relevant. In this article, we present clinical cases from our own practice to describe non-standard variants of the development of COVID-19-associated skin pathology in patients of different age groups and during different periods of the infectious process. The conducted analysis of the presented cases revealed the following: systemic pathological processes caused by COVID-19 lead to the development of dermatological symptoms; different strains of SARS-CoV-2 can cause different dermatological symptoms in the same patient; skin rashes appeared as a manifestation of post-Covid syndrome may recur in case of COVID-19 reinfection; immune deviations that developed after COVID-19 infection subsequently lead to clinical pathomorphism of skin diseases; vaccination against COVID-19 may trigger relapses of chronic dermatoses.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, atopic dermatitis, urticaria, acne, capillaritis

Received 14 February 2024; Revised 26 February, 19 April 2024; Accepted 17 May 2024

For citation: Nemchaninova O.B., Reshetnikova T.B., Pozdnyakova O.N., Sklyanova E.Y., Makhnovets E.N. Polymorphism of COVID-19 dermatological manifestations: Pandemic experience. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:70–73. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-70-73

Corresponding author: Evgeny N. Makhnovets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of NSMU (52 Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia); ORCID: 0000-0002-1324-0113; phone: +7 (913) 987-43-23; e-mail: sadv.nsk@mail.ru

По определению Всемирной организации здравоохранения, новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) по-прежнему остается «глобальной чрезвычайной ситуацией международного значения». По данным оперативного бюллетеня ВОЗ по COVID-19 от 22.12.2023, за декабрь 2023 г. число случаев заболевания коронавирусом в мире выросло на 52%, а среди стран, представивших отчеты ВОЗ, больше всего заболевших выявлено в России – 279,4 тыс. новых случаев. Резкий рост случаев COVID-19 и увеличение числа госпитализированных пациентов отмечается в ряде европейских стран, США, Австралии [1].

За первую неделю 2024 года показатель заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации составил 16,4 случая на 100 тысяч населения, при этом имеется тенденция к устойчивому увеличению количества зарегистрированных случаев [2].

Таким образом, тема коронавирусной инфекции до настоящего времени не теряет своей актуальности. Кроме того, штаммы COVID-19 постоянно мутируют и могут вызвать заболевания с нестандартной клинической картиной.

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является заболеванием

со специфическими дерматологическими симптомами. Наиболее часто описывались крапивница, везикулярная и пятнисто-папулезная сыпь (похожая на высыпания при других вирусных инфекциях), сосудистые поражения по типу ретикулярного ливедо, эритематозные акральные поражения конечностей. Причем эти признаки могут возникать даже без манифестации основных респираторных симптомов коронавирусной инфекции, что в сочетании с появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2 обуславливает патоморфоз дерматологических проявлений [3]. На основании клинического опыта, полученного за период пандемии, приводим ряд собственных наблюдений.

Целью публикации является освещение пяти клинических случаев из собственной практики авторов, описывающих нестандартные варианты развития патологии кожи, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов разных возрастных групп и в различные периоды инфекционного процесса. Практика показывает, что COVID-19 может провоцировать не только те дерматологические проявления, которые на сегодня уже принято считать типичными для коронавирусной инфекции, но и способен приводить к развитию редких, атипичных форм дерматозов, к рецидивированию хронических заболеваний кожи после длительной клинической ремиссии, а также к другим проявлениям полиморфизма симптоматики.

Клинический случай № 1. Пациент Д., 5 лет. В анамнезе: atopический дерматит, эритематосквамозная форма, легкое течение; полная ремиссия с двух лет. Первый эпизод COVID-19 у пациента был зафиксирован в июле 2021 г. Заболевание протекало с повышением температуры тела до 39,9 °С и явлениями острого ринофарингита. На третьи сутки появились диссеминированные уртикарные высыпания. Элементы сыпи характеризовались быстрым распространением по кожному покрову и сливались в обширные очаги поражения. Был верифицирован диагноз: острая генерализованная крапивница.

В октябре 2021 г. повторный случай заболевания коронавирусной инфекцией проявился обострением atopического дерматита. Процесс был приурочен к коже задней поверхности нижних конечностей, представлен эритематосквамозными очагами с лихенификацией. Сопровождался интенсивным зудом. Полностью регрессировал на фоне приема антигистаминных препаратов и местной терапии топическими стероидами. Общее состояние удовлетворительное, отмечались незначительные явления ринофарингита, субфебрильная температура.

В феврале 2022 г., когда у мамы ребенка наблюдались явления COVID-19, у мальчика на фоне субфебрилитета и явлений ринита на коже лица вновь появились волдыри, которые самостоятельно бесследно регрессировали.

По данным литературы, у детей чаще всего встречаются два дерматологических проявления COVID-19: перниоподобные поражения конечностей (так называемые «ковидные пальцы», акральные изменения кожи с признаками поверхностного васкулита, болезненные, внешне похожие на обморожение) и кореподобные пятнисто-папулезные высыпания [4, 5, 6].

Представленный случай демонстрирует, что у одного пациента дерматологические проявления, ассоциированные с COVID-19, при каждом новом эпизоде заболевания могут иметь различную клиническую симптоматику (генерализованная крапивница, обострение atopического дерматита, единичные уртикарные элементы). Проанализировав сроки, кратность заболевания у ребенка и динамику появления эпидемиологически значимых штаммов коронавируса в России, нами было высказано предположение, что, вероятно, имело место инфицирование разными штаммами SARS-CoV-2 (альфа, дельта и омикрон), что и вызвало различную дерматологическую симптоматику у одного и того же пациента.

Клинический случай № 2. Пациентка М., 14 лет, в ноябре 2021 г. отмечала легкие респираторные явления и субфебрильную температуру, к врачу не обращалась, однако известно, что была в контакте с мамой, у которой была подтверждена COVID-19-инфекция. Спустя три месяца, в феврале 2022 г., внезапно появились зудящие высыпания на коже кистей, стоп, предплечий, голеней, верхней части туловища и лица, по поводу чего обратилась к дерматологу. Была диагностирована крапивница, назначена антигистаминная терапия, но высыпания продолжали распространяться, усиливался зуд и через три дня пациентка самостоятельно прекратила лечение. В течение последующих двух недель высыпания постепенно полностью регрессировали.

В феврале 2022 г. поднялась температура до 38 °С, появилась слабость, недомогание, ПЦР-тест на COVID-19 показал положительный результат. На третий день после начала заболевания появилась генерализованная яркая уртикарная сыпь, периорбитальная отечная эритема, зуд и жжение кожи. На фоне местного применения топических глюкокортикостероидов высыпания регрессировали в течение двух недель.

Анализируя анамнез и характер клинической симптоматики пациентки М., можно расценивать первый эпизод высыпаний как дерматологическое проявление постковидного синдрома, манифестировавшего в виде крапивницы, а второй эпизод крапивницы, более тяжелый, чем предыдущий, – как проявление острого периода подтвержденной коронавирусной инфекции. Следует обратить внимание на то, что антигистаминная терапия, назначенная пациентке при первом эпизоде крапивницы, не только не дала ожидаемого положительного эффекта, но и вызвала парадоксальную реакцию в виде усиления зуда и распространения уртикарной сыпи.

Клинический случай № 3. Пациентка С., 11 лет. Из анамнеза: через 2 недели после перенесенной в легкой форме инфекции COVID-19, подтвержденной методом ПЦР, появились высыпания на тыле стоп. В течение трех месяцев высыпания распространились по нижним конечностям, появились на ягодицах, спине и верхних конечностях. При осмотре на коже ягодиц, спины и конечностей множественные красно-коричневые и желтовато-бурые пятна, единичные свежие петехии, что соответствовало клинической симптоматике гемосидероза.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать клетки эндотелия сосудов, формируя циркулирующие иммунные комплексы, которые в виде депозитов с вирусными антигенами осаждаются на сосудистой стенке и синтезируют белки, влияющие на все процессы системы от свертывания крови до иммунного ответа. Это вызывает расширение капилляров,

стаз крови, повышение сосудистой проницаемости с развитием отека и геморрагий [7, 8, 9]. Учитывая, что у пациентки С. первые высыпания появились через 2 недели после перенесенной инфекции COVID-19, а затем в течение трех месяцев распространялись, патологический процесс на коже можно расценивать как проявление постковидного синдрома, который развился вследствие распространенного капиллярита на фоне иммунного поражения сосудов с выходом эритроцитов из капилляров во внеклеточное пространство.

Клинический случай № 4. Пациентка С., 2002 г. р., в 2017 году получила курс лечения по поводу акне системным изотретиноином в форме Lidose в курсовой дозе 120 мг/кг. В течение четырех последующих лет высыпания на коже лица отсутствовали, наблюдалась стойкая ремиссия дерматоза. В ноябре 2021 г., через две недели после проведения вакцинации против коронавирусной инфекции, отметила появление воспалительных элементов акне на коже лица, которые прогрессировали в последующие 3 месяца, а также диффузное выпадение волос на волосистой части головы. В феврале 2022 г. обратилась на консультацию к дерматологу. При осмотре был поставлен диагноз: Акне, III степень тяжести, рецидив.

В данном случае можно говорить о том, вакцинация от COVID-19 явилась триггером не только развития диффузной алопеции, но и рецидива акне. Нельзя также исключить и роль длительного использования медицинских масок, негативное влияние которых на кожу лица могло спровоцировать развитие акнеподобной сыпи [10, 11].

Клинический случай № 5. Пациентке С., 74 лет, в 2007 году был диагностирован онихомикоз стоп, но полноценной антимикотической терапии за эти годы она не получала. В сентябре 2020 г. на кистях стали появляться зудящие пузырьковые высыпания, которые были расценены дерматологом как проявления аллергии, назначены топические глюкокортикостероиды, но улучшения не отмечалось. В ноябре 2020 г. перенесла инфекцию COVID-19, по поводу чего среди прочего получала терапию системными глюкокортикостероидными препаратами, на фоне которой высыпания регрессировали. Через три дня после окончания лечения высыпания на кистях появились вновь и стали распространяться на предплечья. К дерматологу обратилась в январе 2022 г. Во время осмотра кожа кистей и предплечий диффузно инфильтрирована, лихенифицирована, выражена сухость, шелушение, трещины, дермографизм стойкий белый, что дало основание диагностировать диффузный нейродермит. Все ногтевые пластинки стоп изменены по нормотрофическому типу (онихомикоз).

Иммунные девиации после перенесенной инфекции COVID-19, вероятно, привели к усилению грибковой сенсибилизации и развитию диффузного нейродермита, который в настоящее время встречается достаточно редко. Предположить возможную роль микотической инфекции в развитии патологического процесса позволяет его ограниченная локализация на конечностях.

Заключение

Даже после окончания пандемии COVID-19, когда эпидемический процесс стал контролируемым, проблема коронавирусной инфекции остается актуальной и продолжает привлекать внимание специалистов

различных областей. Анализ имеющихся в мировой литературе описаний клинических случаев кожных высыпаний у пациентов с COVID-19, а также собственный опыт наблюдения позволяет заключить, что дерматологические проблемы, ассоциированные с инфекцией COVID-19, носят многогранный комплексный характер, поскольку SARS-CoV-2 является вирусом с множественной тропностью к тканям и гетерогенной иммунной активацией, что ведет к полиморфизму симптомов и требует тщательной дифференциальной диагностики. Патогенез поражений кожных покровов, развивающихся при инфекции COVID-19, пока окончательно не изучен [12]. Предполагается несколько механизмов: иммунный ответ непосредственно на вирусные нуклеотиды и реакция на системные процессы, вызванные вирусом, ассоциированная с активацией тучных клеток, клеток Лангерганса, системы комплемента и прокоагулянтной среды [13].

Представленные клинические случаи могут служить примерами того, что разные штаммы вируса SARS-CoV-2, инфицируя одного и того же пациента, могут вызывать разные дерматологические проявления; при повторном инфицировании COVID-19 высыпания на коже могут рецидивировать; перенесенная инфекция COVID-19 приводит к стойким иммунным девиациям и в дальнейшем является причиной патоморфоза типичной клинической картины дерматозов; вакцинация от COVID-19 может явиться причиной рецидивов хронических дерматозов. Таким образом, клинический опыт, приобретенный в период пандемии, безусловно, необходим для принятия правильных диагностических решений.

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 – НОБ

Сбор и обработка материала – НОБ, РТБ, ПОН, СЕЮ

Написание текста – СЕЮ, МЕН

Редактирование – НОБ, РТБ, ПОН

Литература / References

1. COVID-19 epidemiological update – 22 December 2023. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023> (Accessed December 22, 2023).
2. COVID-19 cases. WHO Information Panel on COVID-19. URL: COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard (Accessed January 17, 2024).
3. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, Dainese E, Vanzati A, Fantini F. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):346–7. doi: 10.1111/jdv.16533
4. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, Chen L, Liang L, Zhou J, You L, Wu P, Zhang B, Lu Y, Xia L, Huang L, Yang Y, Liu F, Semple MG, Cowling BJ, Lan K, Sun Z, Yu H, Liu Y. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370–1. doi: 10.1056/NEJMc2003717

5. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, Li XL, Chen CX, Lu XX, Liu ZS, Lu W, Chen CB, Jiao R, Zhang AM, Wang JT, Ding XW, Zeng YG, Cheng LP, Huang QF, Wu J, Luo XC, Wang ZG, Zhong YY, Bai Y, Wu XY, Jin RM. Clinical characteristics of children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020;40(2):275–80. doi: 10.1007/s11596-020-2172-6
6. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280–5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044
7. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *TranslRes.* 2020; 220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
9. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А., Ларина В.Н., Скрипкина П.А., Кива Е.В. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). // *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6):422–29. [Dvornikov AS, Silin AA, Gaidina TA, Larina VN, Skripkina PA, Kiva EV. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(6):422–29 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429
10. Кошелева И.В., Биткина О.А., Шадыжева Л.И., Андрияхина О.В., Николаева А.Ю., Фырнина М.Н., Дерявая М.А., Першина К.С., Зуева Д.С., Цыганова А.А. К вопросу о дерматологических аспектах новой коронавирусной инфекции (COVID-19). // *Фарматека.* 2021; №8:42–7. [Kosheleva IV, Bitkina OA, Shadyzheva LI, Andriyakhina OV, Nikolaeva AYU, Fyrnina MN, Deryavaya MA, Pershina KS, Zueva DS, Tsyganova AA. On the issue of dermatological aspects of a new coronavirus infection (COVID-19). *Farmateka.* 2021; No. 8:42–7 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2021.8.42-47
11. Maliyar K, Sachdeva M, Mufti A, Yeung J. Reply To: Skin Damage Among Healthcare Workers Managing Coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):169–70. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.037
12. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin.* 2020; 1–6. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
13. Немчанинова О.Б., Симонова Е.П. Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19 // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(1):7–17. [Nemchaninova OB, Simonova EP. Dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection in the acute and post-acute period of COVID-19. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(1):7–17 (In Russ.)]. doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-7-17

УДК 616.5-002.182-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-74-78



Трудности дифференциальной диагностики папулезных дерматозов лица (клиническое наблюдение)

Е.В. Бильдюк^{2,3}, Е.В. Файзуллина^{1,3}, И.М. Хисматулина¹, Е.С. Гусарова¹, Э.Р. Бердникова², С.А. Залялеева², А.И. Хамедзянова²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер, Казань, Россия

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Представлены редкие случаи пациентов с саркоидозом кожи при отсутствии внекожных проявлений. Саркоидоз – хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризуется образованием гранулем без казеозного некроза и мультисистемным поражением различных органов. Клиническая картина чаще всего представлена бляшками, узлами, пятнисто-папулезными изменениями, рубцами или в виде так называемой «ознобленной волчанки». «Золотым стандартом» диагностики саркоидоза является биопсия пораженных участков кожи. Сходство клинических проявлений с другими дерматозами, редкая встречаемость заболевания и отсутствие в анамнезе сведений, указывающих на данную патологию, затрудняет процесс постановки диагноза саркоидоза кожи.

Ключевые слова: саркоидоз кожи; клинический случай; узловатая эритема; дерматозы лица; дифференциальная диагностика

Поступила в редакцию: 28.03.24. Получена после доработки: 08.04.24, 13.04.24, 15.04.24. Принята к публикации: 17.05.24.

Для цитирования: Бильдюк Е.В., Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Гусарова Е.С., Бердникова Э.Р., Залялеева С.А., Хамедзянова А.И. Трудности дифференциальной диагностики папулезных дерматозов лица (клиническое наблюдение). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:74–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-74-78

Для корреспонденции: Файзуллина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета, (420012, г. Казань, ул. Толстого, д. 4); ORCID: 0000-0002-5918-2596; e-mail: elenafs@mail.ru

Difficulties in the differential diagnosis of the face papular dermatoses: Clinical case

E.V. Bildyuk^{2,3}, E.V. Faizullina^{1,3}, I.M. Khismatulina¹, E.S. Gusarova¹, E.R. Berdnikova², S.A. Zalyaleeva², A.I. Khamedzyanova²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ² Republican Clinical Dermatology and Venereology Dispensary, Kazan, Russia; ³ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Rare cases of cutaneous sarcoidosis without extracutaneous manifestations are presented. Sarcoidosis is a chronic systemic inflammatory disease of unknown cause characterized by noncaseating granulomas and the involvement of various systems and organs. Most often, the present clinical picture is plaques, nodules, patchy-papular changes, scars, or lupus pernio. The histological examination of a biopsy of the affected skin is the gold standard for diagnosing sarcoidosis. However, the process of diagnosing cutaneous sarcoidosis is often complicated by the similarity of its clinical manifestations with other dermatoses, the rare occurrence of the disease, as well as the absence of data in the patients' history that would indicate this pathology.

Keywords: cutaneous sarcoidosis; clinical case; erythema nodosum; facial dermatoses; differential diagnosis

Received 28 March 2024; Revised 8, 13, 15 April 2024; Accepted 17 May 2024

For citation: Bildyuk E.V., Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Gusarova E.S., Berdnikova E.R., Zalyaleeva S.A., Khamedzyanova A.I. Difficulties in the differential diagnosis of the face papular dermatoses: Clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:74–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-74-78

Corresponding author: Faizullina Elena Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), Full Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology of Kazan State Medical University (4, Tolstoy str., 420012, Kazan, Russia); ORCID: 0000-0002-5918-2596; e-mail: elenafs@mail.ru

Дифференциальная диагностика саркоидоза и других папулезных дерматозов лица остается актуальной проблемой в связи с их высокой распространенностью, особенностью предшествующего лечения или самостоятельного применения пациентом различных лекарственных средств. Саркоидоз рассматривается как полиэтиологическое заболевание с преобладанием фактора наследственной предрасположенности. Саркоидоз кожи

встречается с частотой 10–30%, чаще у лиц женского пола в возрасте старше 40 лет [1]. Кожные проявления возникают у 25–30% пациентов с системными поражениями. Хотя в большинстве кожные поражения при саркоидозе не вызывают значительных субъективных ощущений, однако доставляют сильный эстетический дискомфорт и оказывают негативное психоэмоциональное воздействие на пациента [2].

В настоящей работе представлены клинические случаи саркоидоза кожи двух пациентов, наблюдавшихся и получавших лечение на базе дневного стационара государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Республики Татарстан (ГАУЗ РККВД МЗ РТ). Регламент клинического наблюдения утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГАУЗ РККВД МЗ РТ (протокол № 4 от 09.06.2023).

Клинический случай

Наблюдение 1. Пациентка Л.Н.А., 53 года, впервые обратилась к врачу-дерматовенерологу в июне 2019 года с жалобами на высыпания на коже лица и голеней в виде пятен желтовато-розового цвета без субъективных ощущений. Точный диагноз выставлен не был, предположительный диагноз: «Кольцевидная гранулема. Красный плоский лишай». В июле этого же года в ходе комплексного обследования пациентки с участием гинеколога и маммолога была выявлена сопутствующая патология и выставлен диагноз: «Метапластический тройной негативный рак молочной железы». В августе 2019 г. пациентке было проведено секторальное удаление опухоли правой молочной железы, после чего она получила 20 курсов химиотерапии и 25 курсов радиационного облучения. На фоне химиотерапии кожный процесс распространился на кожу туловища, верхних и нижних конечностей, помимо пятен появились папулезные элементы. В ноябре 2020 г. пациентка перенесла COVID-19, после чего появились новые папулезные высыпания на коже лица и спины.

Status localis: патологический процесс представлен диссеминированными полиморфными (пятнисто-папулезными, мелкоузелковыми) элементами красно-коричневого цвета, размером от 0,5 до 2,0 см в диаметре, округлой и овальной формы, с четкими границами и незначительным шелушением. Эксфолиации расположены на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 1). Субъективно: умеренный зуд.

12.12.2020 г. проведено гистологическое исследование на базе сетевой лаборатории KDL (г. Казань). Микроскопическое описание препарата: «Участок кожи с очаговым гипер-, паракератозом, неравномерно выраженным акантозом, фокусами спонгиоза. В дерме наблюдается очагово-диффузная лимфоцитарная инфильтрация с примесью гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и типа Лангханса, а также очаговыми скоплениями эпителиоидных клеток с формированием эпителиоидно-клеточных гранул, местами напоминающие штампованные».

Заключение: «Достоверных морфологических признаков красного плоского лишая, красной волчанки не обнаружено. Отсутствие развернутых клинико-анамнестических данных не позволяет достоверно верифицировать диагноз. Морфологическая картина хронического продуктивного гранулематозного дерматита с наличием гигантских многоядерных клеток и эпителиоидно-клеточных гранул (саркоидного типа). Необходимо исключить саркоидоз, лекарственно-ассоциированный генез изменений».

08.02.2021 г. было проведено повторное гистологическое исследование на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Микроскопическое описание препарата: «Фрагмент многослойного плоского эпителия с дермой. Роговой слой утолщен, отслаивается. Фолликулярный гиперкератоз. Очаговый паракератоз и корки в роговом слое. Эпидермис неравномерной толщины, с участками умеренной гиперплазии, отростки разной длины, выражены и распределены неравномерно. Граница с дермой определяется с трудом. В верхней части дермы отек, гомогенизация коллагеновых волокон, выраженные лимфоидные инфильтраты. По всей толще дермы расположены разного размера гранулемы (в том числе вплотную под эпидермисом), состоящие из эпителиоидных клеток в центре и лимфоцитов по периферии. Кариорексис».

Заключение: «Паттерн гранулематозной инфильтрации дермы. Подобная гистологическая картина наиболее характерна для саркоидоза, возможна при туберкулезе на различных стадиях развития». Пациентка обследована в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ; диагноз туберкулеза исключен. 02.03.2021 г. проведено гистологическое исследование в г. Гладбек (Северный Рейн-Вестфалия, Германия). Заключение: «Биопсия кожи левого плеча и левого предплечья показала эпителиоидное гранулематозное воспаление с подтверждением наличия многоядерных гигантских клеток, частично типа Лангханса, частично типа инородного тела. Творожистый некроз не выявлен». Передача биопсийного материала в отделение патологии в г. Фридрихсхафен (Баден-Вюртемберг, Германия) подтвердила диагноз саркоидоза кожи».

Лечение проводилось в клинике г. Гладбек (Германия): преднизолон перорально 20 мг утром, натошак, через 30 минут после приема омепразола (по 1 капсуле 20 мг), 14 дней. Отмечено клиническое улучшение: высыпания на коже лица, туловища и конечностей стали менее интенсивными по окраске, границы стали нечеткими, уменьшилась инфильтрация в очагах, папулезные высыпания на лице практически разрешились.

В связи с положительной динамикой кожного процесса принято решение уменьшить дозу преднизолона до 10 мг на 14 дней. После 2 недель лечения высыпания разрешились, в связи с чем доза преднизолона была снижена до 5 мг в течение 14 дней. Наружно на очаги наносился крем клобетазол 0,05% утром и вечером под окклюзионную повязку в течение 2 месяцев. Однако

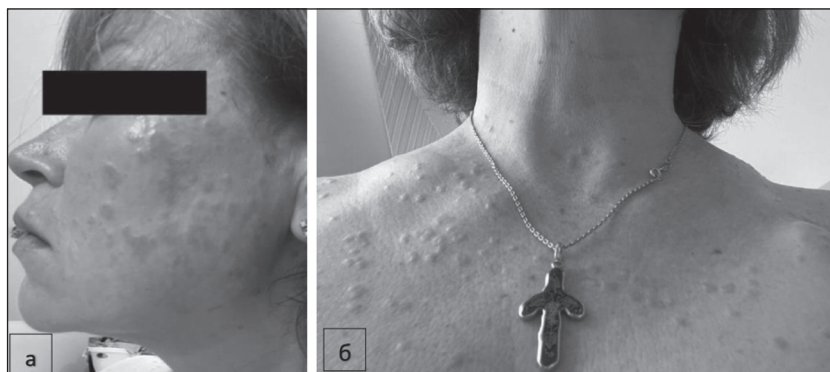


Рис. 1. Саркоидоз кожи, клиническая картина до лечения: а – высыпания в области лица, б – высыпания в области груди.

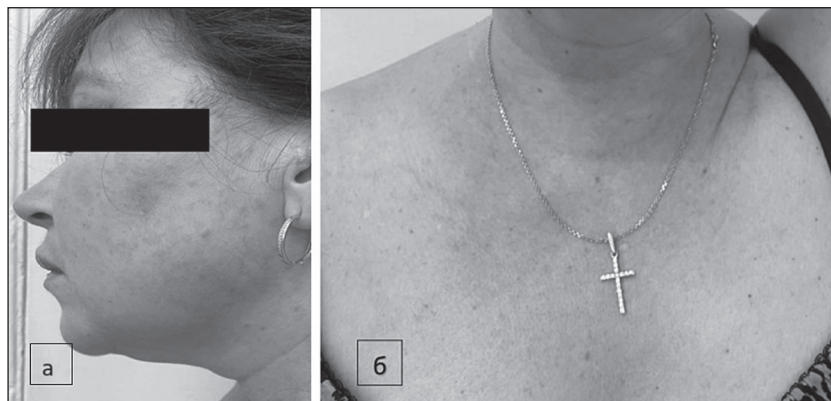


Рис. 2. Саркоидоз кожи, клиническая картина после лечения: а – высыпания в области лица, б – высыпания в области груди.

при снижении пероральной дозы преднизолона до 5 мг в сутки, отмечался рецидив макуло-папулезных высыпаний. Доза преднизолона была вновь увеличена до 20 мг. Суммарно проведено 4 курса терапии со снижением дозы преднизолона с 20 мг до 5 мг. При снижении дозы до 5 мг появлялись свежие высыпания пятнисто-папулезного характера на коже лица. В декабре 2021 г. пациентка самостоятельно прекратила прием преднизолона, что сопровождалось рецидивом папулезной сыпи на коже лица, туловища и конечностях. В июне 2022 г. пациентка обратилась в РКВД МЗ РТ. После консилиума доза преднизолона увеличена до 30 мг с постепенным снижением до 7,5 мг в соответствии с клиническими рекомендациями. На дозе преднизолона 15 мг в сутки к лечению были добавлены: пентоксифиллин, в табл., 200 мг в сутки, токоферол (витамин Е) 400 мг в сутки, крем такролимус (такропик) 0,1%, наружно 2 раза в сутки.

Пациентка принимала преднизолон в дозе 7,5 мг в сутки перорально до июня 2023 года. В настоящее время находится на поддерживающей дозе 5 мг в сутки. Патологический кожный процесс разрешился, новых высыпаний нет, побочных эффектов от системной гормональной терапии не наблюдается (рис. 2).

Наблюдение 2. Пациентка К.Ю.А., 33 года, впервые обратилась к дерматологу в декабре 2020 г. с жалобами на пятна и инфильтрированные папулы в области лица и предплечий,



Рис. 3. Клинический случай саркоидоза кожи до лечения (а) и после лечения (б).

впоследствии процесс распространился на область плеч. Самостоятельно наносила мазь бетаметазона дипропионат + клотримазол + гентамицина сульфат, без эффекта.

В анамнезе: в 2013 г. находилась под наблюдением у врача-ревматолога с диагнозом «Узловая эритема». Суставной синдром около 9 лет в виде летучих болей в крупных суставах, получает нестероидные противовоспалительные препараты на непостоянной основе. В настоящее время у ревматолога не наблюдается. При первичном обращении к врачу-дерматовенерологу поставлен диагноз «Красный плоский лишай».

Назначено лечение: 1 инъекция бетаметазона дипропионат + бетаметазона натрия фосфат (Дипроспан) 1 мл внутримышечно, наружно – крем Клобетазол 0,05% 2 раза в день, курс 14 дней. Наблюдался кратковременный позитивный эффект терапии в виде уменьшения эритемы и инфильтрации в очагах воспаления.

Status localis: патологический процесс носит ограниченный характер, локализуется на коже правой щеки и правой ушной раковины, представлен в виде одиночного очага пятнисто-папулезного характера с инфильтрацией, красно-коричневой окраски, размером 10 × 10 см, с элементами атрофии в центре; по периферии – венчик из бугорков размером 1–2 мм (рис. 3а).

Компьютерная томография легких: без патологии. Осмотрена врачом-ревматологом: «Остеартроз, преимущественно гонартроз, рентген стадия ФН 0». 05.02.2021 г. было проведено гистологическое исследование на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Микроскопическое описание: «Фрагменты многослойного плоского эпителия с дермой. Роговой слой отслаивается. Эпидермис неравномерной толщины, отростки разной длины, выражены и расположены неравномерно. Граница с дермой выражена. В верхней части дермы диффузно расположены гранулемы разного «возраста»: от ранних, рыхлых, нечетко оформленных гистиоцитарных до более четко очерченных эпителиоидно-клеточных, нередко гранулемы располагаются в виде конгломератов. На всем протяжении пролиферативного воспалительного процесса встречаются в большом количестве гигантские многоядерные клетки Пирогова – Лангханса и единичные клетки Тутона. В центрах ряда гранул расположены участки некробиоза и казеозного некроза разной величины».

Закключение: «Паттерн гранулематозной инфильтрации дермы (сочетание гранул разного «возраста» и состава)». Данная гистологическая картина характерна для саркоидоза кожи.

По данным анамнеза, клинической картины и гистологического исследования был выставлен диагноз: «Саркоидоз кожи». Пациентка получила следующее лечение:

метилпреднизолон 12 мг на 3 месяца с уменьшением дозы, наружно – мазь мометазон 0,1% 2 раза в день в течение 3 месяцев. В течение месяца наблюдался положительный клинический эффект в виде уменьшения инфильтрации кожи, уменьшения количества папулезных высыпаний. На фоне приема метилпреднизолона появились жгучие боли в эпигастральной области, в связи с чем пероральный прием метилпреднизолона отменен, были назначены инъекции бетаметазона дипропионат + бетаметазона натрия фосфат 1 мл внутримышечно по 1 инъекции 1 раз в неделю 3 раза, затем – по 1 инъекции 1 раз в 2 недели 3 раза, наружно – крем пимекролимус 1% 2 раза в день в течение 1,5 месяца. Наступило улучшение состояния кожи лица в течение 6 недель: наблюдался регресс папулезных высыпаний, уменьшение размеров очага, уменьшение интенсивности окраски и инфильтрации папул, полное разрешение бугорковых высыпаний по периферии (рис. 36).

В кожном процессе стойкая ремиссия, элементы приобрели бледно-розовую окраску, инфильтрация разрешилась, в очагах небольшая поствоспалительная пигментация. Жалоб пациентка не предъявляет.

Особенности дифференциальной диагностики

Дифференциальную диагностику саркоидоза кожи проводят с узловатой эритемой, красным плоским лишаем, кольцевидной гранулемой, туберкулоидным подтипом лепры, туберкулезной волчанкой.

Клинический случай 1 необходимо дифференцировать с красным плоским лишаем и кольцевидной гранулемой. Общим в клинической картине данных патологий является наличие папул округлой или овальной формы с четкими границами. Однако в клинике типичной формы красного плоского лишая папулы розово-красного цвета с фиолетовым оттенком и восковидным блеском имеют полигональные очертания и вдавление в центре. При кольцевидной гранулеме высыпания представлены в виде плотных, гладких полушаровидных, слегка уплотненных блестящих дермальных узелков розоватого цвета или цвета нормальной кожи, расположенных в типичных случаях кольцевидно или группами в виде полукольца, в то время как у пациентки кожный процесс представлен красно-коричневыми пятнисто-папулезными мелкоузловыми элементами округлой и овальной формы.

Клинический случай 2 необходимо дифференцировать с красным плоским лишаем и узловатой эритемой, для которой характерно острое начало, катаральные симптомы и быстрое развитие ярко-красных болезненных узлов, преимущественно на голенях. Высыпания при узловатой эритеме не переходят в атрофию, что также отмечалось у данной пациентки.

Во всех случаях у пациенток отсутствовали внекожные клинические проявления саркоидоза, что затрудняло постановку диагноза. При саркоидозе кожи главную роль в постановке диагноза играет рентгенологическое исследование, так как наиболее распространенным проявлением заболевания являются легочные нарушения. Кроме того, заболевание может проявляться неспецифическими изменениями в виде синдрома Лефгрена: узловатой эритемой, лимфаденопатией, повышением

температуры тела, артралгиями, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 2].

Пациенты, представленные в нашем наблюдении, не имели клинических и инструментальных данных, указывающих на патологию легочной системы. Клинический случай 1 можно рассматривать как пример паранеопластического синдрома вследствие перенесенного онкологического заболевания. В клиническом случае 2 имел место сопутствующий суставной синдром. Решающим методом в диагностике папулезных высыпаний кожи лица стало гистологическое исследование биоптата кожи.

Заключение

Представленные клинические случаи свидетельствуют о возможных трудностях при выявлении высыпаний в виде папул на коже лица. Необходимо отметить, что среди специфических кожных элементов при саркоидозе встречается макуло-папулезные эксфолиации.

Критерии для постановки диагноза:

1. Диаскопия (симптом «яблочного желе», симптом «пылинок»).
 2. Панч-биопсия (гранулематозное воспаление, наличие клеток Пирогова–Лангханса).
 3. Компьютерная томография легких и внутригрудных лимфоузлов, консультация фтизиатра.
- Критерии оценки активности дерматоза:
1. Повышение СОЭ.
 2. Повышение С-реактивного белка.
 3. Повышение уровня общего и ионизирующего кальция крови и уровня кальция в моче.
 4. Повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента.
 5. Консультация фтизиатра 1 раз в 6 месяцев для исключения поражений легких и лимфоузлов.

Поскольку саркоидоз кожи лица не имеет широкой распространенности [3], данный диагноз врачом-дерматовенерологом выставляется, как правило, не сразу.

В наших наблюдениях у обеих пациенток проявления саркоидоза представлены в виде изолированного кожного синдрома, без вовлечения в патологический процесс дыхательной (бронхолегочной) системы. Ведущим методом диагностики на современном этапе является гистологическое исследование кожи. Панч-биопсия рекомендуется в качестве объективного метода диагностики папулезных дерматозов лица в затруднительных случаях. Высокие квалификационные требования должны предъявляться к гистологам-морфологам вспомогательных служб в дерматовенерологии.

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 статьи – БЕВ, ФЕВ, ХИМ

Написание текста – ГЕС, ФЕВ, ХИМ

Подбор, анализ клинических случаев – ЗСА, БЭР, ДВЮ, ХАИ, ФЕВ

Литература / References

1. Орлова Н.В., Уджуху В.Ю., Гавва Т.Н., Чупракова А.Ю., Короткий Н.Г. Клинический случай саркоидоза с поражением кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(6):831–5. [Orlova NV, Udzhukhu VYu, Gavva TN, Chuprakova AY, Korotkiy NG. Clinical case of sarcoidosis with skin involvement. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(6):831–5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma202019061831
2. García-Colmenero L, Sánchez-Schmidt JM, Barranco C, Pujol RM. The natural history of cutaneous sarcoidosis. Clinical spectrum and histological analysis of 40 cases. *Int J Dermatol*. 2019;58(2):178–84.doi: 10.1111/ijd.14218
3. Неведьева Ю.В., Шамгунова М.В., Иванова В.О., Кокшарова И.С. Клинический случай саркоидоза кожи. *Трудный пациент*. 2018;16(5):38–40. [Nefedyeva YuV, Shamgunova MV, Ivanova VO, Koksharova IS. Case report of sarcoidosis of the skin. *Difficult patient*. 2018;16(5):38–40 (In Russ.)].

УДК 616.5-006.441

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82



Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Клинический случай

М.И. Бабкова¹, С.К. Баталова¹, А.А. Львова^{1,2}¹ Краевой кожно-венерологический диспансер, Хабаровск, Россия² Институт повышения квалификации, Хабаровск, Россия

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. В этой группе лимфом наиболее распространенным подтипом является периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. В статье описан клинический случай эритродермии при Т-клеточной лимфоме кожи. В результате анамнестических данных, клинической картины и результатов лабораторного обследования у больного установлен диагноз Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Также представлен анализ двух линий проводимой терапии. Проведен анализ таргетной терапии.

Ключевые слова: опухоли кожи, эритродермия, Т-клеточная лимфома, диагностика лимфомы, брентуксимаб ведотин

Поступила в редакцию: 13.04.24. Получена после доработки: 24.04.24, 29.04.24, 05.05.24, 19.05.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Бабкова М.И., Баталова С.К., Львова А.А. Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82

Для корреспонденции: Бабкова Мария Игоревна – заведующая дерматовенерологическим отделением Краевого кожно-венерологического диспансера (680003, Хабаровск, ул. Ангарская, 5); телефон: +7 (929) 411-88-06; ORCID: 0000-0002-4906-4297; e-mail: mariababkova@gmail.com

T-cell lymphoma unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma: A clinical case

М.И. Babkova¹, S.K. Batalova¹, A.A. Lvova^{1,2}¹ Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Khabarovsk, Russia; ² Institute for Advanced Studies, Khabarovsk, Russia

Nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCL) represent a rare group of lymphoproliferative diseases, with mature (postthymic) activated T lymphocytes as the substrate. Within this group of lymphomas, the most common subtype is peripheral T-cell lymphoma, unspecified. In this article, a clinical case of erythroderma in cutaneous T-cell lymphoma is described. Based on the medical history, clinical picture, and laboratory examination results, the patient was diagnosed with T-cell lymphoma, unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma. The analysis of two lines of therapy, including targeted therapy, is also presented.

Keywords: skin tumors, erythroderma, T-cell lymphoma, lymphoma diagnosis, brentuximab vedotin

Received 13 April 2024; Revised 24, 29 April, 5, 15 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Babkova M.I., Batalova S.K., Lvova A.A. T-cell lymphoma unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82

Corresponding author: Maria I. Babkova, Head of the Dermatovenereology Department of the Regional Dermatology and Venereology Dispensary (5 Angarskaya st., Khabarovsk, 680003, Russia); phone: +7 (929) 411-88-06; ORCID: 0000-0002-4906-4297; e-mail: mariababkova@gmail.com

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют довольно редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, нодальные Т-клеточные лимфомы за редким исключением представляют собой агрессивные заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом [1].

Периферические Т-клеточные лимфомы диагностируются примерно в 10% случаев всех неходжкинских лимфом [2, 3]. В этой группе лимфом наиболее распространенным подтипом является периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛн,

26%), ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ, 19%), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): позитивная по киназе анапластической лимфомы (ALK-позитивная) (7%) и ALK-негативная (6%) [4, 5].

Группа ПТКЛн гетерогенна, в связи с чем помимо общей клинической картины (слабость, ночная потливость, повышение температуры тела, снижение массы тела) для некоторых нозологических форм специфичны определенные клинические признаки [6]. При ПТКЛн заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации и специфических симптомов, характерных для определенной локализации очагов поражения. Так, при поражении кожных покровов отмечается зуд, эритематозные очаги различных размеров, узлы.

Диагноз ПТКЛ устанавливается на основе патолого-анатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) 2017 г.

Клинический случай

В дерматовенерологическое отделение КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» в январе 2021 года поступил мужчина 53 лет с жалобами на интенсивный зуд кожи, разлитую эритему с ноября 2020 года. Высыпания локализованы на коже лица, шеи, туловища, плеч, бедер. Очаги разлитой эритемы размером больше ладони, полигональных очертаний, с четкими границами, без признаков эскориаций и шелушения. При обследовании ОАМ (общий анализ мочи), БАК (биохимический анализ крови) без патологии. В КАК (клиническом анализе крови) лейкоцитоз $13 \times 10^9/\text{л}$. Установлен клинический диагноз: Дерматит неуточненный L 30.9. Выписан с клиническим улучшением на терапии р-ром бетаметазон 7 мг/мл 1,0 1р/неделю.

В амбулаторных условиях проведено гистологическое исследование (ПГИ): в исследуемых препаратах кусочки кожи, эпидермис с явлениями нарушения дифференцировки, очагового акантоза. Субэпидермально определяется неширокий очаговый половидный полиморфноклеточный инфильтрат, окружающий мелкие кровеносные сосуды капиллярного типа, с преобладанием в нем малых лимфоцитов с плотным хроматином ядра, примесью гистиоцитов, небольшого количества плазматических клеток, клетки лежат рыхло. Пилосебоцитарные комплексы без патологических изменений, в глубоких слоях дермы потовые железы. Заключение: морфологическая картина подозрительна на предмет эритематозной стадии грибовидного микоза. Выявленные изменения могут иметь место при хронических дерматозах. Для верификации необходимо проведение иммуногистохимическое (ИГХ) исследования, комплекса клиничко-лабораторных исследований.

Результаты ИГХ исследования. Клетки лимфоидноклеточного инфильтрата тотально выражено мембранно экспрессируют антитела CD3 (кластер дифференцировки (англ. cluster of differentiation), CD5, CD4, реакция с антителом CD8 в небольшой части клеток. Среди основного клеточного пула дискретно рассеяны клетки позитивные с антителом MUM-1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 до 10%. Реакция с другими используемыми в диагностической панели антителами негативна. Заключение: морфологическая картина и ИГХ профиль может иметь место при эритематозной стадии грибовидного микоза, однако для установления диагноза необходимы проведение клиничко-морфологического сопоставления и динамическое наблюдение, так как выявленные изменения неспецифичны, могут наблюдаться и при реактивных состояниях.

ПГИ (09.03.21): морфологическая картина подозрительна на предмет эритематозной стадии грибовидного микоза, выявленные изменения могут иметь место при хронических дерматозах.

ИГХ (18.03.21): клетки лимфоидноклеточного инфильтрата тотально выражено мембранно экспрессируют а/т CD3, CD5, CD4, реакция с а/т CD8 в небольшой части клеток; среди основного клеточного пула дискретно рассеяны клетки позитивные с MUM-1; Ki-67 до 10%.

Морфологическая картина и иммуногистохимический профиль может иметь место при эритематозной стадии грибовидного микоза, но для установления диагноза необходимо проведение клиничко-морфологического сопоставления, так как выявленные изменения неспецифичны и могут наблюдаться и при реактивных состояниях.

Консультация гематолога 22.03.21. В настоящее время четких данных в пользу кожной лимфомы, синдрома Сезари нет. Возможно эритематозная стадия грибовидного микоза. Динамическое наблюдение. Рекомендовано: лечение по плану дерматолога.

Ухудшение кожного процесса с марта 2021 года.

В мае 2021 года повторно госпитализирован в дерматовенерологическое отделение. Диагноз: Периферическая Т-клеточная лимфома С 84.4 получал курс ПУВА-терапии (метод лечения, который включает использование фотоактивного вещества (псоралены – класс фурукумаринов) совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением) с ухудшением кожного процесса, который приобрел универсальный характер в виде эритродермии, беспокоит сильный, нестерпимый зуд кожи. БАК (биохимический анализ крови), ОАМ (общий анализ мочи) без патологии. В КАК (клинический анализ крови) от 18.05.21 лейкоцитоз $10,6 \times 10^9/\text{л}$, у 13% лимфоцитов более крупные размеры, интенсивно базофильная цитоплазма, неправильная форма ядра и многоядерность, мозговидная структура хроматина.

Позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) 03.06.2021. Заключение: картина лимфаденопатии лимфоузлов околоушной области, зоны шейных, подмышечных, паховых, наружных подвздошных лимфоузлов с метаболической активностью, подозрительных на лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ).

Осмотрен гематолога 18.06.2021: Лимфопролиферативное заболевание неуточненное. Susp. Т-клеточная лимфома кожи (грибовидный микоз), с поражением периферических лимфоузлов всех групп? По результатам ПЭТ от 03.06.2021: по данным ПЭТ/КТ картине ЛАП лимфоузлов околоушной зоны, шейных, подмышечных, паховых, наружных подвздошных лимфоузлов с метаболической активностью, подозрительно на ЛПЗ.

С августа по сентябрь 2021 года при повторной госпитализации в дерматовенерологическое отделение в связи с ухудшением в течении кожного процесса, выраженным зудом, назначен метотрексат 20 мг/неделю, без значительного эффекта.

В КАК лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$. Данные изменения КАК представлены в таблице. В мазках крови более 95% лимфоидных клеток – это крупные, размером с с/я нейтрофил, клетки с неправильной формой ядер, одной или двумя нуклеазами, цитоплазмой с краевой базофилией и вакуолизацией, пролимфоциты?

В августе 2021 года пациент неоднократно являлся в ККЦО для биопсии лимфатического узла. Манипуляция не проводилась ввиду отказа хирурга из-за поражения кожных покровов, что увеличило время диагностики. В сентябре 2021 года выполнена биопсия лимфатического узла для уточнения диагноза.

ПГИ лимфатического узла № 6375/2021 + ИГХ № 1168 (13.09.21) CD 45+ CD3+ CD5+ CD10- CD20- CD23- cyclin D1-DCL6- Ki-67 = 15%; периферическая лимфома Т-клеточная неуточненная (Краевой клинический центр онкологии – ККЦО).

Гистологическое исследование № 6375/2021 от 13.09.21. Объект исследования: паховый лимфоузел. Микрорисование:

Таблица

Динамика изменения лимфоцитов в клиническом анализе крови с июля по сентябрь 2021 г.

Параметр	23.07.21	29.07.21	09.08.21	20.08.21	30.08.21	10.09.21	20.09.21	Ед. измер.	Референсные значения
Гемоглобин	142	135	130	129	123	129	141	г/л	130–160
Эритроциты	4,7	4,3	4,3	3,9	3,9	4,1	4,3	$10^{12}/л$	
Лейкоциты	16,9	22,7	18,1	16,67	18,4	17,8	16,2	$10^9/л$	4–9
Цветовой показатель	0,910	0,940	0,910	0,990	0,950	0,940	0,980		0,85–1,05
СОЭ	1,000	1,000	2,000	6,000	6,000	7,000	12,000	мм/ч	2–10
Тромбоциты	386	288	335	287	373	382	311	$10^9/л$	180–320
Эозинофилы %			6	3	3	1	14	%	0,5–5
Лимфоциты %	43	35	37	37	31	5	4	%	19–37
Моноциты %	3	1	1	1	1	23	29	%	3–11
С/я %	54	64	56	59	65	1	1	%	47–72

лимфатический узел с утолщенной капсулой. Рисунок строения лимфоидной ткани totally стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных клеток преимущественного малого размера с округловатой формой ядра и комковатым ядерным хроматином, примесью клеток по типу параиммунобластов и пролимфоцитов. Отмечается очаговая инфильтрация лимфоидными элементами капсулы и перинодальной жировой клетчатки. Отчетливые лимфоидные фолликулы отсутствуют, синусы не контурируются. Некрозы и гранулемы не определяются.

ИГХ исследование № 1168 от 10.09.21 и 13.09.21 с антителами CD3 (LN 10) CD5 (4C7) CD10 (56C6) CD20 (MJ1) CD23 (1B12) CD34 (QEnd/10) CD45 (X15/99) CD79a (11E3) BCL6 (LN22) Cyclin D1 (SP4) MUM1 (MUM1p) TdT (SEN28).

Результат: клетки опухолевого пула totally выражено мембранно экспрессируют антитела CD45, CD3, CD5. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в пределах 10–15%. В корковом слое визуализируются единичные мелкие зоны остаточных редуцированных центров вторичных лимфоидных фолликулов выраженно мембранно позитивные с антителами CD20, CD10, CD23 (с наличием сети ФДК), ядерно позитивные с антителом BCL-6.

Иммунофенотип опухоли CD45⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD10⁺, CD20⁺, CD23⁺, Cyclin D1⁺, BCL-6⁺, Ki-67 15%.

Патолого-гистологический диагноз: С 84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома (ККЦО).

ПГИ № 4975/2021 (10.10.21): морфологическая картина неходжскинской лимфомы, наиболее вероятно Т-клеточной.

ИГХ № 123 (20.10.21). Заключение: морфологическая картина и ИГХ профиль соответствует лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

ИГХ № 90/2023. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип очагово-интерстициального поражения костного мозга при Т-клеточной лимфоме с объемом поражения около 20%. С учетом предыдущего исследования ткани лимфатического узла (№ 495 за 2021 г.) имеет место поражение костного мозга при лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

С октября 2021 года пациент взят на лечение в гематологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева» с диагнозом: основной – лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированная с первичным поражением лимфоузлов околоушной области, зоны шейных, надключичных, подмышечных, паховых. Наружных подвздошных лимфоузлов, кожи, IV стадии, впервые выявленная 10.2021.

На фоне проводимого специфического лечения в условиях гематологического отделения кожный процесс купировался полностью. Пациенту проведено 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме СНОЕР (циклофосфан, доксирубицин, винкристинэтопозид, преднизолон) с ноября 2021 года по февраль 2022 года. ПО ПЭТ/КТ от 05.04.22 признаки прогрессирования заболевания. Переведен на терапию брентуксимаб ведотин (БВ) с апреля 2022 года, переносимость удовлетворительна. В динамике редукция лимфоузлов, купирование зуда, значительное уменьшение шелушения и гиперемии кожи.

В 2022 году получал терапию БВ с положительным эффектом. В начале 2023 года ввиду отсутствия препарата нарушена схема введения. С января 2023 года кожный процесс приобрел характер эритродермии.

ИГХ № 90/2023. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип очагово-интерстициального поражения костного мозга при Т-клеточной лимфоме с объемом поражения около 20%. С учетом

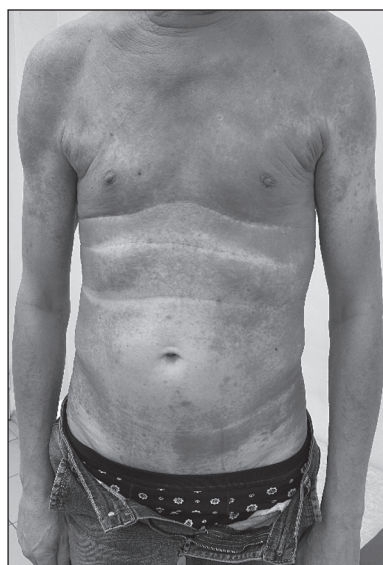


Рис. 1. Кожный процесс в июне 2021 года.



Рис. 2. Кожный процесс в сентябре 2021 года.

предыдущего исследования ткани лимфатического узла (№ 495 за 2021 г.) имеет место поражение костного мозга при лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

В мае 2023 года госпитализирован в неврологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора О.В. Владимирцева» с симптоматикой острого нарушения мозгового кровообращения с последующим летальным исходом.

Обсуждение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет вариабельную характеристику в группе Т-клеточных лимфопротипификаций с первичным вовлечением кожи, так, при CD30⁺ кожных лимфомах [8].

Использование таргетной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела, соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность БВ была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом – общий ответу пациентов как минимум после 3 линий высокодозной химиотерапии был получен в 86% случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также важным и инновационным является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 в ряде заболеваний [9].

Наш клинический случай с рецидивирующим течением ПТКЛ и рефрактерной к 1-й линии терапии по схеме СНОЕР показал высокую чувствительность опухолей к проведению таргетной терапии. Удалось достичь полного клинического ответа на фоне мототерапии БВ, который, к сожалению, пришлось прервать по экономическим обстоятельствам. Применяемые ранее методы воздействия не приводили к продолжительной ремиссии.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай течения периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной с экстранодулярным поражением кожного покрова, представляет затруднения в диагностическом плане, так как увеличение периферических лимфоузлов и изменения лейкоцитарной формулы отмечалось на 10-й месяц от момента появления первых симптомов ПТКЛ. Также представленный клинический случай демонстрирует положительный клинический эффект на фоне мототерапии БВ.

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



Рис. 3. Кожный процесс в октябре 2021 года. Перед началом специфической терапии.



Рис. 4. Кожный процесс в июле 2022 года. На фоне мототерапии БВ.

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

Литература / References

1. Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-Garcia N, Petrella T, Bouabdallah R, Berger F, Delmer A, Coiffier B, Reyes F, Gaulard P; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood*. 2006;108(13):4163–9. doi: 10.1182/blood-2006-04-017632
2. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909–18. doi: 10.1182/blood.V89.11.3909
3. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653–61. doi: 10.1182/blood.V95.12.3653
4. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909–18. doi: 10.1182/blood.V89.11.3909
5. International T-cell lymphoma project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(25):4124–30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558
6. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CF, Lade S, Dickinson M, Yap LM, Ryan G, Prince HM. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1088–90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.001
7. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(2):42–49. [Gorenkova LG, Kravchenko SK, Belousova IE. Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(2):42–49 (In Russ.).] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49
8. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol.* 2017;56(12):1400–5. doi: 10.1111/ijd.13696
9. Pai AH, George A, Adiga D, Girisha BS. Peripheral T cell lymphoma: not otherwise specified. *Indian J Dermatol.* 2015;60(2):215.

УДК 616-002.5-085.373-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-83-86



БЦЖ-остит у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение)

К.А. Панина¹, А.М. Михайловский¹, И.Б. Клементьева¹, Т.Н. Игнатова¹, М.Б. Тен²,
О.Б. Журавкова¹

¹Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Оренбург, Россия

²Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Представлен клинический случай осложнения противотуберкулезной иммунизации вакциной БЦЖ (BCG – Бацилла Кальметта – Герена, или *Bacillus Calmette – Guérin*) с поражением костно-суставной системы (остит) у ребенка раннего возраста. Для дифференциальной диагностики заболевания применен иммунологический анализ крови с помощью Т-SPOT.TB тест. Комбинированная противотуберкулезная химиотерапия в комплексе с хирургическими методами лечения привела к положительной клинико-рентгенологической динамике восстановления и заполнения дефектов костной ткани. Ребенок продолжает состоять на учете у детского фтизиатра по VA группе диспансерного наблюдения. Рекомендуемый срок наблюдения – до 18 лет. Своевременное выявление признаков осложненного течения поствакцинального периода с поражением костно-суставной системы вакцинным штаммом БЦЖ позволяет установить точный диагноз и назначить адекватные лечебные и реабилитационные мероприятия.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ, дети, осложнения, остит, наблюдение из практики

Поступила в редакцию: 19.02.24. Получена после доработки: 26.02.24, 06.03.24, 18.03.24, 09.04.24. Принята к публикации: 17.05.24

Для цитирования: Панина К.А., Михайловский А.М., Клементьева И.Б., Игнатова Т.Н., Тен М.Б., Журавкова О.Б. БЦЖ-остит у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:83–86. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-83-86

Для корреспонденции: Игнатова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент, заместитель главного врача по детству, Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер (460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, 6); ORCID: 0000-0001-7120-6573; тел. +7 (919) 846-82-90; e-mail: tanyaignatova2801@mail.ru

BCG osteitis in a young child (A clinical case)

К.А. Panina¹, А.М. Mikhailovsky¹, I.B. Klementyeva¹, T.N. Ignatova¹, M.B. Ten², O.B. Zhuravkova¹

¹Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Orenburg, Russia; ²Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

We report a clinical case of osteitis in a young child as a complication of TB immunization with BCG vaccine (*Bacillus Calmette – Guérin* or *Bacillus Calmette – Guérin*). The differential diagnosis was made based on an immunologic blood analysis with the T-SPOT.TB test. The conducted antitubercular chemotherapy in combination with surgical treatment resulted in a positive clinical and radiologic outcome with the restoration and filling of bone tissue defects. The child continues to be registered with a pediatric phthisiatrist in the VA group of dispensary observation. The recommended period of observation is up to 18 years of age. Timely detection of signs of bone and joint system complications in the BCG postvaccine period is essential for establishing an accurate diagnosis and prescribing adequate treatment and rehabilitation measures.

Keywords: BCG vaccine, children, complications, osteitis, clinical case

Received 19 February 2024; Revised 26 February, 6, 18 March, 9 April 2024; Accepted 17 May 2024

For citation: Panina K.A., Mikhailovsky A.M., Klementyeva I.B., Ignatova T.N., Ten M.B., Zhuravkova O.B. BCG osteitis in a young child (A clinical case). *Pacific Medical Journal*. 2024;2:83–86. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-83-86

Corresponding author: Tatyana N. Ignatova, Deputy Chief Physician for Childhood of the Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (460041, Orenburg, Nezhinskoe highway, 6); ORCID: 0000-0001-7120-6573; tel. +7 (919) 846-82-90; e-mail: tanyaignatova2801@mail.ru

БЦЖ-вакцина, используемая для профилактики туберкулеза у детей, является наиболее изученной и безопасной, но в редких случаях способна вызывать осложнения [1–4]. В Оренбургской области в 2009 г. отмечен максимальный показатель регистрации осложнений в результате прививок БЦЖ – 62,6 на 100 тыс. вакцинированных детей. В 2020 г., напротив, не было выявлено ни одного осложнения вакцинации и ревакцинации БЦЖ. Снижение частоты осложнений за период 2008–2022 гг. составил 9,3%.

Клинические формы осложнений противотуберкулезной иммунизации гетерогенны. За 15 лет наблюдений в Оренбургской области после ревакцинации у детей зарегистрировано только 5 случаев холодного абсцесса и 1 случай поствакцинального лимфаденита. Случаи диссеминированной БЦЖ-инфекции с летальным исходом в регионе не регистрировались.

В структуре осложнений после вакцинации доминируют регионарные лимфадениты – 41 случай (51,3%), холодные абсцессы – 25 случаев (31,3%) и БЦЖ-оститы

(остеомиелиты) – 10 случаев (12,5%). Холодный абсцесс развился у 1 ребенка менее чем через 1 месяц, у 22 детей через 2–3 месяца после первичной вакцинации БЦЖ и только у 2 – после ревакцинации в 7 лет. Келоидный рубец развился у одного пациента (1,4%). Важно подчеркнуть, что поражения опорно-двигательного аппарата после вакцинации БЦЖ отличались ярко выраженной клиникой во всех случаях.

Одновременно с этим в Оренбургской области нарастает число отказов матерей от прививок против туберкулеза. Если в 2018 г. таких случаев было 849, в 2019 г. – 930, в 2020 г. – 893, то в 2021 г. – 990, в 2022 г. – 1057 на фоне снижения общей численности детского населения. Такие дети, не привитые туберкулезной вакциной, формируют постоянную группу риска по развитию туберкулеза. Обязательным является анализ причин каждого случая осложнений, особенно диссеминированного и генерализованного характера (с поражением костно-суставной системы).

В настоящей работе представлен случай осложнения противотуберкулезной иммунизации вакциной БЦЖ с поражением костно-суставной системы (остит) у ребенка раннего возраста, описаны особенности диагностики и результатов комбинированной противотуберкулезной химиотерапии в комплексе с хирургическими методами лечения.

Клиническое наблюдение

Ребенок К., девочка, заболевание выявлено в возрасте 1 года и 2 мес. педиатром. Мать предъявляла жалобы на боли при нагрузке на левую ножку, невозможность полноценного разгибания и сгибания левого коленного сустава, хромоту. Вакцинирована БЦЖ в родильном доме на 4-й день жизни. Перед вакцинацией ребенок был осмотрен неонатологом, получено письменное согласие матери на прививку. Заживление местной прививочной реакции протекало без осложнений. Поствакцинальный знак на левом плече – рубчик 4 мм.

Заболела остро в феврале 2022 г., когда появились жалобы на хромоту, боли в области левого коленного сустава, лечились амбулаторно – без эффекта. 23.02.2022 г. госпитализирована в хирургическое отделение городской клинической больницы по месту жительства. Переведена 03.03.2023 г. в центр детской хирургии г. Оренбурга, диагноз при поступлении: острый гематогенный остеомиелит дистального эпифиза левой бедренной кости; артрит левого коленного сустава. Состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести. При осмотре объективно: область левого коленного сустава увеличена в объеме, умеренный отек, кожа не гиперемирована, флюктуации нет, баллотации надколенника нет; пальпация болезненная, разгибание в левом коленном суставе резко ограничено, болезненное. Отмечалось однократное повышение температуры тела до фебрильных цифр, которое купировалось нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребенок консультирован кардиоревматологом – данных за госпитализацию в отделение кардиоревматологическое отделение выявлено не было; аллергологом-иммунологом – данных за иммунодефицитное состояние нет; онкологом: данных за онкологический процесс нет. Проведено лечение: гентамицин (с 04.03.2022 г.

по 10.03.2022 г.), линкомицин (с 10.03.2022 г. по 21.03.2022 г.), цефоперазон + сульбактам (25.02.2022 г. по 07.03.2022 г.), амикацин (с 21.03.2022 г. по 25.03.2022 г.), меропенем (с 25.03.2022 г. по 02.04.2022 г.), инфузионная терапия, иммуновинин, флуконазол, панзинорм, нурофен, омепразол, неосмектин. Состояние ребенка оставалось без существенной динамики. Впервые пациентка консультирована фтизиатром 24.03.2022 г. (в возрасте 1 года и 3 месяцев), на обеих руках проведены пробы с туберкулезными аллергенами. Реакция Манту с 2 ТЕ: результат через 72 часа – папула 8 мм; с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – результат через 72 часа – отрицательный.

Ребенку проведено комплексное клинико-рентгенологическое обследование. Компьютерная томография (КТ) коленных суставов (от 25.02.2022 г.) показала структурные изменения в дистальном эпифизе левой бедренной кости с явлениями синовита левого коленного сустава; КТ левого коленного сустава от 21.03.2022 г.: в дистальном эпифизе бедра определяется обширная деструкция в центре которого секвестральное ядро, кортикальный слой эпифиза фрагментирован в верхних и нижних частях, в проекции верхнего надколенного заворота жидкость, в сравнении с КТ коленного сустава от 25.02.2022 г. – динамика отрицательная). Проведен молекулярно-генетический анализ синовиальной жидкости на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и комплексное иммунологическое обследование (реакция Манту с 2 ТЕ, проба с рекомбинантным туберкулезным аллергеном). Выполнен анализ крови Т-SPOT ТВ-тест, получен отрицательный результат.

В результате исследований синовиальной жидкости от 19.04.2023 г. методом бактериоскопии обнаружены единичные кислотоустойчивые микобактерии; методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК МБТ, обнаружена высокая бактериальная нагрузка. 19.04.2022 г. получены результаты бактериологических исследований: идентифицирован рост микобактерии *M. Bovis BCG 3+* с устойчивостью к пиразинамиду; от 06.05.2022 г. получен результат анализа определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам: изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, этамбутол, протионамид, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин. Установлен диагноз 26.05.2022 г.: БЦЖ-остит левой бедренной кости дистального эпифиза, фаза артритическая, начало, разгар. МБТ (-). ПЦР (+). VA ГДН. Девочка была освидетельствована бюро медико-социальной экспертизы 02.06.2022 г. с установлением категории «ребенок-инвалид» на один год.

18.06.2022 года девочка госпитализирована в ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, где 20.06.2022 года проведена резекция патологического очага дистального эпиметафиза левой бедренной кости с пластикой дефекта аллотрансплантатом «Остеоматрикс» (рис.). В послеоперационных препаратах фрагментов костной ткани губчатого строения определены фрагменты гиалинового хряща, фокусы казеозного некроза, окруженные грануляционной тканью с многоядерными клетками Лангханса – гистологическая картина соответствовала туберкулезному воспалению. Кроме того, при окраске этого материала по методу Циль – Нильсена были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии.

Основной курс лечения проведен в соответствии с клиническими рекомендациями с индивидуальной коррекцией.

С 21.04.2022 г. по 21.06.2022 г. ребенок получал противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, амикацин и протинамид; с 20.06.2022 г. по 20.12.2022 г. согласно фазе продолжения химиотерапии: линезолид и рифампицин, с момента оперативного лечения ребенком получено 120 доз. При динамической оценке состояния ребенка отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика восстановления и заполнения дефектов костной ткани. Ребенок состоит на учете детского фтизиатра по VA группе диспансерного наблюдения до 18 лет. Категория «ребенок-инвалид» сохранена до 31.05.2024 г. после переосвидетельствования.

Поражение костно-суставной системы штаммом туберкулезной БЦЖ-вакцины вследствие осложненного течения поствакцинального периода относится к числу редких локализаций специфического воспаления среди детей. Однако анализ литературных публикаций свидетельствует о периодической регистрации роста подобных случаев в некоторых регионах России [5–7]. Поражение опорно-двигательного аппарата у детей микобактериями соотносится с эндемией туберкулеза в регионе либо определяется качеством иммунизации и отбором детей на вакцинацию живой туберкулезной вакциной.

Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей раннего возраста с подозрением на поражение опорно-двигательного аппарата вследствие вакцинации туберкулезной вакциной отличается высокой специфичностью и позволяет заподозрить этиологию процесса на первых этапах диагностического поиска. Полученный отрицательный результат данной пробы у ребенка в приведенном наблюдении совпадает по ее информативности в плане дифференциальной диагностики туберкулеза, вызванного вирулентными штаммами и штаммами БЦЖ-природы, с результатами других авторов [4, 7]. Следует отметить, что до внедрения в практику доступных молекулярно-биологических исследований операционного материала было чрезвычайно сложно верифицировать клинический диагноз БЦЖ-оститов. Одновременно с этим не всеми учеными признается решающая роль подобных исследований, в первую очередь ПЦР, в установлении этиологии таких случаев,

но большинство склоняется к их тотальной специфичности [7, 8]. В продемонстрированном клиническом наблюдении отмечена высокая чувствительность и специфичность как метода ПЦР в отношении операционного материала, так и современных иммунологических анализов: T-SPOT.TB теста крови и внутрикожной пробы с рекомбинантным туберкулезным аллергеном. Представленное клиническое наблюдение показывает, что выявление тяжелых поствакцинальных осложнений у детей раннего возраста с поражением костно-суставной системы возможно в общесоматических и хирургических детских медицинских учреждениях. Обнаружены сложности дифференциальной диагностики, связанные с длительным бессимптомным периодом заболевания, отсутствием специфических клинических и рентгенологических признаков поражения кости вакцинным штаммом БЦЖ, а также невозможностью окончательной верификации диагноза без использования инвазивных методов.

В России установлен единый подход в требованиях организации диагностики, диспансерного учета и наблюдения в отношении абсолютно всех случаев БЦЖ-оститов у детей, а также постоянного их отслеживания [4, 7]. Анализ медицинской документации убеждает, что ребенку была оказана квалифицированная медицинская помощь, объем которой перед вакцинацией был полным и соответствовал клиническому состоянию ребенка. Установленные при обследовании признаки поствакцинального осложнения в виде БЦЖ-остита левой бедренной кости возникли как следствие индивидуальной ответной реакции организма на биологические свойства вакцинного штамма – живые микобактерии.

Комплексное противотуберкулезное лечение позволяет даже на стадии деструкции костной ткани добиться сохранения органа и его функции, что подтверждается данным клиническим наблюдением и результатами лечения ребенка [4, 7].

Вопросы о патогенетической предрасположенности и причинах развития осложнений вследствие БЦЖ-прививок у детей остаются открытыми. Требуют разработки и изучения на практике современные подходы к определению противопоказаний к вакцинации с целью минимизации таких случаев, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Заключение

Принимая во внимание редкость и одновременно сложность выявления таких поствакцинальных осложнений, приведенный клинический случай, возможно, будет представлять интерес для специалистов учреждений детской первичной медико-санитарной помощи (педиатры, детские хирурги) как в отношении диагностики, так и динамического наблюдения.

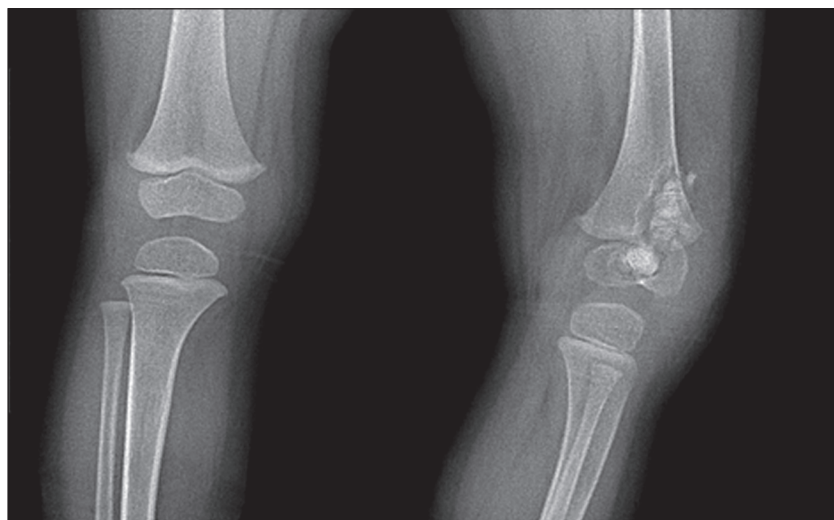


Рис. Рентгенограмма коленных суставов ребенка 1 года и 11 мес (БЦЖ-остит левой бедренной кости дистального эпиметафиза. Состояние после операции резекции патологического очага дистального эпиметафиза левой бедренной кости с пластикой дефекта аллотрансплантатом «Остеоматрикс».

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 – ПКА, КИБ, ИТН, ТМБ.

Сбор и обработка материала – ПКА, ТМБ, ЖОБ

Статистическая обработка – ПКА, ТМБ, ЖОБ

Написание текста – ПКА, ТМБ.

Редактирование – МАМ, ИТН, ТМБ.

Литература / References

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(3):40–6. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Sevostyanova TA, Klevno NI. Childhood tuberculosis in Russia, goals of the TB service and general pediatric service for TB prevention and early detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(3):40–6 (In Russ.)].
2. Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эргешов А.Э. Неспецифическая составляющая вакцинации BCG. *Медицинская иммунология*. 2019;21(6):1015–22. [Eremeev VV, Shepelkova GS, Ergeshov AE. A non-specific component of BCG vaccination. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(6):1015–22 (In Russ.)].
3. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2003 No. 109 “On improving anti-tuberculosis measures in the Russian Federation” (In Russ.)].
4. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Аксеновой В.А. М., 2015. [Aksenova VA, Ed. *Vaccine prevention of tuberculosis in children*. Federal clinical guidelines. Moscow; 2015, 32 p. (In Russ.)].
5. Хохолов Ю.А., Озерецковский Н.А., Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Алексина С.Г., Никитина Т.Н. Оститы у детей после вакцинации против туберкулеза. *Российский медицинский журнал*. 2012;(6):17–20. [Khokholov YuA, Ozeretskovsky NA, Snegireva II, Zatolochina KE, Aleksina SG, Nikitina TN. Ostitis in children after vaccination against tuberculosis. *Russian Medical Journal (RMJ)*. 2012;(6):17–20 (In Russ.)].
6. Камаева Н.Г., Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М., Анисимова Н.А., Голубева Т.В., Камаев Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулёзных оститов у детей, вакцинированных БЦЖ. *Проблемы туберкулёза и болезней лёгких*. 2009;1:16–20. [Kamaeva NG, Chugaev YuP, Grinberg LM, Anisimova NA, Golubeva TV, Kamaev EY. Clinical and epidemiological features of tuberculous osteitis in children vaccinated with BCG. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;1:16–20 (In Russ.)].
7. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(3):49–59. [Sevostyanova TA, Aksenova VA, Belilovsky EM. Tuberculosis vaccination in a megapolis: its effectiveness and emerging problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):49–59 (In Russ.)].
8. Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А., Флигель Д.М. Молекулярно-биологические исследования в диагностике инфекционных заболеваний. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(9):63. [Alvarez Figueroa MV, Dolgova EA, Fliegel DM. Molecular biological research in the diagnosis of infectious diseases. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;(9):63 (In Russ.)].

УДК 616.155.294-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91



Опыт успешной диагностики и организации первого этапа лечения болезни Мошковица

П.А. Князенко¹, М.Э. Свислоцкая¹, Н.С. Клочков¹, А.В. Чернышенко¹, А.В. Талько², В.А. Невзорова³, Е.Ю. Шестопалов⁴

¹ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Приморского края, Владивосток, Россия

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), или болезнь Мошковица – орфанное, жизнеугрожающее, остро возникающее заболевание, которое развивается вследствие дефицита металлопротеазы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (ADAMTS13). ТТП является трудно диагностируемой патологией вследствие выраженного полиморфизма симптомов. Представлен клинический случай успешной диагностики и первого этапа терапии пациентки с лабораторно подтвержденной ТТП и эффективно организованной транспортировкой в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии (г. Москва).

Ключевые слова: болезнь Мошковица, ADAMTS13, пурпура

Поступила в редакцию: 02.04.24. Получена после доработки: 12.04.24, 17.04.24, 23.04.24. Принята к публикации: 02.05.24

Для цитирования: Князенко П.А., Свислоцкая М.Э., Клочков Н.С., Чернышенко А.В., Талько А.В., Невзорова В.А., Шестопалов Е.Ю. Опыт успешной диагностики и организации первого этапа лечения болезни Мошковица. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:87–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91

Для корреспонденции: Талько Ангелина Владимировна – врач-гематолог Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55); тел.: +7 (914) 707-13-03; e-mail: Talkang92@mail.ru

Experience of successful diagnosis and first-stage treatment of a patient with Moschcowitz syndrome

P.A. Knyazenko¹, M.E. Svislotskaya¹, N.S. Klochkov¹, A.V. Chernyshenko¹, A.V. Talko², V.A. Nevzorova³, E.Yu. Shestopalov⁴

¹ Vladivostok Clinical Hospital No.1, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ⁴ Ministry of Health of Primorsky Krai, Vladivostok, Russia

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), also known as Moschcowitz syndrome, is an orphan, life-threatening, acute-onset disease caused by a deficiency of the metalloprotease that cleaves extra large multimers of von Willebrand factor (ADAMTS13). TTP is a difficult pathology to diagnose due to the pronounced polymorphism of symptoms. In this article, a clinical case of successful diagnosis and first stage therapy of a patient with laboratory-confirmed TTP is presented. Afterwards, the patient was safely transported to the National Medical Research Center for Hematology (Moscow).

Keywords: Moschcowitz syndrome, ADAMTS13, purpura

Received 2 April 2024; Revised 12, 17, 23 April 2024; Accepted 02 May 2024

For citation: Knyazenko P.A., Svislotskaya M.E., Klochkov N.S., Chernyshenko A.V., Talko A.V., Nevzorova V.A., Shestopalov E.Yu. Experience of successful diagnosis and first-stage treatment of a patient with Moschcowitz syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:87–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91

Corresponding author: Angelina V. Talko, hematologist, Regional Clinical Hospital No. 2, (55 Russian str., Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0002-6896-7248; phone: +7 (914) 707-13-03; e-mail: Talkang92@mail.ru

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа заболеваний, проявляется классической триадой: тромбоцитопения потребления (менее 150 Г/л или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного), микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л, механический Кумбс-отрицательный гемолиз вследствие повреждения мембран эритроцитов при контакте с тромбами) и ишемическое поражение различных органов, чаще почек и центральной нервной системы [1, 2].

В настоящее время нет общепринятых классификаций ТМА. Выделяют наследственные, приобретенные (ассоциированные с инфекцией) и вторичные ТМА [3].

Одним из вариантов ТМА является тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или острое орфанное ургентное заболевание, протекающее под маской других заболеваний и трудно диагностируемое в клинической практике. При аутопсии были обнаружены множественные тромбы в мелких артериолах [4, 5]. ТТП называют болезнью Мошковица в честь американского

врача Eli Moschcowitz, который в 1925 г. описал внезапно развившиеся симптомы тяжелого заболевания у 16-летней девушки в виде слабости, лихорадки, парезов левой руки и ноги, лицевого нерва, положительного рефлекса Кернига, комы и закончившегося летальным исходом спустя две недели после появления первых клинических симптомов.

В 1996 г. идентифицирован плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, – металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif), которая расщепляет мультимеры фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками [6].

ADAMTS-13 играет ключевую роль в основе патогенеза ТТП. Отсутствие или низкая активность ADAMTS-13 вследствие генетических или приобретенных причин способствует потреблению тромбоцитов в образующихся микротромбах, что ведет к обструкции артериол и капилляров, развитию внутрисосудистого механического гемолиза и симптомам ТТП. Определение активности этого фермента позволяет дифференцировать ТТП и атипичный гемолитико-уремический синдром.

Активность ADAMTS-13 составляет в норме около 50–150%. Ее дефицит со снижением менее 10% является диагностическим маркером ТТП. В этом случае необходимо определять анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. При их наличии диагностируют идиопатическую (аутоиммунную) ТТП, при отсутствии – наследственную. Согласно статистике, из 772 случаев ТТП у взрослых врожденная форма заболевания, обусловленная мутацией гена ADAMTS13, диагностируется лишь в 21 (2,7%) случае, в остальных представляет иммуноопосредованную форму [7].

Для исключения ошибок диагностики активность фермента ADAMTS-13 определяется до начала терапии плазмообменом/свежзамороженной плазмой.

До 1970-х годов болезнь Мошковица считалась фатальной. Новый подход к терапии ТТП сочетает трансфузию свежзамороженной плазмы и сеансы плазмообмена. Своевременная диагностика и заместительная терапия позволяет добиваться выздоровления 70–91% больных [8].

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 47 лет, жительница Приморского края, отмечает начало заболевания в виде появления высыпаний на лице (по типу «бабочки») и шее в июле 2023 г. после поездки в г. Анапу. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен инфекционный дерматит и назначен доксициклин на 10 дней, с эффектом в виде разрешения сыпи. В начале сентября 2023 г. перенесла вирусную инфекцию, лечилась самостоятельно, в связи с развитием одышки 11.09.2023 г. обратилась в приемное отделение центральной районной больницы, где впервые была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 105 г/л, эритроциты 2,9 Т/л, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз 10,5 Г/л и тромбоцитопения средней степени 36 г/л в клиническом анализе крови. От предложенной госпитализации отказалась.

Анамнез жизни. Бытовой анамнез удовлетворительный. В анамнезе 7 случаев экстракорпорального оплодотворения, 3 родов путем кесарева сечения, без осложнений. Вирусный гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез неотягощен. Наследственность – у отца инсульт. Не работает. Профессиональные вредности отрицает. Питание разнообразное. Вредные привычки отрицает. Эпидемиологический анамнез: от COVID-19 не вакцинирована, за пределы России в последние 3 месяца не выезжала.

При повторном обращении 25.09.2023 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства в связи с анемией средней степени, гемоглобин (Hb) 77 г/л, тромбоцитопенией средней степени 32 тыс./мкл, нейтрофильным лейкоцитозом 14 тыс./мкл (табл. 1). Клинически отмечалась слабость, субфебрильная лихорадка, кожный геморрагический синдром (рис. 1).

С 27.09.2023 г. переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где наблюдалась в течение недели с диагнозом «Сепсис. ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Острое повреждение почек».

В дальнейшем состояние пациентки ухудшилось. Усилился геморрагический синдром, количество тромбоцитов уменьшилось до 13 тыс./мкл, прогрессировала острая почечная недостаточность, креатинин достиг 415 мкмоль/л. Лактатдегидрогеназа увеличилась со 180 до 3459 Ед/л. Проводились трансфузии свежзамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и эритроцитной взвеси. Для дальнейшего лечения 02.10.2023 г. пациентка переведена во Владивостокскую клиническую больницу № 1 (ВКБ № 1).

На этапе приемного отделения ВКБ № 1 02.10.2023 пациентка в легком оглушении (14 баллов по шкале комы Глазго). Имелись петехии на верхних конечностях, обширная гематома на спине с переходом на живот (рис. 2). Нормотермия.

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, признаки острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в теменной доле слева, объемом плотной части гематомы при компьютерном расчете до 2,0 мл (рис. 3).



Рис. 1. Кожный геморрагический синдром в дебюте.



Рис. 2. Гематома на спине с переходом на живот.

КТ органов грудной клетки: выраженное снижение пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы (дифференциальный диагноз – отек легких, интерстициальная пневмония, диффузное альвеолярное кровоизлияние) на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 4). Госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В гемограмме от 02.10.2023 г. (капиллярная кровь): Hb 83 г/л, тромбоциты 37 тыс./мкл, лейкоциты 14 тыс./мкл, эхиноциты 60–70%, бластные клетки 3%. В биохимическом анализе крови от 03.10.2023 г.: прокальцитонин 2 нг/мл, мочевая кислота 587 ммоль/л, в коагулограмме от 03.10.2023 г.: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) 30 с, МНО (международное нормализованное отношение) 1,28, фибриноген 0,86 г/л. Проба Кумбса не выполнялась. Динамика других лабораторных показателей представлена в таблице.

В связи с тромбоцитопенией, гемолитической анемией, поражением почек проводился диагностический поиск. Были исключены антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка (антитела к кардиолипину, к гликопротеидам, волчаночный антиген, ANA-3 profile, ANCA-антитела, LE-клетки

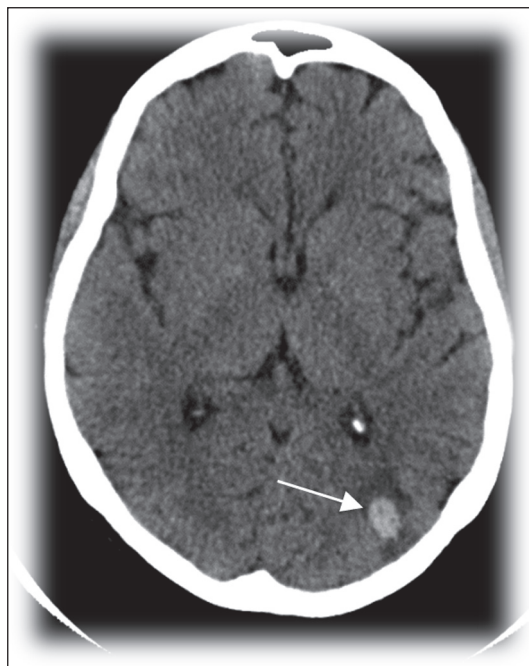


Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга 02.10.2023.

отрицательные). Размеры селезенки и печени в норме по УЗИ (12.10.2023 г.). При исследовании мочи обнаружен белок Бенс-Джонса (04.10.2023 г.) однократно. Пункция костного мозга не выполнялась. Учитывая наличие анемии, тромбоцитопении, повышение уровня лактатдегидрогеназы, острого повреждения почек 2-й стадии по AKIN, класс I по RIFLE, предположен диагноз тромботической микроангиопатии. В отделение интенсивной терапии и реанимации 03.10.2023 инициирован высокообъемный терапевтический плазмообмен, проведено 2 процедуры по 1–1,5 объема циркулирующей плазмы.

04.10.2023 была консультирована гематологом: рекомендовано обследование активности ADAMTS13, продолжение плазмообмена, пульс-терапия дексаметазоном, а также исключение атипичного гемолитико-уремического синдрома, острого лейкоза, сепсиса. Проводилась пульс-терапия дексаметазоном 20 мг в сутки (с 06.10.2023 г. по 09.10.2023 г.).

В клиническом анализе крови от 06.10.2023 г.: Hb 79 г/л, тромбоциты 48 тыс./мкл.

Плазма пациентки, взятая до плазмообмена, для определения активности ADAMTS 13 была отправлена в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) гематологии 06.10.2023.

Суммарно проведено 6 процедур терапевтического плазмообмена (03.10.2023 г., далее через сутки). Продолжены трансфузии эритроцитной взвеси (03.10.2023 г., 06.10.2023 г., 07.10.2023 г.), концентрата тромбоцитов (03.10.2023 г., 05.10.2023 г., 07.10.2023 г., 08.10.2023 г., 09.10.2023 г., 10.10.2023 г., 11.10.2023 г.).

В динамике установлен сепсис, ассоциированный с *Enterobacter aerogenes*, явлениями полиорганной недостаточности (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность

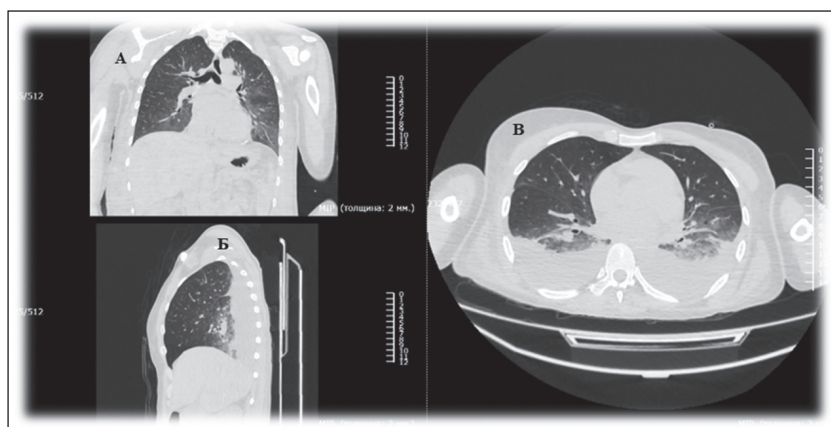


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких 02.10.2023 – признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса. А – фокусы уплотнения по типу матового стекла, Б – уровень жидкости в плевральной полости, В – фокусы уплотнения по типу матового стекла, уровень жидкости в плевральных полостях.

Таблица

Динамика выборочных лабораторных показателей крови					
Показатель Дата	25.09.23	28.09.23	03.10.23	10.10.23 09.10.23	Референсные значения
Гемоглобин	77	69	82	93	120–140 г/л
Эритроциты	1,96	2,1	2,56	3,16	(2,5–5,5)×10 ¹² /л
Тромбоциты	32	13	21	62	(180–320)×10 ⁹ /л
Лейкоциты	14,33	3,77	10,25	17,63	(4–9)×10 ⁹ /л
Эозинофилы	0	0	0	0,1	0,5–5%
Базофилы	0	0	0	1,2	0–1%
Нейтрофилы	77,9	74,6	71,7	89,3	47–72%
Палочкоядерные нейтрофилы	4	3	7	17	1–5%
Сегментоядерные нейтрофилы	64	60	64	56	47–72%
Лимфоциты	14,3	18	16	13	19–37%
Моноциты	7,8	7,4	12,3	13	6–8%
С-реактивный белок	30,5	–	18,76	76,74	0–5 мг/л
Лактатдегидрогеназа	180	3459	3768,86	1539,51	0–249 МЕ/л
Аспаратаминотрансфераза	447	73	48,65	37,95	0–31 Ед/л
Аланинаминотрансфераза	55,5	23	6,82	8,24	0–34 Ед/л
Креатинин	120,4	315	583	517	44–80 ммоль/л
Мочевина	13,75	23,3	74,32	20,98	2,8–7,2 ммоль/л

2-й степени). По данным контрольной КТ органов грудной клетки от 11.10.2023 – признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 5).

Проводилась антимикробная терапия (цефтриаксоном с 02.10.2023 г. по 11.10.2023 г., моксифлоксацином с 06.10.2023 г. по 11.10.2023 г., имипенемом/циластатином с 12.10.2023 г., амикацином с 12.10.2023 г., вориконазолом с 17.10.2023 г.), а также, антигипертензивная терапия (нифедипин), антисекреторная и прокинетическая терапия (омепразол, панкреатин, метоклопрамид), гемостатическая терапия (дицинон).

Проводились сеансы продленной заместительной почечной терапии в режиме гемодиализа с регионарной антикоагуляцией цитратом (CVVHDF) 4 сеанса по 4 дня (05.10.2023 – 08.10.2023 гг., 10.10.2023 – 13.10.2023 гг.). Собственный диурез был восстановлен. В гемограмме сохранялась анемия средней степени, прирост уровня тромбоцитов до 40–50 г/л. 11.10.2023 г. получен результат ADAMTS13 – выявлена сниженная активность ADAMTS13 – 5,5%, выявлен ингибитор 2,5 BU.

Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ гематологии. ТТП подтверждена на основании низкой активности ADAMTS13. Учитывая нехарактерную клиническую картину для ТТП (развитие диализ-зависимой острой почечной недостаточности и геморрагический инсульт), рекомендовано дополнительное обследование. Рекомендовано продолжение плазмообмена, препараты глюкокортикостероидов, согласован перевод в НМИЦ гематологии.

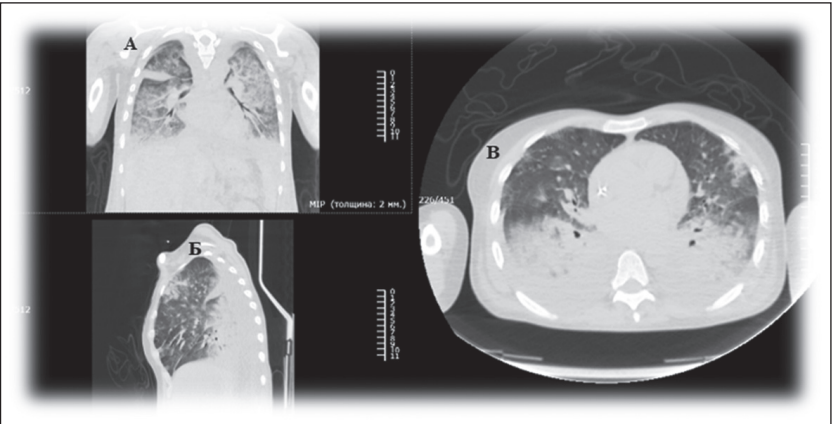


Рис. 5. МСКТ-признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса. А – фокусы уплотнения по типу матового стекла, Б – уровень жидкости в плевральной полости, В – фокусы уплотнения по типу матового стекла со сливанием в консолидацию, уровень жидкости в плевральных полостях.

Учитывая относительно стабильное состояние пациентки, принято решение о транспортировке, которая осуществлялась в условиях авиаперелета с поддерживающей кислородной терапией, коррекцией жизненных функций в сопровождении двух врачей-реаниматологов ВКБ №1. Осложнений в процессе полета не было. Через 11 часов пациентка доставлена в федеральный Центр.

Заключение

Болезнь Мошковица – ургентная ситуация, требующая экстренной диагностики и незамедлительной терапии. На первом этапе, до подтверждения диагноза, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с терапией глюкокортикостероидами

и адекватной сопроводительной терапией, слаженная междисциплинарная работа позволяют предотвратить неблагоприятный исход.

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 – ПАК, АВТ, ВАН, ЕЮШ

Сбор и обработка материала – ПАК, МЭС, НСК, АВЧ, АВТ

Написание текста – ПАК, МЭС, НСК, АВТ, АВЧ

Редактирование – ВАН, ЕЮШ

Литература / References

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66. doi: 10.1056/NEJMra1312353
2. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):41–9. [Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SY, Fedorova S.Yu., Drokov M.Yu., Yatsyk G.A. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(1):41–9 (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49
3. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med*. 1952;13(5):567–9. doi: 10.1016/0002-9343(52)90022-3
4. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–22. doi: 10.1111/jth.13571
5. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимовский А.В., Ковригина А.М., Двирный В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–34. [Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Grzhimolovsky AV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN, Bessmertny DK, Fidarova ZT, Melikyan AL. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura – difficulties and diagnostic errors. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(3):317–34 (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334
6. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A., French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237–45. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2000;96(4):1223–9.
8. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). *Редкие гематологические болезни и синдромы*. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина. 2011;32–51. [Filatov LB. Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz syndrome). In: M.A. Volkova (Ed.). *Rare hematological diseases and syndromes*. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011;32–51 (In Russ.)].

УДК 616.147.3-089.843-06-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-92-94



Особенности лечения парапротезной инфекции после бедренно-подколенного шунтирования аллопротезом

М.В. Марчук¹, В.Г. Раповка², А.А. Муляр¹, О.А. Соболевская²¹ Приморская краевая клиническая больница N 1, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ успешного лечения парапротезной инфекции синтетического шунта в бедренно-подколенной позиции. Развитие инфекции аллографтов в инфраингвинальной позиции является редким, но одним из наиболее грозных осложнений при операциях на периферических артериях. Данный вид осложнений является довольно редкой и до конца не решенной проблемой. Операцией выбора является снятие инфицированного протеза. Способ и сроки восстановления магистрального кровотока зависят от распространенности инфекции по протезу, вовлечению в процесс линии анастомозов, сохранение или отсутствие кровотока по инфицированному протезу и наличие бактериорезистентного протеза. В статье представлена история болезни пациента, у которого через 3 недели после аллопротезирования бедренно-подколенного сегмента развилась парапротезная инфекция с формированием флегмоны бедра в области проксимального анастомоза. Больному было выполнено бедренно-подколенное шунтирование реверсированной аутовеной контралатеральной конечности, дренирование флегмоны бедра, некрэктомия инфицированных тканей. В послеоперационном периоде заживление ран первичным натяжением. Период наблюдения составил 3 года. При осмотре: кожные покровы бедра без признаков воспаления. Дистанция без болевой ходьбы составляет до 100 метров, определяется пульсация шунта и артерии дистальнее наложенного анастомоза.

Ключевые слова: бедренно-подколенное шунтирование, парапротезная инфекция

Поступила в редакцию: 25.02.24. Получена после доработки: 03.03.24, 12.03.24, 19.03.24, 25.03.24, 17.04.24. Принята к публикации: 02.05.24

Для цитирования: Марчук М.В., Раповка В.Г., Муляр А.А., Соболевская О.А. Особенности лечения парапротезной инфекции после бедренно-подколенного шунтирования аллопротезом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:92–94. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-92-94

Для корреспонденции: Соболевская Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доцент института хирургии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0002-3179-2963; тел.: +79502931906; e-mail: osobolevskaya@mail.ru

Treatment peculiarities of paraprosthesis infection after femoral-popliteal bypass with allograft prosthesis

M.V. Marchuk¹, V.G. Rapovka², A.A. Mulyar¹, O.A. Sobolevskaya²¹ Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The article aims to analyze the successful treatment of paraprosthesis infection of a synthetic bypass in the femoral-popliteal position. Although being rare, the development of allograft infection in the infrainguinal position is one of the most formidable complications and an unsolved problem in peripheral arterial surgeries. The operation of choice is removal of the infected prosthesis. The operation of choice is removal of the infected prosthesis. The method and terms of restoration of the main blood flow depend on the prevalence of infection on the prosthesis, involvement of the anastomosis line, preservation or absence of blood flow on the infected prosthesis, and the presence of bacterioresistant prosthesis. The article presents a case of a patient suffering from paraprosthesis infection with the formation of femoral phlegmon in the area of the proximal anastomosis 3 weeks after allograft prosthetics of the femoral-popliteal segment. The patient underwent femoral-popliteal bypass with reversed autovenous graft of the contralateral limb, drainage of the phlegmon, necrectomy of the infected tissues. In the postoperative period, the wounds were healed by primary tension. The observation period covered three years. The observation period covered 3 years. During examination, the femoral skin had no signs of inflammation. Pain-free walking distance was up to 100 meters, pulsation of the bypass and artery distal to the anastomosis was determined.

Keywords: femoral-popliteal bypass, paraprosthesis infection

Поступила в редакцию: 25.02.2024. Получена после доработки: 03.03.2024, 12.03.2024, 19.03.2024, 25.03.2024, 17.04.2024. Принята к публикации: 02.05.2024

For citation: Marchuk M.V., Rapovka V.G., Mulyar A.A., Sobolevskaya O.A. Treatment peculiarities of paraprosthesis infection after femoral-popliteal bypass with allograft prosthesis. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:92–94. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-92-94

Corresponding author: Olga A. Sobolevskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 692002, Russia); ORCID: 0009-0002-3179-2963; tel.: +79502931906; e-mail: osobolevskaya@mail.ru

Развитие парапротезной инфекции после сосудистых реконструкций с применением синтетических сосудистых протезов является одним из наиболее опасных осложнений. Частота этого осложнения составляет от 2 до 6% [1–4].

Хотя инфицирование протеза в бедренно-подколенной позиции считается менее опасным, чем парапротезная инфекция аорто-бифеморального шунта, тем не менее данный вид осложнений сопряжен с высокой частотой

ампутаций и летальностью в реконструктивной хирургии инфраингвинальных поражений [5, 6].

Методы лечения могут включать попытку сохранения протеза, удаление синтетического протеза без одномоментной реконструкции, а также удаление протеза с одномоментной реконструкцией ауто-, гомо- либо ксенографтом в обход гнойного очага [1–3, 7, 8].

В работе представлено клиническое наблюдение случая успешного хирургического лечения инфицированного протеза из ПТФЭ (политетрафторэтилен) в инфраингвинальной позиции.

Клиническое наблюдение

19.12.2017 г. больной Ш. 63 лет поступил в отделение с жалобами на боли в покое в левой нижней конечности, трофическую язву левой голени. Боли в нижних конечностях при ходьбе в течение трех лет. Последние три месяца отмечал ухудшение состояния.

В анамнезе имплантация электрокардиостимулятора по поводу синдрома слабости синусового узла в 2017 году. Курение длительное время.

Данные осмотра: Пульсация бедренных артерий с обеих сторон сохранена, дистально не проводится с обеих сторон. В нижней трети левой голени по латеральной поверхности некроз 15 на 3 см, дно раны выполнено фибрином.

По данным компьютерной ангиографии: стеноз глубокой бедренной артерии (ГБА) слева до 90%, протяженные окклюзии обеих поверхностных бедренных артерий (ПБА), стеноз правой подколенной артерии (ПКА) 50%, окклюзия передней большеберцовой артерии (ПББА) с обеих сторон.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) справа по задней большеберцовой артерии (ЗББА) 0,4, по передней большеберцовой артерии (ПББА) кровоток не определяется, слева по ЗББА 0,3, по ПББА кровоток не определяется.

В посеве из трофической язвы массивный рост *Staphylococcus aureus*.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА): значимых стенозов не выявлено.

Эхокардиография: зон локального нарушения сократимости не выявлено. Фракция выброса 60%. Значимого нарушения работы клапанного аппарата сердца нет.

Результаты лабораторных методов исследования не выходят за пределы референтных значений.

21.12.2017 г. выполнена операция: эндартерэктомия из глубокой бедренной артерии (ГБА) слева. Бедренно-подколенное шунтирование слева синтетическим протезом DYNAFLO 7 мм. После оперативного лечения отмечается купирование явлений критической ишемии. ЛПИ по ЗББА 1,0.

06.01.2018 г. в области послеоперационной раны в паху отмечается появление болезненного инфильтрата протяженностью до верхней трети бедра, гипертермия до 38 градусов. Через три дня появилось гнойное отделяемое из послеоперационного рубца.

09.01.2018 г. произведено вскрытие, дренирование абсцесса левого бедра. В дне раны определялся проксимальный анастомоз инфицированного протеза политетрафторэтилена. По данным бактериологического исследования: *Staphylococcus aureus*, массивный рост. В послеоперационном периоде применялась

а/б терапия цефалоспорины (Цефепим 2 г 2 раза в день в/в капельно), проточно-промывное дренирование раствором хлоргексидина. В п/о периоде отмечалось купирование явлений воспаления в области левого бедра, купирование гипертермии, снижение лейкоцитоза, нормализация лейкоформулы.

15.01.2018 в связи с высоким риском развития рецидива инфекции, аррозивного кровотечения выполнена операция: снятие протеза ПТФЭ. Бедренно-подколенное шунтирование аутовеной слева.

Ход операции: после трехкратной обработки операционного поля взята большая подкожная вена (БПВ) с правого бедра, реверсирована, гидравлически бужирована. Контроль гемостаза рана ушита. С техническими трудностями в в/3 бедра слева выделены общая бедренная артерия (ОБА), проксимальный анастомоз протеза ПТФЭ, шунт свободно лежит в ране, покрыт гнойным отделяемым, пульсирует. В н/3 бедра выделен дистальный анастомоз. Снят протез ПТФЭ. Вскрыты гнойные затеки в тканях. Некрэктомия некротизированных парапротезных тканей. Наложен проксимальный анастомоз БПВ с ОБА, нитью пролен 6/0. Проксимальный кровоток пульсирующий удовлетворительный. БПВ проведена в н/3 бедра. Наложен дистальный анастомоз БПВ с ПКА, конец в конец, нитью пролен 6/0, из ПКА умеренный ретроградный кровоток. Контроль гемостаза. Пульсация артерий в ране, шунта отчетливая. В дно ран установлены дренажные трубки, резиновые выпускники. Послойное ушивание ран.

В послеоперационном периоде проводилась стандартная антикоагулянтная, дезагрегантная терапия, антибактериальная терапия: Цефепим 2 г 2 раза в день в/в капельно. Дренажи удалены на третьи сутки. Раны зажили первичным натяжением, больной выписан на 16-е сутки без признаков инфекции. Явления критической ишемии купированы, шунт функционирует. ЛПИ по ЗББА 1,0.

При контрольном осмотре 25.03.2021 шунт проходим, ЛПИ 0,7. Признаков рецидива инфекции нет.

Обсуждение

В настоящее время нет стандартизованных методов лечения пациентов с парапротезной инфекцией.

В ряде ситуаций возможна попытка сохранения протеза с использованием вторичной хирургической обработки, транспозиции мышечных лоскутов, длительной антибиотикотерапии. Применение этого метода возможно при отсутствии генерализации инфекции и интактности анастомозов. К недостаткам метода относятся его низкая эффективность, необходимость длительного, трудоемкого лечения пациента с возможностью круглосуточного наблюдения в связи с высоким риском аррозивного кровотечения [1, 3].

Удаление синтетического протеза без одномоментной реконструктивной операции часто приводит к прогрессированию ишемии и последующей ампутации. Данный метод лечения обычно используется в случаях парапротезной инфекции и одновременного тромбоза протеза.

Наиболее оптимальным методом является удаление искусственного протеза с заменой его ауто- [7] или гомографтом [9–11] *in situ* либо в обход гнойного очага. Также при таких

операциях используют ксенопротезы. Недостатком метода является длительность повторной операции, наличие у пациента доступных аутооттрансплантатов либо в клинике доступных гомо- или ксенографтов. А также риск рецидива инфекции в послеоперационном периоде.

Каждый из вышеперечисленных методов обладает как своими преимуществами, так и недостатками и должен выбираться индивидуально исходя из течения заболевания пациента и опыта и оснащенности клиники.

В нашем клиническом наблюдении радикальное снятие инфицированного алографта, с одномоментным бедренно-подколенным шунтированием *in situ* реверсированной аутовеной с контралатеральной конечности позволило сохранить конечность и избежать рецидива инфекции.

Заключение

Полноценное проведение дренирования флегмоны с некрэтомией инфицированных тканей и одномоментной реваскуляризацией конечности аутовенозным трансплантатом можно рассматривать как метод выбора лечения пациентов с пульсирующим, инфицированным синтетическим шунтом в бедренно-подколенной позиции.

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 – ММВ, МАА, РВГ, СОА

Анализ и обработка материала – ММВ

Обоснование рукописи – ММВ, РВГ, СОА

Написание текста – ММВ, СОА

Редактирование – СОА

Литература / References

1. *Сосудистая хирургия по Хаймовичу*. Под ред. Э. Ашера. В 2 т. М.: Бином, 2012. [Ascher E, Ed. *Haimovici's vascular surgery*. Moscow: Binom, 2012. In 2 vols. (In Russ.).]
2. Затевахин И.И., Комраков В.Е. *Инфекция в сосудистой хирургии*. Москва: Медицина. 1998; 208 с. [Zatevakhin II, Komrakov VE. *Infection in vascular surgery*. Moscow: Meditsina. 1998; 208. (In Russ.).]
3. Andercou O, Marian D, Olteanu G, Stancu B, Cucuruz B, Noppeneu T. Complex treatment of vascular prostheses infections. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11350. doi: 10.1097/MD.00000000000011350
4. McCready RA, Bryant MA, Divelbiss J, Wack MF, Mattison HR. Case study: chronic femoropopliteal prosthetic graft infection with exposed graft. *Vasc Endovascular Surg*. 2009;43(3):291–4. doi: 10.1177/1538574408326265
5. van de Weijer MA, Kruse RR, Schamp K, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Morbidity of femoropopliteal bypass surgery. *Semin Vasc Surg*. 2015;28(2):112–21. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.09.004
6. Piffaretti G, Dorigo W, Ottavi P, Pulli R, Bush RL, Castelli P, Pratesi C; PROPATEN Italian Registry Group. Prevalence and risk factors for heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft infection after infrainguinal femoropopliteal bypasses. *J Vasc Surg*. 2019;70(4):1299–1307.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2019.03.023
7. Василевский В.П., Горячев П.А., Цилиндз А.Т., Кардис А.И., Маслакова Н.Д., Труханов А.В. Роль аутологичной ткани и активной хирургической тактики в лечении парапротезной инфекции синтетических эксплантатов при реконструкции подвздошно-бедренных окклюзий. *Хирургия. Восточная Европа*. 2012;(3):157–158. [Vasilevskiy VP, Goryachev PA, Tsilindz AT, Kardis AI, Maslakova ND, Trukhanov AV. The role of autologous tissue and active surgical tactics in the treatment of paraprosthesis infection of synthetic explants in the reconstruction of iliofemoral occlusions. *Surgery. Eastern Europe*. 2012;(3):157–158 (In Russ.).]
8. Раповка В.Г., Зотиков А.Е. *Поздние осложнения аортобедеренных реконструкций*. Владивосток: Дальнаука. 2008; 196 с. [Rapovka VG, Zotikov AE. *Late complications of aortofemoral reconstructions*. Vladivostok: Dalnauka. 2008. 196 p. (In Russ.).]
9. Сергеев О.А., Кутовой А.Б., Люлько И.В., Гавура А.Я., Хабарлак С.В., Абрамова О.И., Амро А.А., Соколов А.В. Инфицированный пролежень мягких тканей в зоне синтетического сосудистого протеза при бедренно-подколенном шунтировании – отдаленные результаты лечения. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2010;11(4):466–8. [Sergeev OA, Kutovoy AB, Lyul'ko IV, Gavura AY, Khabarlak SV, Abramova OI, Amro AA, Sokolov AV. Bedsore and tissue infection in femoropopliteal bypass zone – long-term results of treatment. *Bulletin of Emergency and Rehabilitation Medicine*. 2010;11(4):466–8 (In Russ.).]
10. Hagiya H, Matsumoto M, Yamasawa T, Haruki Y, Otsuka F. A case of vascular graft infection caused by *Staphylococcus lugdunensis* after femoropopliteal bypass operation. *Acta Med Okayama*. 2014;68(3):171–5. doi: 10.18926/AMO/52658
11. Dainese L, Saccu C, Zoli S, Trabattini P, Guarino A, Cavallero A, Spirito R. Vascular homograft use in a femoropopliteal rare bacterial infection bypass. *Int J Artif Organs*. 2012;35(12):1077–9. doi: 10.5301/ijao.5000125
12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(2):10–2. [Russian clinical recommendations on the diagnostics, treatment and prophylactics of venous thromboembolic complications. *Flebologiya = Flebology*. 2015;9(2):10–2 (In Russ.).]
13. Тищенко И.С., Золкин В.Н., Тарабрин А.С., Максимов Н.В., Коротков И.Н., Барзаева М.А. Отдаленные результаты инфраингвинальных шунтирований при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(1):121–5. [Tishchenko IS, Zolkin VN, Tarabrin AS, Maksimov NV, Korotkov IN, Barzaeva MA. Long-term results of infrainguinal bypass surgery for critical ischemia of the lower extremities. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(1):121–5 (In Russ.).]
14. Хамитов Ф.Ф., Маточкин Е.А., Гаджимурадов Р.У., Кузубова Е.А. Тактика хирургического лечения больных с инфекцией аорто-бедренных бифуркационных аллопротезов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):113–9. [Khamitov FF, Matochkin EA, Gadzhimuradov RU, Kuzubova EA. Tactics of surgical treatment of patients with infection of aortofemoral bifurcation alloprostheses. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(1):113–9 (In Russ.).]
15. Шломин В.В., Пуздряк П.Д., Чеплыгин В.С., Бондаренко П.Б., Юртаев Е.А., Горбунов Г.Н., Диденко Ю.П., Дрожжин И.Г., Дмитриевская Н.О., Тигров И.В. Обходное шунтирование при инфицировании сосудистого протеза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):148–55. [Shlomin VV, Puzdryak PD, Cheplygin VS, Bondarenko PB, Yurtaev EA, Gorbunov GN, Didenko YuP, Drozhzhin IG, Dmitrievskaya NO, Tigrov IV. Bypass surgery in case of infection of a vascular prosthesis. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(1):148–55 (In Russ.).]

УДК 613.34

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-95-98



Гигиеническая диагностика как точный и надежный инструмент выбора результативных профилактических мероприятий при сейсмических катастрофах (посвящается 35-летию Спитакского землетрясения)

С.А. Лопатин, С.А. Цуциев

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель: ретроспективный анализ точности и надежности гигиенической диагностики при сейсмических катастрофах. **Материал и методы:** проанализированы материалы, посвященные изучению Спитакского землетрясения в период катастрофы, в ближайший и отдаленный периоды. Использовались первичные методы статистической обработки данных, научного анализа и сравнения. **Результаты:** используя материалы современных исследований, посвященных рассматриваемой проблеме, авторы статьи предоставляют свидетельства правильности ранее сделанного вывода: в зоне спитакского бедствия именно водный фактор представлял собой главную опасность и обусловил соответствующие риски повреждения здоровья как у спасателей, так и у населения. **Заключение:** гигиеническая диагностика до сих пор является актуальным методом научного познания, позволяющим делать точные и надежные выводы, в том числе и в зонах сейсмических катастроф.

Ключевые слова: Спитак, землетрясение, водный фактор, опасность, риски повреждения здоровья

Поступила в редакцию: 11.01.24. Получена после доработки: 15.01.24, 19.01.24. Принята к публикации: 30.01.24

Для цитирования: Лопатин С.А., Цуциев С.А. Гигиеническая диагностика как точный и надежный инструмент выбора результативных профилактических мероприятий при сейсмических катастрофах (посвящается 35-летию Спитакского землетрясения). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:95–98. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-95-98

Для корреспонденции: Цуциев Сергей Александрович – д-р мед. наук, старший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации (195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4); ORCID: 0000-0002-4658-6911; тел.: +7 (981) 749-72-25; e-mail: sdsot@yandex.ru

Hygienic diagnostics as an accurate and reliable tool for selecting effective preventive measures in case of seismic disasters (dedicated to the 35th anniversary of the Spitak earthquake)

S.A. Lopatin, S.A. Tsutsiev

State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Aim. To analyze retrospectively the accuracy and reliability of hygienic diagnostics in seismic disasters. **Material and methods.** Data related to the Spitak earthquake during the period of catastrophe, in the closest and distant periods were analyzed. Primary methods of statistical data processing, scientific analysis and comparison were used. **Results.** On the basis of modern studies devoted to the problem under consideration, the previously made conclusion is confirmed, namely the water factor was the main threat in the Spitak disaster zone thus causing the health damage risks for both rescuers and population. **Conclusion.** Hygienic diagnostics remains an actual method of scientific knowledge, which provides accurate and reliable conclusions, including in seismic disaster zones.

Keywords: Spitak, earthquake, water factor, danger, health damage risks

Received 11 January 2024; Revised 15, 19 January 2024; Accepted 30 January 2024

For citation: Lopatin S.A., Tsutsiev S.A. Hygienic diagnostics as an accurate and reliable tool for selecting effective preventive measures in case of seismic disasters (dedicated to the 35th anniversary of the Spitak earthquake). *Pacific Medical Journal*. 2024;2:95–98. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-95-98

Corresponding author: Sergey A. Tsutsiev, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation (195043, 4 Lesoparkovaya St., St. Petersburg); ORCID: 0000-0002-4658-6911; phone: +7 (981) 749-72-25; e-mail: sdsot@yandex.ru

Тридцать пять лет отделяют нас от трагического события, название которому «Спитакское землетрясение» (далее: СпЗ). В считанные минуты погибло около 25 000 человек, около 140 000 впоследствии стали инвалидами, примерно 514 000 остались без жилья. Это сейчас все ясно и понятно: давно уже создано соответствующее

министерство, укомплектованное в достаточном количестве необходимыми ресурсами для четкой работы в чрезвычайных условиях, имеется надежная система оперативной связи и пр. А тогда все было иначе: боль, скорбь, скудность информации, ограниченные возможности. Вся надежда была на организованные структуры,

обладающие соответствующими специалистами. Это, конечно же, Министерство обороны (МО) СССР, которое официально привлекло для реализации лечебно-эвакуационных мероприятий специалистов, в частности Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА).

Первые достоверные сведения из зоны СпЗ стали поступать к концу следующего дня [1–4], в частности:

- начало: 07.12.1988 г. в 10:41 (время московское);
- место: Армянская ССР (на северо-западе);
- причина – высокая сейсмоактивность;
- масштаб бедствия – порядка 40% территории Армении с населением около 1 млн человек;
- прогноз – продолжительность примерно две недели; мощность ожидаемых сейсмических толчков – до 5 баллов.

Первоначально было принято решение о привлечении сотрудников ВМедА исключительно лечебного профиля по причине невероятно большого количества пострадавших, травмированных при разрушении зданий и сооружений. Иных опасностей и рисков повреждения здоровья не предвиделось. Тем не менее внешне благополучная эпидемическая обстановка в зоне бедствия вызвала сомнения у руководства кафедры общей и военной гигиены (далее: ОВГ) ВМедА. Экстренно, в инициативном порядке были изучены первые материалы, поступившие из зоны СпЗ. Прогноз оказался неожиданным: высокая вероятность реализации в течение ближайших двух недель в зоне бедствия мощной вспышки инфекционных заболеваний как среди спасателей, так и местного населения. Основная опасность – повсеместное употребление питьевой воды из расконсервированных резервных скважин, предположительно загрязненной сточными водами из разрушенной системы канализации. Было принято решение: экстренно создать рабочую группу из врачей профилактического профиля (сотрудников кафедр академии) для детального изучения этого вопроса, в том числе для участия в спасательных работах в Армении. Вместе с кафедрой ОВГ проявили интерес и дали согласие кафедра общей и военной эпидемиологии и кафедра ОТМС. В результате была создана рабочая группа из четырех специалистов (С.А. Лопатин – руководитель, С.А. Цуциев, С.М. Фургал, Е.И. Веселов). Предстояло в кратчайшие сроки провести гигиеническую диагностику с целью выявления опасностей и соответствующих им рисков повреждения здоровья у спасателей и у населения, находящихся в зоне СпЗ. Первоначально в месте постоянной дислокации ВМедА (г. Ленинград) предстояло провести документарное исследование (изучение руководящих документов, регулирующих вопросы оказания помощи в экстремальных условиях, сейсмостойкого строительства промышленного и гражданского, водообеспечения и пр.). Далее для подтверждения предварительных выводов по оценке обстановки буквально в ближайшее время группе предстояло выехать в зону СпЗ для реализации разработанных профилактических мероприятий. На завершающем этапе планировалось оценить правильность сделанных выводов и результативность реализованных санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

В результате проведенного документарного исследования было установлено, что имеющие место катастрофические последствия СпЗ обусловлены главным образом следующими причинами:

- недооценка (просчеты) сейсмической активности региона: фактическая сейсмичность района превысила расчетную в среднем на 2,5 балла;
- несоответствие руководящих документов по сейсмостойкому проектированию реальной сейсмоактивности региона;
- низкое качество промышленного и гражданского строительства, что обусловило разрушение, в частности, систем централизованного водоснабжения и канализации с последующим проникновением сточных вод с водоносные горизонты.

Впоследствии правильность сделанных выводов была публично подтверждена известными учеными, крупными руководителями. Так, например, Н.В. Шебалин (заведующий лабораторией сильных землетрясений Института физики РАН) заявил о неоправданно оптимистичной схеме сейсмического районирования на Кавказе, намеренно удешевленных проектах строительных конструкций зданий и сооружений [5, 6].

Члены рабочей группы пришли к единому выводу, подтвердив рабочую гипотезу С.А. Лопатина: главная опасность и соответствующие ей риски повреждения здоровья как для спасателей, так и для населения в зоне СпЗ обусловлены водным фактором. С вероятностью 95% вспышка инфекционных заболеваний произойдет через 10–14 дней после расконсервации резервных скважин: сточные воды через разломы в скальной породе могут просочиться в водоносные горизонты.

Но это были только расчеты, проверить которые дистанционно не представлялось возможным. Предстояло непосредственно в зоне СпЗ объективными методами диагностики (инструментально-лабораторными) подтвердить выдвинутую рабочую гипотезу и организовать проведение профилактических мероприятий.

Цель исследования – опираясь на материалы современных исследований, подтвердить точность и надежность гипотезы, выдвинутой тридцать пять лет назад, о ведущей опасности – водного фактора в развитии рисков повреждения здоровья как спасателей, так и населения в зоне СпЗ.

Материал и методы

Были использованы материалы, посвященные исследованию СпЗ, в том числе и собственные, собранные непосредственно в Армении (гг. Спитак, Ленинакан и др.) в период катастрофы. Использованные методы: гигиенической диагностики, научного анализа и сопоставления.

Результаты исследования

Опираясь на данные современных научных исследований и используя метод гигиенической диагностики, мы установили: справедлив сделанный 35 лет назад

вывод о том, что в зоне СпЗ водный фактор являлся ведущей и практически единственной реальной опасностью, способной обусловить риски повреждения здоровья как спасателей, так населения. Разработанные на этой основе предупреждающие (корректирующие) действия позволили минимизировать опасности водного фактора и не допустить вспышки инфекционных заболеваний.

Обсуждение полученных результатов

1. Анализ организации водоснабжения населения г. Спитака.

До стихийного бедствия: источник – две скважины; распределительная сеть – из стальных и чугунных труб, неподвижно соединенных на стыках (при проектировании и строительстве применялись заниженные величины сейсмичности региона); объем водопотребления – порядка 7000 м³ в сутки; водоносные горизонты – всего четыре: надтуфовый (глубина залегания около 15–30 м), подтуфовый (50–150 м соответственно), третий располагался в интервале 60–160 м, последний залегал на отметке около 200 м. Для хозяйственно-питьевых нужд рекомендовался только подтуфовый горизонт, что гарантировало подачу потребителям подземной воды высокого качества.

В результате стихийного бедствия в г. Спитаке были разрушены водоводы, хлораторные, внутренняя водопроводная сеть, что привело к полному прекращению централизованного водоснабжения населения города. В этой ситуации основными источниками воды оказались родники, резервные и технические скважины. Буквально в течение недели инженерными войсками МО СССР проложено около 45 км стальных оцинкованных труб и создана целостная сеть наземного водовода. В качестве источника водоснабжения региональными руководителями рассматривались резервные (затампонированные) скважины.

Наиболее значимым источником фекального загрязнения подземной воды мы рассматривали сточные воды, распространявшиеся из разрушенных канализационных сетей. Было рассчитано, что в процессе вертикальной фильтрации поверхностное загрязнение достигало первого водоносного горизонта примерно на вторые сутки. По нашему убеждению, в зону фекального загрязнения попадали водоносные горизонты как действующих, так и резервных (затампонированных) скважин, что не находило поддержки со стороны местных руководителей разного уровня.

Лабораторное исследование подземной воды подтвердило существенное ухудшение ее качества после землетрясения: коли-индекс увеличился в среднем в 150–200 раз, содержание аммиака – на 5 мг/дм³, нитритов – на 0,02 мг/дм³. Проведенное исследование выявило: **стойкое ухудшение воды наблюдалось как в действующих, так и в резервных (законсервированных) скважинах.** Это стало полной неожиданностью для большинства руководителей и специалистов профилактического профиля регионального уровня, рассчитывающих на использование воды их резервных скважин без предварительного

контроля качества. По этой причине с середины декабря было организовано первоначально индивидуальное, а затем и массовое обеззараживание воды с помощью хлорсодержащих препаратов. Своевременно принятые меры позволили предупредить вспышку среди населения и спасателей инфекционных заболеваний.

2. Предложения по коррекции водоснабжения населения г. Спитака.

В ближайшее время предстояло провести техническую реконструкцию системы централизованного водоснабжения с учетом требований высокой сейсмоактивности Кавказского региона. Применительно к системам наружного водоснабжения было предложено, в частности:

- во-первых, применять трубы, разрешенные для эксплуатации в районах с повышенной сейсмической активностью: это стальные и полипропиленовые трубы, имеющие сертификат соответствия (о прохождении испытаний по устойчивости к нагрузкам от колебаний);
- во-вторых, предусмотреть прокладку от источников водоснабжения не менее двух линий водоводов;
- в-третьих, выполнять стыки между трубами из гибких (эластичных) соединений, допускающих угловой и продольный градиент;
- в-четвертых, оборудовать линии водоводов переключениями, количество которых следует назначать исходя из условия возникновения на водоводах не менее двух аварий.

Для систем внутреннего водоснабжения было предложено исключить жесткую заделку трубопровода в кладке стен и в фундаментах.

Предложения общего характера – произвести определение границ 2-го и 3-го поясов зоны санитарной охраны действующих водозаборов.

3. Анализ применения современных строительных технологий в условиях повышенного сейсмического воздействия.

Как оказалось, уже относительно давно существуют технологии, гарантирующие результативное строительство в условиях активного сейсмического воздействия. В доступной литературе можно найти наглядные примеры успешной реализации таковых: в частности, широко известное «землетрясение Лома-Приета», произошедшее в 1989 году (около г. Сан-Франциско, Калифорния, США). Магнитуда колебаний достигла 7,1 балла, однако благодаря примененному сейсмостойкому строительству число погибших составило только 62 человека, а 3757 получили ранения. При этом заметного ухудшения санитарно-эпидемиологической обстановки не произошло. Рисков повреждения здоровья у населения и у спасателей по причине активизации водного фактора зафиксировано не было. Все это стало возможным благодаря научно обоснованному сейсморайонированию территории штата.

На территории СССР порядка 85% разрушительных землетрясений произошли в теоретически «слабосейсмичных» районах, в том числе и СпЗ. К сожалению, в нашей стране эта проблема продолжает оставаться актуальной.

Помимо этого существует много эффективных способов существенно уменьшить экономический ущерб от природной стихии. Это, в частности, так называемый «институт перестрахования», позволяющий создать сбалансированный страховой портфель, обеспечивающий финансовую устойчивость и рентабельность страховых операций при 7-балльных землетрясениях. В этих районах целесообразно не усиливать здания, а только прибегнуть к страхованию ущерба [5]. Однако в нашей стране и это предложение из-за неопределенности прогноза сейсмической опасности не было принято на официальном уровне. Безусловно, предотвратить СпЗ было невозможно, тем не менее, полученный от них огромный социальный и экономический ущерб можно было уменьшить за счет заблаговременно проведенных превентивных мероприятий [4, 6].

Заключение

Таким образом, во-первых, метод гигиенической диагностики и по сегодня является актуальным инструментом, позволяющим точно и надежно выявлять вредные и (или) опасные факторы (опасности) в сейсмоопасном регионе. Во-вторых, в зоне СпЗ ведущей опасностью, способной с высокой вероятностью обусловить риски повреждения здоровья как спасателей, так и населения, диагностирован водный фактор. В-третьих, запланированные и реализованные профилактические мероприятия в зоне стихийного бедствия позволили избежать вспышки инфекционных заболеваний, что существенным образом сказалось на результативности спасательных мероприятий.

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. Лопатин С.А., Цуциев С.А. Методология системного исследования водного фактора в зоне землетрясения. *Военно-медицинский журнал*. 1989;8:21–4. [Lopatin SA, Tsutsiev SA. Systemic water factor study methodology in a seismic area. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 1989;8:21–4 (In Russ.)].
2. Чвырев В.Г., Жолус Б.И., Лопатин С.А. Организация санитарно-гигиенических мероприятий в войсках, участвующих в ликвидации последствий катастроф. *Военно-медицинский журнал*. 1990;4:59–63. [Chvyrev VG, Zholus BI, Lopatin SA. Hygienic measures organization in troops engaged in disaster control. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 1990;4:59–63 (In Russ.)].
3. Захарченко М.П., Лопатин С.А., Новожилов Г.Н. и др. *Гигиеническая диагностика в экстремальных условиях*. СПб: Наука, 1995:224 с. [Zaharchenko MP, Lopatin SA, Novozhilov GN et al. *Hygienic diagnostics in extreme environments*. St. Petersburg: Nauka, 1995:224 p. (In Russ.)].
4. Бержинский Ю.А., Ордынская А.П., Бержинская Л.П., Горнов А.Ю., Финкельштейн Е.А. Анализ механизма перехода в предельное состояние жилых домов серии 111 при Спитакском землетрясении 1988 г. *Геодинамика и тектонофизика*. 2019;10(3):715–30. [Berzhinskii YuA, Ordynskaya AP, Berzhinskaya LP, Gornov AYU, Finkelshtein EA. Analysis of the mechanism of transition to the limit state of Series 111 residential buildings during the 1988 Spitak earthquake. *Geodynamics & Tectonophysics*. 2019;10(3):715–30 (In Russ.)].
5. *Экономика сейсмостойкого строительства*. Под ред. А.М. Уздина. М., 2017: 176 с. [AM Uzdin, Ed. *Antiseismic construction economics*. Moscow, 2017:176 p. (In Russ.)].
6. Заключение государственной комиссии о качестве проектирования и строительства жилых домов массовых серий и общественных зданий в северных районах Армянской ССР, причинах их разрушения и предложения по совершенствованию практики проектирования и строительства в районах с высокой сейсмичностью. Государственная комиссия создана распоряжением ЦМ СССР от 21.12.1988 г. No 2546р. М., 1989. 116 с. [State commission findings on the mass housing and municipal buildings engineering and construction quality in the northern regions of the Armenian SSR, on their failures and on proposals for improving design and construction practices in areas with high seismicity / The State Commission was established by the USSR Council of Ministers' Decree No 2546r of December 21.1988. Moscow, 1989. 116p. (In Russ.)].

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

