

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2024, № 4

- СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЛИЗОСТАФИНА ПРОТИВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*, И ИХ БИОПЛЕНОК
- ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ
- ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ МУКОЗАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ
- МЕТАБОЛИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФУКОИДАНА ИЗ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *SARGASSUM FELDMANNII* НА ФОРМИРОВАНИЕ КОЛОНИЙ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА MDA-MB-231
- ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА И ЦЕЛЕКОКСИБ УСИЛИВАЮТ ВЛИЯНИЕ ТЕМОЗОЛОМИДА НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ
- ПРОТИВОПРИВИВОЧНОЕ НАСТРОЕНИЕ: СНИЖЕНИЕ КОЛЛЕКТИВНОГО ИММУНИТЕТА, ВСПЫШКИ КОРИ И КОКЛЮША В 2023 ГОДУ

Тихоокеанский медицинский журнал

2024, № 4 (98)

Октябрь–декабрь 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)

Пиголкин 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)

Кожеников 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)

Рыжавский 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)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

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

Учредители:

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

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

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

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *Е. Верниковская*

Верстальщик *О.А. Юнина*

Корректор *Л.А. Зелексон*

Подписано в печать 18.12.2024

Дата выхода в свет 30.12.2024.

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, оформление макета, 2024

Pacific Medical Journal

2024, No. 4

October–December, 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)

Nevzorova 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.J., 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)

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

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 September 18.12.2024
Publication date September 30.12.2024
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-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, layout, 2024

Передовая статья

Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Иванова И.Л., Важенина А.А., Ямилова О.Ю., Царковскис Е.А., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н., Смирнова Е.А.

Результаты изучения алиментарных факторов риска здоровью обучающихся медицинского вуза 5

Обзоры

Антонова Е.В., Кириченко Л.В.

Современные представления об условиях труда медицинских работников хирургического профиля, связанных с воздействием искусственного ионизирующего излучения 10

Вшивкова А.П., Кириченко Л.В.

Проблема вентиляции и очистки воздушной среды многопрофильных больниц 15

Прянишников Р.В., Воловик В.Е., Костив Е.Е.

Возможности применения Scarf-остеотомии в хирургической коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы 21

Оригинальные исследования

Гордина Е.М., Божкова С.А., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н., Касимова А.Р.

Сравнительная оценка активности лизостафина против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и их биопленок 27

Цылева Ю.И., Белов С.А.

Эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулезе легких 32

Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Ширинский В.А., Вильмс Е.А., Юнацкая Т.А.

Обеспеченность взрослого населения региона Западной Сибири минеральными веществами 36

Федорова Е.В., Третьякова Н.Н., Слободенюк А.В.

Характеристика эпидемического процесса клещевых инфекций на территории Свердловской области 42

Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Арзишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П., Темченко В.В., Борисенко А.В., Панкратов И.В.

Спектр вторичного излучения маркера предлучевой разметки волластонита/гидроксиапатита 48

Пак О.И., Косьянова А.А., Зайцев С.В., Брюховецкий И.С.

Вальпроевая кислота и цецекоксиб усиливают влияние темозоломида на клетки глиобластомы 53

Мельников В.Я., Щербakov И.А., Филина Н.В., Полищук А.С., Чичилимов А.В.

Лазерные рефракционные операции в офтальмологии 59

Маркелова Е.В., Бениова С.Н., Кныш С.В., Горелова И.С., Огнева З.В., Елисева В.С., Чагина Е.А.

Промежуточные результаты оценки лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края 63

Малыренко О.С., Зуева А.О., Усолтцева Р.В., Сильченко А.С., Ермакова С.П.

Метаболически ориентированное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum feldmannii* на формирование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 69

Editorial

Shumatov V.B., Trankovskaya L.V., Ivanova I.L., Vazhenina A.A., Yamilova O.Yu., Tsarkovskis E.A., Keshabyants E.E., Denisova N.N., Smirnova E.A.

The results of the study on alimentary health risk factors of medical university students 5

Reviews

Antonova E.V., Kirichenko L.V.

Current insights into the working conditions of the surgical healthcare professionals associated with an exposure to artificial ionizing radiation 10

Vshivkova A.P., Kirichenko L.V.

Problems on ventilation and air cleaning in modern multifunctional hospitals 15

Pryanishnikov R.V., Volovik V.E., Kostiv E.E.

Possibilities of Scarf osteotomy in surgical correction of hallux valgus 21

Original Researches

Gordina E.M., Bozhkova S.A., Goncharuk D.A., Tkach E.N., Kasimova A.R.

Activity of lysostaphin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and their biofilms 27

Tsyleva Yu.I., Belov S.A.

Valvular bronchoblockation in destructive pulmonary tuberculosis in Primorsky Krai 32

Brusentsova A.V., Turchaninov D.V., Shirinsky V.A., Vilms E.A., Yunatskaya T.A.

Supply of mineral substances to the adult population of the Western Siberia region 36

Fedorova E.V., Tretyakova N.N., Slobodenyuk A.V.

The epidemic process of tick-borne infections in Sverdlovsk region 42

Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P., Temchenko V.V., Borisenko A.V., Pankratov I.V.

Secondary emission spectrum of the pre-beam marking marker of wollastonite hydroxyapatite 48

Pak O.I., Kosyanova A.A., Zaitsev S.V., Bryukhovetskiy I.S.

Valproic acid and celecoxib enhance the effect of temozolomide on glioblastoma cells 53

Melnikov V.Y., Shcherbakov I.A., Filina N.V., Polishchuk A.S., Chichilimov A.V.

Laser refractive surgery in ophthalmology 59

Markelova E.V., Beniova S.N., Knysh S.V., Gorelova I.S., Ogneva Z.V., Eliseeva V.S., Chagina E.A.

Antiretroviral resistance testing results in patients with HIV living in the Primorye Krai 63

Malyarenko O.S., Zueva A.O., Usoltseva R.V., Silchenko A.S., Ermakova S.P.

Metabolically-oriented effect of fucoidan from *Sargassum feldmannii* brown algae on the mda-mb-231 human breast cancer cells 69

<p><i>Иванис В.А., Иунихина О.В., Попов А.Ф., Хомичук Т.Ф., Захарова Г.А., Компанец Г.Г., Верхотурова В.И., Перевертень Л.Ю., Кушнарева Т.В., Щелканов М.Ю.</i> Клинико-эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае..... 76</p> <p><i>Данилов В.В., Ващенко В.В., Данилов В.В., Радько Д.А., Данилов В.В.</i> Альтернативная интервальная шкала оценки эректильной функции 82</p> <p><i>Сахabetдинов Б.А., Сахabetдинова К.Н., Ибрагимова А.Р., Шпанер В.И., Сафиуллина Н.Д.</i> Противопрививочное настроение: снижение коллективного иммунитета, вспышки кори и коклюша в 2023 году..... 86</p> <p><i>Курбанова А.Ю., Василенко И.А., Егоров В.И.</i> Гуморальные и клеточные факторы мукозальной системы респираторного тракта в оценке эффективности лечения пациентов с хроническим тонзиллитом91</p> <p>Наблюдения из практики</p> <p><i>Лапина В.А., Белан Э.Б., Чуева М.А.</i> Дебют острого лимфобластного лейкоза под маской ювенильного идиопатического артрита..... 97</p>	<p><i>Ivanis V.A., Iunikhina O.V., Popov A.F., Khomichuk T.F., Zacharova G.A., Kompanets G.G., Verkhoturova V.I., Pereverten L.Yu., Kushnareva T.V., Shchelkanov M.Yu.</i> Clinical and epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Primorsky Krai 76</p> <p><i>Danilov V.V., Vashchenko V.V., Danilov V.V., Radko D.A., Danilov V.V.</i> Alternative interval scale for assessing erectile function..... 82</p> <p><i>Sakhabetdinov B.A., Sakhabetdinova K.N., Ibragimova A.R., Shpaner V.I., Safiullina N.D.</i> Vaccine hesitancy: Decreased herd immunity, measles and pertussis outbreaks in 2023 86</p> <p><i>Kurbanova A.Yu., Vasilenko I.A., Egorov V.I.</i> Humoral and cellular factors of the mucosaal system of the respiratory tract in assessing the effectiveness of treatment of patients with chronic tonsillitis.....91</p> <p>Practice Observations</p> <p><i>Lapina V.A., Belan E.B., Chueva M.A.</i> The debut of acute lymphoblastic leukemia under the guise of juvenile idiopathic arthritis..... 97</p>
---	---

УДК 378.6:61:378.015.31:613.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-5-9



Результаты изучения алиментарных факторов риска здоровью обучающихся медицинского вуза

В.Б. Шуматов¹, Л.В. Транковская¹, И.Л. Иванова¹, А.А. Важенина¹, О.Ю. Ямилова¹,
Е.А. Царковскис¹, Э.Э. Кешабянц², Н.Н. Денисова², Е.А. Смирнова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Федеральное исследовательское учреждение питания и биотехнологии, Москва, Россия

Цель: оценка рисковенных факторов нарушения здоровья, ассоциированных с питанием, у студентов-медиков разных уровней образования. **Материалы и методы.** Одномоментное поперечное исследование выполнено на базе Тихоокеанского государственного медицинского университета с сентября по ноябрь 2024 года. Представлены результаты изучения состояния питания обучающихся в возрасте от 18 до 25 лет, полученные в ходе интервьюирования 300 человек, отобранных с соблюдением принципов формирования репрезентативных выборок. Специально разработанные анкеты-вопросники включали разделы, характеризующие социально-демографические показатели, образ жизни и режим питания студентов. Индивидуальный рацион питания изучали методом анализа частоты потребления пищи. **Результаты.** Установлены нарушения режима питания обучающихся. Четверть опрошенных имеет 3-разовое регулярное питание, остальные респонденты указывали на 1–2 основных приема пищи с одним и более перекусом. При изучении режима питания установлено, что 23,7% опрошенных не завтракают, 7,8% – не обедают, 5,6% – не ужинают. У более 75% студентов приемы пищи в домашних условиях приходятся на завтрак и ужин. Среди 75,7% респондентов последний прием пищи выпадает на период после 20.00 часов, около 20% – на период после 22.00 часов. Наиболее популярными группами продуктов среди студентов обоего пола являются хлебобулочные изделия и макароны. Среди напитков студенты предпочитают кофе и сладкие газированные напитки. Частота потребления основных источников животного белка студентами обоих полов составляет от 2 до 3 раз в неделю. Наблюдается дефицит потребления молока и молочных продуктов. На фоне недостаточного потребления отдельных групп продуктов питания среди студентов популярны продукты быстрого приготовления. **Заключение.** Установлено, что высокой степенью рисковенности отличаются факторы режима питания: снижение кратности приемов пищи, частое отсутствие основных приемов пищи, преимущественным образом завтраков, поздние ужины, увеличение временных интервалов между приемами пищи. Выявлено недостаточное потребление групп продуктов питания: цельнозерновые, овощи и фрукты, мясо и мясные продукты, рыба и морепродукты, молоко и молочные продукты, яйца. Наблюдается повышенное потребление переработанных мясопродуктов и продуктов быстрого приготовления.

Ключевые слова: студенты, режим питания, пищевое поведение, группы продуктов питания, алиментарные факторы риска, фастфуд

Поступила в редакцию: 15.11.2024. Получена после доработки: 22.11.2024. Принята к публикации: 26.11.2024

Для цитирования: Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Иванова И.Л., Важенина А.А., Ямилова О.Ю., Царковскис Е.А., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н., Смирнова Е.А. Результаты изучения алиментарных факторов риска здоровью обучающихся медицинского вуза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-5-9

Для корреспонденции: Важенина Антонина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент института профилактической медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5584-4900; e-mail: antonina2179@mail.ru

Results of the study on dietary risk factors affecting the health of medical students

V.B. Shumatov¹, L.V. Trankovskaya¹, I.L. Ivanova¹, A.A. Vazhenina¹, O.Yu. Yamilova¹, E.A. Tsarkovskis¹,
E.E. Keshabyants², N.N. Denisova², E.A. Smirnova²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Objective. To assess the health risk factors associated with nutrition among medical students at different educational levels. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted at the Pacific State Medical University from September to November 2024. The results presented are based on an assessment of the nutritional status of students aged 18 to 25 years, obtained through interviews with 300 individuals selected according to the principles of representative sampling. Specifically designed questionnaires included sections characterizing socio-demographic indicators, lifestyle, and dietary habits of the students. The individual dietary intake was analyzed using a frequency consumption method. **Results.** The paper identifies nutritional irregularities among students. A quarter of the respondents reported having three regular meals per day, while the remaining participants indicated having one to two main meals supplemented by one or more snacks. The study revealed that 23.7% of respondents skip breakfast, 7.8% skip lunch, and 5.6% skip dinner. More than 75% of students reported that their meals at home include primarily breakfast and dinner. Among the respondents, 75.7% had their last meal after 8:00 PM, with about 20% eating after 10:00 PM. The most popular food groups among male and female students are baked goods and pasta. In terms of beverages, students prefer coffee and sweet carbonated drinks. The frequency of animal protein intake among students of both genders ranges from 2 to 3 times per week. A certain deficiency in the consumption of milk and dairy products

is noted. Despite inadequate intake of certain food groups, fast food products are popular among students. **Conclusion.** Dietary factors pose a high level of risk, characterized by reduced meal frequency, frequent skipping of main meals, particularly breakfast, late dinners, and prolonged intervals between meals. Insufficient consumption of specific food groups was noted, including whole grains, vegetables and fruits, meat and meat products, fish and seafood, milk and dairy products, eggs. The study revealed an increased consumption of processed meat products and fast food.

Keywords: students, diet, eating behavior, food groups, dietary risk factors, fast food

Received 15 November 2024; Revised 22 November 2024; Accepted 26 November 2024

For citation: Shumatov V.B., Trankovskaya L.V., Ivanova I.L., Vazhenina A.A., Yamilova O.Yu., Tsarkovskis E.A., Keshabyants E.E., Denisova N.N., Smirnova E.A. The results of the study on alimentary health risk factors of medical university students. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-5-9

Corresponding author: Antonina A. Vazhenina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Institute of Preventive Medicine, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-5584-4900; phone: +7 (423) 265-02-60; e-mail: antonina2179@mail.ru

Актуальность вопросов качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов, правильного питания населения увеличиваются с каждым годом. Сбалансированное питание в количественном и качественном отношении создает условия для сохранения здоровья, гармоничного роста и развития организма, поддержания высокой умственной и физической работоспособности, функциональной активности органов и систем, снижает риск развития ряда заболеваний, этиологически обусловленных, в том числе и воздействием алиментарного фактора [1, 2].

Укрепление здоровья граждан для обеспечения увеличения ожидаемой продолжительности и повышения качества жизни населения составляет одно из приоритетных направлений государственной политики, что отражено в Указе Президента Российской Федерации от 07 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». В рамках его выполнения большое внимание уделено оптимизации питания различных групп населения. Ведущими специалистами в области питания, биотехнологии и безопасности пищи разработаны и предложены рекомендации для реализации Российского эпидемиологического мониторинга питания взрослого населения (далее – Мониторинг), нацеленного на оценку состояния питания взрослого населения в субъектах РФ с последующей разработкой научно обоснованных мер профилактики хронических неинфекционных заболеваний [3, 4].

Научно-практический интерес представляет изучение основных аспектов питания у молодежи, обучающейся в образовательных учреждениях разного уровня профессионального образования. Процесс обучения в высших учебных заведениях, особенно медицинской направленности, отличается многообразием форм и методов, высокой нагрузкой и внедрением современных технологий обучения [5, 6, 7].

Информационный и эмоциональный стресс, возникающий во время обучения, предъявляет определенные требования к здоровью студентов. Изменение режима работы и отдыха, а также питания, нарушение стереотипов сформированные в школьные годы, нехватка навыков управлением собственным временем способствуют увеличению

у студентов психоэмоционального напряжения. Это, в свою очередь, приводит к формированию неправильных схем пищевого поведения, обусловленных интенсификацией современного медицинского профессионального обучения [8, 9].

Среди большого числа профессий, задействованных в различных секторах экономики, способствующих укреплению и развитию государства, труд медицинских работников занимает особое социальное положение, поскольку относится к сфере деятельности, которая без непосредственного участия в процессе производства, создает при этом необходимые предпосылки для нормального и эффективного функционирования всех остальных сфер. Перечисленное особенно актуально для регионов Дальневосточного федерального округа [10, 11].

Цель исследования состояла в оценке рисковенных факторов нарушения здоровья, ассоциированных с питанием, у студентов-медиков разных уровней образования.

Материалы и методы

Настоящая работа является составной частью Российского эпидемиологического мониторинга питания взрослого населения на уровне Приморского края. Одномоментное поперечное исследование выполнено на базе Тихоокеанского государственного медицинского университета (ТГМУ) с сентября по ноябрь 2024 года в соответствии с методическими рекомендациями [3]. Проанализированы результаты изучения состояния питания 300 человек, отобранных с соблюдением принципов формирования репрезентативных выборок. Целевую группу участников составили студенты, обучающиеся на младших курсах в возрасте от 18 до 25 лет, давших информированное согласие добровольца на участие. Специально разработанные анкеты-вопросники включали разделы, характеризующие социально-демографические параметры, образ жизни и режим питания обучающихся [3]. Индивидуальный рацион питания изучали методом анализа частоты потребления пищи.

Статистическая обработка материалов осуществлена с применением непараметрических методов исследования, программного обеспечения Statistica 13.0 и Excel (Microsoft Office, 2016).

Результаты исследования

В результате интервьюирования обучающихся было выявлено, что одной из острых проблем является нарушение режима питания. Лишь четверть опрошенных имеет 3-разовое регулярное питание. Большинство респондентов указывало на 1–2 основных приема пищи с одним и более перекусов (1–4 раза), в том числе один перекус перед сном (табл. 1, 2).

При изучении режима питания установлено, что 23,7% опрошенных не завтракают, 7,8% – не обедают, 5,6% – не ужинают. У более 75% студентов приемы пищи в домашних условиях приходятся на завтрак и ужин. Студенты-медики обедают вне стен дома, что объяснимо их задействованностью в образовательном процессе, учебным расписанием предусмотрен 40-минутный перерыв на отдых и питание (с 11.30 до 12.10). Наибольшее число участников пользуются услугами предприятий общественного питания и розничной торговли, имеющих широкий ассортиментный перечень продуктов быстрого приготовления, а также реализующих пищевую продукцию в виде готовых вторых блюд (табл. 1, 2).

Анализ времени приема пищи среди респондентов показал, что 75,7% в последний раз принимали пищу после 20.00 часов, а 20% – после 22.00 часов.

Полученные результаты продемонстрировали, что наиболее популярными группами продуктов среди студентов обоего пола являются хлебобулочные изделия и макароны (табл. 1, 2).

При этом студентки в большинстве случаев отдают предпочтение изделиям из муки грубого помола, цельнозерновому и ржано-пшеничному хлебу, а студенты останавливают свой выбор на батоне пшеничном и хлебе из муки высшего сорта (табл. 2).

Большинство респондентов с кратностью 2–3 раза в день употребляют в пищу овсяную, рисовую

и гречневую каши (приготовленные на воде, с добавлением соли и масла сливочного), которые позиционируют как гарнир, потребляемый с сосисками, сардельками, колбасами, мясными котлетами, жареной курицей. Такие приемы студенты описывают как основные, которые включают, преимущественным образом, второе блюдо, различные закуски (как правило, салаты из свежих либо консервированных овощей, заправленных майонезом или маслом растительным) и третье блюдо, в качестве которого выступают напитки. Среди напитков студенты предпочитают кофе и сладкие газированные напитки, в меньшей степени чай, компоты, морсы, соки. В то же время многие студентки отдают предпочтение зеленому чаю (табл. 1, 2).

В качестве перекусов участники чаще всего указывают на сэндвичи, бургеры, сосиски в тесте, хот-доги, шаурму, фрукты поштучно (яблоки, груши, бананы).

При анализе употребления в пищу источников животного белка отмечено, что 6,0% девушек совсем не едят мясо, рыбу, яйца и не употребляют молоко и молочные продукты (табл. 2). Частота потребления основных источников животного белка студентами обоих полов составляет от 2 до 6 раз в неделю (табл. 1, 2).

На фоне недостаточного потребления отдельных групп продуктов питания среди студентов-медиков популярны продукты быстрого приготовления, такие как сублимированная лапша и картофельное пюре (от 47,4 до 89,6%).

Обсуждение полученных данных

В результате изучения алиментарных факторов риска здоровью у обучающихся ТГМУ выявлено, что высокой степенью рискогенности отличаются следующие факторы режима питания: снижение кратности приемов пищи, частое отсутствие основных приемов

Таблица 1

Частота потребления отдельных групп продуктов и блюд лицами мужского пола, обучающимися в ТГМУ (%)

Группы продуктов	Не употреблял	2–3 раза в неделю	4–6 раз в неделю	1–2 раза в день	3–4 раза в день	5 и более раз в день
Хлебобулочные изделия	1,4	56,1	70,3	84,1	10,9	1,6
Каша и макароны	0,5	40,6	31,2	18,7	3,1	0
Овощи	0	12,1	80,3	31,2	3,1	0
Фрукты	0	16,4	34,5	8,7	1,5	0
Кондитерские изделия	0	20,2	58,7	47,3	25,6	0,4
Масла, жиры (видимые столовые жиры в салатах, бутербродах, заправках каш)	0	0,9	50,8	60,2	2,1	0,3
Мясо и мясные продукты	0	60,1	30,2	9,3	0,3	0
Рыба и морепродукты	0	27,4	5,6	0,8	0	0
Молоко и молочные продукты	0	80,5	40,8	23,4	1,1	0,5
Яйца	0	56,8	30,3	10,5	0	0
Напитки	0	56,8	95,4	87,9	67,3	8,9
Продукты быстрого приготовления	0	67,8	89,6	47,4	5,6	0

Таблица 2

Частота потребления отдельных групп продуктов и блюд лицами женского пола, обучающимися в ТГМУ (%)

Группы продуктов	Не употреблял	2–3 раза в неделю	4–6 раз в неделю	1–2 раза в день	3–4 раза в день	5 и более раз в день
Хлебобулочные изделия	0,5	67,8	48,1	35,6	0	0
Каша и макароны	0	57,3	26,2	7,9	0	0
Овощи	0	87,9	41,3	67,5	5,7	0,4
Фрукты	0,3	58,9	46,7	14,3	0,4	0,2
Кондитерские изделия	4,8					
Масла, жиры (видимые столовые жиры в салатах, бутербродах, заправках каш)	0,7	57,9	45,3	17,3	0,4	0
Мясо и мясные продукты	2,3	11,3	40,7	23,6	0	0
Рыба и морепродукты	1,2	37,6	6,6	1,2	0	0
Молоко и молочные продукты	1,33	73,5	60,8	23,4	1,1	0,5
Яйца	1,2	37,8	17,9	5,6	0	0
Напитки	0	45,5	98,2	86,7	34,5	2,3
Продукты быстрого приготовления	10,9	5,9	1,3	0,9	0	0

пищи, преимущественным образом завтраков, поздние ужины, увеличение временных интервалов между приемами пищи – более 5 часов.

Зачастую пища принимается на ходу, в виде перекусов, в несоответствующих для этого условиях.

При оценке частоты потребления пищи обращает внимание недостаточное потребление следующих групп продуктов питания: овощи и фрукты, мясо и мясные продукты, рыба и морепродукты, молоко и молочные продукты. Наряду с перечисленным наблюдается повышенное потребление переработанных мясопродуктов (сосисок, сарделек, колбас), а также продуктов быстрого приготовления и фастфуда.

Недостаток в рационе питания белков животного происхождения является фактором риска развития эндокринных нарушений. Студентки чаще не употребляют в пищу животный белок, что может привести в дальнейшем к нарушению репродуктивной функции [1, 3, 8].

Среди напитков респонденты предпочитают кофе и сладкие газированные напитки, в меньшей степени чай, компоты, морсы, соки.

Выявленные особенности подтверждают ряд ранее проведенных исследований по проблеме питания студентов образовательных учреждений в других регионах России [5, 6, 12].

Сложившаяся структура рациона, по мнению авторов, отражает его несбалансированность, что является основанием для неблагоприятного прогноза, заключающегося в возрастании степени риска развития у обучающихся медицинского вуза, спектра нарушений и заболеваний, связанных с алиментарным фактором.

Выводы

1. Установлено, что режим питания студентов-медиков не соответствует требованиям рационального

питания, характеризуется значительной вариабельностью по кратности и времени приемов пищи.

2. Определено, что питание обучающихся отличается углеводной направленностью рационов за счет избыточного потребления хлебобулочных изделий, макарон, а также продуктов быстрого приготовления и недостаточным потреблением животного белка.

3. Анализ частоты потребления отдельных групп продуктов питания позволяет сделать вывод об их несбалансированной структуре потребления, что способствует дисбалансу рационов по химическому составу.

4. Результаты проведенного исследования дают основание предполагать, что нарушение режима питания, кратности приемов пищи, структуры фактического питания не обеспечивают обучающихся достаточным количеством макро- и микронутриентов, что увеличивает риски возникновения алиментарно-зависимой патологии.

5. Полученные результаты послужат основанием для проведения углубленного изучения структуры питания и пищевого статуса студентов, с целью разработки практических рекомендаций по оптимизации питания обучающихся учреждений высшего образования.

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

Источники финансирования: научное исследование выполнено в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ШВБ, ТЛВ, ЯОЮ, ВАА, ИИЛ, ЦЕА, КЭЭ, ДНН, СЕА

Сбор и обработка материала – ОЮЯ, ЦЕА, ВАА, ИИЛ

Статистическая обработка – ОЮЯ, ЦЕА, ВАА, ИИЛ

Написание текста – ВАА, ИИЛ, ОЮЯ

Редактирование – ТЛВ, ШВБ

Литература / References

1. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России. *Вопросы питания*. 2024;1(551):6–21. [Tutelyan VA, Nikityuk DB. Key challenges in the dietary intake structure and cutting edge technologies for optimizing nutrition to protect the health of the Russian population. *Voprosy Pitaniia*. 2024;1(551):6–21 (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21
2. Иванова И.Л., Важенина А.А., Транковская Л.В. Региональные факторы риска распространения поражений поджелудочной железы. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;12(333):4–9. [Ivanova IL, Vazhenina AA, Trankovskaya LV. Regional risk factors of pancreatic disorders. *Public Health and Life Environment*. 2020;12(333):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-4-9
3. Российский эпидемиологический мониторинг питания взрослого населения. Пилотное исследование: организация и проведение. 2024: *Методические рекомендации*. М., 2024. 79 с. [Russian epidemiological monitoring of nutrition of the adult population. Pilot study: organization and conduct. 2024: *Methodological Guidelines*. Moscow, 2024, 79 p. (In Russ.)].
4. Указ президента РФ от 26 июня 2020 № 427 «О мерах по социально-экономическому развитию Дальнего Востока». [On measures for the socio-economic development of the Far East: Decree of the President of the Russian Federation from June 26, 2020, No. 427 (In Russ.)].
5. Мельниченко П.И., Ермакова Н.А., Мишина С.А., Фролова В.А., Сорокова А. Особенности питания студентов медицинского вуза. *Сеченовский вестник*. 2015; 4(22):45–8. [Melnichenko PI, Ermakova NA, Mishina SA, Frolova VA, Sorokova A. Feeding habits of medical students. *Sechenov Medical Journal*. 2015; 4(22):45–8 (In Russ.)].
6. Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(5):68–80. [Kruglikova EV, Chanchaeva EA, Aizman RI. The structure of nutrition of Russian students as a risk factor for the development of nutritional diseases. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(5):68–80 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.7
7. Иванова И.Л., Важенина А.А., Ямилова О.Ю. Опыт изучения некоторых аспектов образа жизни подростков при реализации научно-образовательных проектов в условиях Дальневосточного федерального округа. *Санитарный врач*. 2023;7:448–59. [Ivanova IL, Vazhenina AA, Yamilova OYu. Experience in studying some aspects of adolescents' lifestyle during the implementation of scientific and educational projects in the Far Eastern federal district. *Sanitary Doctor*. 2023;7:448–59 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-08-2307-04
8. Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Характер питания и пищевые привычки в молодежной среде. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):37–40. [Gaus OV, Livzan MA, Turchaninov DV, Popello DV. Nutrition specific and eating habits among young people. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2021;24(4):37–40 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20212404137
9. Ямилова О.Ю., Ковальчук В.К., Саенко А.Г. Гигиеническая оценка фактического питания подросткового населения города Уссурийск. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2020;79:81–7. [Yamilova OYu, Kovalchuk VK, Saenko AG. Hygienic assessment of the actual nutrition of the adolescent population in Ussuriysk. *Nauchno-meditsinskij Vestnik Central'nogo Chernozem'ja*. 2020;79:81–7 (In Russ.)].
10. Распоряжение Правительства РФ от 24 сентября 2020 № 2464-р «Об утверждении Национальной программы социально-экономического развития Дальнего Востока на период до 2024 года и на перспективу до 2035 года». [On approval of the National Program for the socio-Economic development of the Far East for the period up to 2024 and for the future up to 2035: *Decree of the Government of the Russian Federation from September 24, 2020, No. 2464-r* (In Russ.)].
11. Важенина А.А., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б. Состояние здоровья работников испытательного лабораторного центра. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;2(80):85–9. [Vazhenina AA, Trankovskaya LV, Anishchenko EB. Health condition of employees of the test laboratory center. *Pacific Medical Journal*. 2020;2(80):85–9 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-2-85-89
12. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Тармаева И.Ю. Формирование общероссийской системы образования в области здорового питания населения. *Гигиена и санитария*. 2024;1(551):6–21. [Tutelyan VA, Nikityuk DB, Tarmaeva IYu. Formation of the all-russian education system in the field of healthy food of the population. *Hygiene and Sanitation*. 2023;102(10):1012–1018 (In Russ.)]. doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1012-1018

УДК 613.648.4 + 614.876

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-10-14



Современные представления об условиях труда медицинских работников хирургического профиля, связанных с воздействием искусственного ионизирующего излучения

Е.В. Антонова, Л.В. Кириченко

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

Работа в операционных связана с воздействием многих вредных производственных факторов. Наиболее опасным из них является ионизирующее излучение. В настоящее время разработаны представления об уровнях облучения и ограничивающих дозах, при которых медицинские работники могут трудиться продолжительное время без риска для здоровья. Для контроля условий труда используются различные методы регистрации и оценки ионизирующего излучения для оценки индивидуальных доз медицинского персонала. В обзоре приведены данные исследований радиационной безопасности медицинского персонала рентгенохирургических операционных. Предложен комплекс профилактических мер, направленных на снижение воздействия искусственного ионизирующего излучения на медицинских работников хирургического профиля.

Ключевые слова: искусственное ионизирующее излучение, медицинский персонал, рентгенохирургические операционные

Поступила в редакцию: 28.07.2024. Получена после доработки: 05.10.2024. Принята к публикации: 18.10.2024

Для цитирования: Антонова Е.В., Кириченко Л.В. Современные представления об условиях труда медицинских работников хирургического профиля, связанных с воздействием искусственного ионизирующего излучения. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;4:10–14. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-10-14

Для корреспонденции: Антонова Евгения Васильевна – аспирант кафедры гигиены медико-профилактического факультета Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 28); ORCID: 0009-0001-9433-6108; тел.: 8 (902) 83-79-530; e-mail: evgeniya128@mail.ru

Modern perspectives on the working conditions of surgical specialists exposed to artificial ionizing radiation

E.V. Antonova, L.V. Kirichenko

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

Work in operating rooms is associated with exposure to numerous occupational hazards. Among these, ionizing radiation poses the greatest risk. Currently, established guidelines outline the levels of radiation exposure and limiting doses that allow healthcare workers to operate for extended periods without jeopardizing their health. Various methods for monitoring and assessing ionizing radiation are employed to evaluate the individual doses received by medical workers. The present paper reviews findings on radiation safety for healthcare professionals working in radiological operating rooms and introduces a comprehensive set of preventive measures for reducing the exposure of surgical specialists to artificial ionizing radiation.

Keywords: artificial ionizing radiation, healthcare professionals, radiological operating rooms

Received 28 July 2024; Revised 5 October 2024; Accepted 18 October 2024

For citation: Antonova E.V., Kirichenko L.V. Current insights into the working conditions of the surgical healthcare professionals associated with an exposure to artificial ionizing radiation. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:10–14. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-10-14

Corresponding author: Evgeniya V. Antonova, postgraduate student of the Department of Hygiene of the Medical and Preventive Faculty of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (28 Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia); ORCID: 0009-0001-9433-6108; phone: 8 (902) 83-79-530; e-mail: evgeniya128@mail.ru

В Российской Федерации применяются специальные законодательные акты, нормирующие работу в условиях воздействия искусственного ионизирующего излучения. Разработаны уровни облучения и ограничивающие дозы, при которых медицинские работники могут трудиться продолжительное время без риска для здоровья. Для контроля условий труда используются различные методы регистрации и оценки ионизирующего излучения на рабочем месте. Разработаны

и используются методики оценки индивидуальных доз медицинского персонала. Но, несмотря на принятые меры, уровни излучения на рабочих местах и дозы ионизирующего излучения, получаемые отдельными медицинскими работниками, остаются на высоком уровне, особенно это актуально в рентгенохирургии [1, 2]. Работа в операционных связана с воздействием многих вредных производственных факторов [3, 4]. Наиболее опасным из них является ионизирующее

излучение, поэтому радиационная защита персонала кабинетов является одним из главных условий техники безопасности и охраны здоровья трудящихся [5].

В настоящем обзоре проведен анализ публикаций, посвященных исследованиям условий труда медицинского персонала хирургического профиля в условиях воздействия искусственного ионизирующего излучения.

Ионизирующее излучение ведет к ионизации макромолекул клеточных мембран, цитоплазматических белковых комплексов и нуклеиновых кислот. При высоких разовых и суммарных дозах наступают необратимые изменения в отдельных органах и в организме в целом [6]. Вероятность возникновения стохастических беспороговых эффектов прямо пропорциональна дозе, причем тяжесть их проявления не зависит от полученной дозы. Латентный период возникновения этих эффектов у персонала варьируется от 2 до 50 лет и более [7].

По данным статистики, среди профессиональных болезней медицинских работников лидирующее место занимают заболевания, полученные при работе в условиях неблагоприятного воздействия физических факторов (до 45,32%). Среди вредных производственных факторов физической природы одно из лидирующих мест занимают ионизирующие и неионизирующее излучения. К неионизирующим относятся неблагоприятные метеоусловия, вибрация, шум, различные виды излучений. Но гораздо более серьезный и глобальный вред здоровью медицинских работников наносят различные виды ионизирующего излучения, которые могут вызывать местные лучевые поражения, новообразования, лучевую болезнь, катаракту, опухоли кожи, лейкозы [5, 8, 9]. Несмотря на постоянное усовершенствование средств индивидуальной защиты хирургов и появление низкодозового оборудования, операции становятся все более трудоемкими и продолжительными, что, в свою очередь, повышает риски возникновения профессиональных заболеваний. Оценка радиационного ущерба, рассчитанная на основе показателя смертности, не является информативной характеристикой влияния внешних факторов на популяционное здоровье. Эти данные не отражают полную картину и при сравнительном анализе рисков различной природы в долгосрочной перспективе [10–13].

Расчет дозы облучения, которую получает персонал рентгенохирургических операционных, показывает следующие результаты. При проведении операции продолжительностью 36,2 минуты время рентгеноскопии составляет 6,8 минуты, а средняя доза облучения на тело позвоночника составляла 1,46 мЗв для пальца (эквивалент дозы 70 мкм), 0,24 мЗв для хрусталика глаза (эквивалент дозы 3 мм), 0,11 мЗв для шеи (эквивалент дозы 10 мм) и 0,03 мЗв для грудной клетки (эквивалент дозы 10 мм) под защитным костюмом. Расчетная кумулятивная доза облучения: 50,37 мЗв – для пальцев, 8,27 мЗв – для хрусталика, 3,91 мЗв – для шеи и 1,15 мЗв – для грудной клетки [2, 14].

Бурное развитие рентгенохирургических методов привело к тому, что существующие нормативные документы быстро утрачивают свою актуальность. Правильное и регулярное использование средств индивидуальной защиты способствует снижению дозовой нагрузки на хирургический персонал, но в настоящее время в отечественных нормативных документах не учтены новые зарубежные разработки, более маневренные и удобные, обеспечивающие большую степень защиты при выполнении медицинских манипуляций [15].

Значительное влияние на показания индивидуального дозиметра медицинского персонала оказывает правильность его использования. Дозы ионизирующего облучения, которые получает персонал, могут отличаться в зависимости от расположения дозиметров на теле. На измерение дозы влияет также положение дозиметра под/за средством индивидуальной защиты или поверх него. Важно строго соблюдать фактическое расположение персональных дозиметров на теле, особенно при использовании средств индивидуальной защиты. По некоторым сведениям, персонал не всегда соблюдает правила использования индивидуального дозиметра [16]. Вместе с тем наблюдается высокое соответствие (от 89,1 до 99,0%) ношения дозиметров на груди независимо от возраста, пола и трудовой специфики работников, однако размещение дозиметров либо под, либо поверх защитных фартуков чаще всего непоследовательно. В целом 40,1% персонала носили дозиметры под фартуком, в то время как остальные носили дозиметры поверх фартука. Это несоответствие указывает на то, что дозы облучения, возможно, измеряются по-разному при одних и тех же условиях воздействия исключительно из-за различий в размещении дозиметров [16]. В отношении медицинского персонала данные исследования не проводились.

В Российской Федерации основными нормативными документами для обеспечения радиационной безопасности и учета индивидуальных доз, полученных медицинским персоналом в ходе выполнения должностных обязанностей, являются: СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)», ОСПОРБ-99/2010 и МУ 2.6.1.3015-12 «Организация и проведение индивидуального дозиметрического контроля. Персонал медицинских организаций».

В статье Б.Я. Наркевича [17] дана подробная оценка состояния нормативно правовых актов в области обеспечения радиационной безопасности в настоящий момент. Автор отмечает, что в условиях «регуляторной гильотины» данный правовой раздел нуждается в пересмотре, который даст возможность увеличить уровень радиационной безопасности как для медицинского персонала, так и для пациентов. Данная мера позволит гармонизировать законодательную базу РФ с учетом накопленного международного уровня и обеспечит более корректную оценку вредных условий труда медицинских работников при воздействии

искусственного ионизирующего излучения и последующее назначение для них льготных пенсий.

О необходимости пересмотра нормативных правовых актов в области обеспечения радиационной безопасности говорят и другие авторы [18, 19]. Они указывают на существенные недостатки действующей методики радиационного контроля в рентгеновских кабинетах и, как следствие, недостоверность проведенных с ее помощью измерений и неправильная трактовка результатов, что в последующем влияет на адекватность оценки условий труда медицинского персонала.

В НРБ-99 обозначен один из основных принципов независимой оценки доз природного и искусственного ионизирующего излучения. Искусственное ионизирующее излучение в документе подразделяется на медицинское, аварийное и контролируемое техногенное облучения. С.Ю. Бажин и Г.Н. Кайдановский [20] отмечают, что в практической деятельности невозможно разделить дозу, зафиксированную индивидуальным дозиметром и соблюсти данный принципиальный подход.

Таким образом, в настоящий момент в РФ нет единого подхода, алгоритма и правил, как разделить индивидуальную дозу на полученную в ходе выполнения профессиональной деятельности и накопленный естественный фон, особенно это актуально в отношении малых значений доз.

В последнее десятилетие за рубежом активно рассматриваются нормативы доз, полученных при индивидуальной дозиметрии, изменяются подходы к оценке радиационных рисков, и связано это с ростом использования радиации, особенно в медицинской деятельности. Например, в Японии в 2023 году был пересмотрен предел эквивалентной дозы для хрусталика глаза. Новое значение годового дозового предела для эквивалентной дозы в хрусталиках глаз – 20 мЗв, усредненное за 5 последовательных лет (100 мЗв за 5 лет), но не более 50 мЗв за любой отдельный год. Современные методы исследования позволяют более детально изучить биологические реакции, которые вызывает ионизирующее излучение в организме человека. Это обстоятельство дает повод для пересмотра существующих нормативов и методов оценки условий труда, в том числе медицинских работников [21–24].

Можно полагать, что в РФ также будет пересмотрен дозовый предел. Проведенные исследования показали, что дополнительный дозиметр будет необходим, если полученное значение эквивалентной дозы облучения хрусталика глаза станет близко к новому значению предела дозы 20 мЗв. Это необходимо при годовом значении, полученном дозиметром над защитным фартуком более 10 мЗв [25].

В 2022–23 годах в РФ с учетом технической оснащенности лечебно-профилактических организации были разработаны и введены в действие методические указания МУК 2.6.1.3829-22 «Проведение

радиационного контроля при медицинском использовании рентгеновского излучения», обеспечивающие единые подходы к проведению радиационного мониторинга. В МУК 2.6.1.3805-22 «Проведение радиационного контроля при использовании медицинских ускорителей электронов», определен единый порядок проведения радиационного контроля при использовании радиационных медицинских установок с ускорителями электронов. Были пересмотрены МР 2.6.1.0283-22 Изменения № 1 в МР 2.6.1.0055-11 «Критерии и требования по обеспечению процедуры перехода населенных пунктов от условий радиационной аварии к условиям нормальной жизнедеятельности населения»; МР 2.6.1.0285-22 «Кризисная риск-коммуникация на разных этапах радиационных аварий и происшествий»; МР 2.6.1.0295-22 «Оценка радиационного риска при ингаляционном и пероральном поступлении радионуклидов в организм», а также МУ 2.6.1.3806-22 «Прогноз доз облучения населения радионуклидами цезия-137 при их попадании в окружающую среду». Впервые подготовлены с учетом международных рекомендаций и внедрены МУ 2.6.1.3747-22 «Контроль индивидуальных эквивалентных доз внешнего облучения хрусталиков глаз персонала» [26]. Однако новые МУК, МР и МУ носят лишь рекомендательный характер.

Для обеспечения радиационной безопасности медицинского персонала необходимо чтобы все используемое оборудование было зарегистрировано в Государственном реестре изделий медицинского назначения и имело сертификат соответствия международным требованиям безопасности [27].

Отметим, что снижение уровней профессионального облучения можно добиться за счет повышения уровня профессиональной компетентности медицинского персонала [28]. В настоящее время при обучении медицинского персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения, не уделяется должное внимание вопросам радиационной безопасности как пациентов, так и самого персонала. Медицинский персонал не имеет представления, в каких условиях работает, не знает основных радиобиологических и дозиметрических понятий, не может квалифицированно донести до пациентов необходимость и обоснованность проведения защиты от искусственного излучения. Руководство клинических учреждений к вопросам обучения сотрудников основам радиационной безопасности подходит зачастую формально.

Не менее важным фактором, обеспечивающим снижение профессионального облучения любого персонала, являются средства индивидуальной защиты (СИЗ). В настоящее время ведется активная работа, направленная на усовершенствование и разработку новых государственных стандартов для СИЗ, применяемых на объектах использования атомной энергии. Использование некачественных или с истекшим сроком годности СИЗ может вызвать риск возникновения профессиональных заболеваний у персонала [29, 30].

Заключение

Уменьшение дозы облучения медицинского персонала является одним из главных направлений профилактической работы в области радиационной безопасности. Для достижения этой цели необходима большая разносторонняя работа по техническому переоснащению медицинских учреждений современным оборудованием, нормированию объема проводимых операционных и диагностических процедур для каждого конкретного специалиста в зависимости от вида оборудования и времени медицинской манипуляции. Важное значение в разработке новых профилактических рекомендаций имеют разработка эргономичной аппаратуры как источника ионизирующего излучения, оптимальная планировка операционных и диагностических помещений, разработка и внедрение современных средств индивидуальной защиты, усовершенствование нормативных правовых актов с учетом новой современной технической оснащенности. Необходимо повышение профессионализма медицинского персонала отделений, работающих с ионизирующим излучением, так как для качественной и быстрой работы необходимы хорошее знание используемой аппаратуры, правильный выбор режимов исследований, точное соблюдение рекомендаций размещения пациента и методологии его защиты. Для разработки и реализации всего комплекса работ, направленных на снижение воздействия искусственного ионизирующего излучения на медицинских работников хирургического профиля, данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

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

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

Литература / References

1. Бурханова М.Н., Раушанова А.М. Организация индивидуального дозиметрического контроля в медицинских учреждениях. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018;2:334–8. [Burkhanova MN, Raushanova A.M. Organization of individual dosimetry control in medical institutions. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;2:334–8 (In Russ.)].
2. Наркевич Б.Я., Рыжов С.А., Ратнер Т.Г., Моисеев А.Н. Профессиональные аббревиатуры по медицинской радиологии, медицинской физике и радиационной безопасности в медицине. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;3(74):74–87. [Narkevich BYa, Ryzhov SA, Ratner TG, Moiseev AN. Professional Abbreviations in Medical Radiology, Medical Physics and Radiation Safety. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(3):74–87 (In Russ.)]. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-74-87
3. Дейнего В.Н., Капцов В.А. Гигиена труда врачей-хирургов. Современные проблемы (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014;1(50):26–9. [Deynego VN, Kaptsov VA Occupational health of surgeons. Modern problems (scientific review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2014;1(50):26–9 (In Russ.)].
4. Кириллов В.Ф. *Гигиена труда врачей хирургического профиля*. Москва. Медицина, 1982; 160. [Kirillov VF. Occupational hygiene of surgical doctors. Moscow: Medicine. 1982; 160 (In Russ.)].
5. Косарев В.В., Бабанов С.А., *Профессиональные заболевания медицинских работников*. Издание четвертое, переработанное и дополненное. Самара: ООО «Офорт», 2014; 201. [Kosarev VV, Babanov SA. Occupational diseases of medical workers. The fourth edition, revised and expanded. Samara: ООО Ofort, 2014; 201 (In Russ.)].
6. *Радиация. Дозы, эффекты, риск*: Перевод с англ. / Москва: Мир, 1988; 79. [Radiation. Doses, effects, risk: Translated from English / Moscow: Mir, 1988; 79 (In Russ.)].
7. Проскурякова Н.Л., Симаков А.В., Абрамов Ю.В. Гигиенические аспекты специальной оценки условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022;67(4):19–23. [Proskuryakova NL, Simakov AV, Abramov YuV. Hygienic Aspects of Special Assessment of Working Conditions with Ionizing Radiation Sources. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(4):19–23 (In Russ.)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-19-23
8. Балонов М.И., Голиков В.Ю., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Звонова И.А., Кальницкий С.А., Сарычева С.С., Шацкий И.Г., Научные основы радиационной защиты в современной медицине том 1. *Лучевая диагностика, Под редакцией профессора М.И. Балонova*. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, 2019; 320. [Balonov MI, Golikov VYu, Vodovatov AV, Chipiga LA, Zvonova IA, Kalnitsky SA, Sarycheva SS, Shatsky IG. *Scientific foundations of radiation protection in modern medicine Vol. 1. Radiation diagnostics*, Edited by Professor M.I. Balonov. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Radiation Hygiene named after Professor P.V. Ramzaev, 2019; 320 (In Russ.)].
9. Горблянский Ю.Ю. Актуальные вопросы профессиональной заболеваемости медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2003; 1:8–12. [Gorblyansky YuYu. Actual issues of occupational morbidity of medical workers. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2003; 1:8–12 (In Russ.)].
10. Монахов М.С., Жилияков Е.В., Монахова З.Н., Шаповалов П.Я. Концепция методологии управления профессиональными рисками врачей-хирургов. *Медицинские науки*. 2013; 5:344–9. [Monahov MS, Zhilyakov EV, Monahova ZN, Shapovalov PY. The concept of risk management methodologies professional surgeons. *Medicinskie Nauki*. 2013;5:344–9 (In Russ.)].
11. Репин Л.В. Оценка радиационного ущерба для здоровья: о возможности использования эффективной дозы для расчета числа потерянных лет здоровой жизни. *Радиационная гигиена*. 2023;16(1):52–65. [Repin LV. Radiation detriment estimation: on the possibility of effective dose usage to assess the number of years of the healthy life lost. *Radiation Hygiene*. 2023;16(1):52–65 (In Russ.)]. doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-52-65
12. Репин Л.В., Ахматдинов Р.Р., Библин А.М. Концепция радиационного ущерба для здоровья: история создания и возможные пути развития методологии. *Сборник трудов конференции радиационная гигиена: итоги и перспективы*, 2022; 78–80. [Repin LV, Akhmatdinov RR, Biblin AM. The concept of radiation damage to health: the history of creation and possible ways of developing the methodology. *Proceedings of the conference Radiation Hygiene: results and prospects*, 2022;78–80 (In Russ.)]. doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-4-22-31
13. Салдан И.П., Нагорняк А.С., Баландович Б.А., Поцелуев Н.Ю., Красиков А.А., Тулин Н.Ю., Кудрявский С.И. Гигиенические аспекты безопасности медицинского труда и проблема оценки профессионального риска. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1):49–54. [Saldan IP, Nagornyak AS, Balandovich BA, Potseluev NYu, Krasikov AA, Tulin NYu, Kudryavskii SI.

- Hygienic aspects of the medical worker's safety and the problem of the evaluating professional risk. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(1):49–54 (In Russ.]. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-49-54
14. Ono K, Kumasawa T, Shimatani K, Kanou M, Yamaguchi I, Kunugita N. Radiation Dose Distribution of a Surgeon and Medical Staff during Orthopedic Balloon Kyphoplasty in Japan. *Journal of Radiation Protection and Research*. 2022; 47(2):86–92. doi: 10.14407/jrpr.2021.00304
15. Сарычева С.С. Особенности применения средств радиационной защиты для персонала рентгенохирургических операционных. *Радиационная гигиена*. 2021;14(4):76–82. [Sarycheva SS. Features of radiation protection equipment for the staff of X-ray operating rooms. *Radiation Hygiene*. 2021; 14(4):76–82 (In Russ.]. doi: 10.21514/1998-426X-2021-14-4-76-84
16. Eunbi Noh, Dalnim Lee, Sunhoo Park, Songwon Seo. Personal Dosimeters Worn by Radiation Workers in Korea: Actual Condition and Consideration of Their Proper Application for Radiation Protection. *Journal of Radiation Protection and Research* 2023;48(3):162–6. doi: 10.14407/jrpr.2023.00052
17. Наркевич Б.Я. Радиационная безопасность в ядерной медицине: сообщение II. Нормативная документация. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021;66(6):18–25. [Narkevich BYa. Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report II. Normative Documents. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(6):18–25 (In Russ.]. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-18-25
18. Голиков В.Ю., Водоватов А.В. Критический анализ и предложения по совершенствованию существующей системы радиационного контроля в рентгеновских кабинетах. *Радиационная гигиена*. 2021;14(2):39–47. [Golikov VYu, Vodovатов AV. Critical analysis and suggestions to improve the existing system of radiation control in X-ray rooms. *Radiation Hygiene*. 2021;14(2):39–47 (In Russ.]. doi: 10.21514/1998-426X-2021-14-2-39-47
19. Федорец А.Г. О совершенствовании методики оценки условий труда по фактору ионизирующего излучения. *АНРИ*. 2015; 1:52–61. [Fedorets AG. On improving the methodology for assessing the working conditions for ionizing radiation. *ANRI*. 2015; 1:52–61 (In Russ.].
20. Бажин С.Ю., Кайдановский Г.Н. Учет вклада природного фона при контроле индивидуальных доз персонала. *Радиационная гигиена*. 2021; 14(4):122–8. [Bazhin S.Yu., Kaidanovsky G.N. Consideration of the contribution of the natural background component during individual control of radiation doses to personnel. *Radiation Hygiene*. 2021; 14(4):122–8 (In Russ.]. doi: 10.21514/1998-426X-2024-14-4-122-128
21. Sakai K, Yamada Y, Yoshida K, Yoshinaga S, Sato K, Ogata H, Iwasaki T, Kudo S, Asada Y, Kawaguchi I, Haeno H, Sasaki M. Conclusions and Suggestions on Low-Dose and Low-Dose Rate Radiation Risk Estimation Methodology. *J. Radiat. Prot. Res*. 2021;46(1):14–23. doi: 10.14407/jrpr.2020.00262
22. Кудряшев В.А., Ким Д.С., Нуртазин Е.Р. О стандартах индивидуальной дозиметрии внешнего радиоактивного облучения. *Мир измерений*. 2016; 4:20–3. [Kudryashev VA, Kim DS, Nurtazin ER. On the standards of individual dosimetry of external radiation exposure. *Mir Izmerenij*. 2016; 4:20–3 (In Russ.].
23. Yokoyama S, Tsujimura N, Hashimoto M, Yoshitomi H, Kato M, Kurosawa T, Tatsuzaki H, Sekiguchi H, Koguchi Y, Ono K, Akiyoshi M, Kunugita N, Natsuhori M, Natsume Y, Nabatame K, Kawashima T, Takagi S, Ohno K, Iwai S. The Japan health physics society guideline on dose monitoring for the lens of the eye. *J. Radiat. Prot. Res*. 2022;47(1):1–7. doi: 10.14407/jrpr.2021.00276
24. Paquet F. Internal Dosimetry: State of the Art and Research Needed. *J. Radiat. Prot. Res*. 2022; 47(4):181–94. doi: 10.14407/jrpr.2021.00297
25. Шлеенкова Е.Н., Голиков В.Ю., Кайдановский Г.Н., Бажин С.Ю., Ильин В.А. Результаты контроля доз облучения хрусталиков глаз у медицинского персонала г. Санкт-Петербурга. *Радиационная гигиена*. 2019;12(4):29–36. [Shleenkova EN, Golikov VYu, Kaidanovsky GN, Bazhin SYu, Ilyin VA. Results of eye lens doses control of medical personnel in St. Petersburg. *Radiation Hygiene*. 2019;12(4):29–36 (In Russ.]. doi: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-29-36
26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023; 368. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023; 368 (In Russ.].
27. Блинов Н.Н., Козловский Э.Б. Система отечественных стандартов по безопасности аппаратов и оборудования для лучевой диагностики и терапии. *Радиология-практика*. 2007; 4:68–71. [Blinov NN, Kozlovsky EB. The system of domestic standards for the safety of devices and equipment for radiation diagnostics and therapy. *Radiology – Practice*. 2007; 4:68–71 (In Russ.].
28. Наркевич Б.Я. Радиационная безопасность в ядерной медицине: сообщение I. Актуальные проблемы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021; 66(1):29–36. [Narkevich BYa. Radiation safety in nuclear medicine: report I. Topical problems. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021; 66(1):29–36 (In Russ.]. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-29-36
29. Рубцов В.И., Требухин А.Б., Неведов А.Ю., Ключкова, Е.В., Оленина И.В., Зиновьев В.П., Тимошенко А.Н., Исаев О.В., Богданов М.С., Богданов С.А., Егерова Т.В. Актуальные вопросы обеспечения работников радиационно-опасных производств средствами индивидуальной защиты, соответствующими установленным требованиям и условиям труда. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021; 66(4):33–6. [Rubtsov VI, Trebukhin AB, Nefedov AYu, Klochkova EV, Olenina IV, Zinoviev VP, Timoshenko AN, Isaev OV. Current Issues of Providing the Personnel of the Radiation Hazardous Facilities with Personal Protection Equipment Complying with the Requirements and Working Conditions. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(4):33–6 (In Russ.]. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-33-36
30. Трубецков А.Д., Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Шелехова Т.В. Проблемы использования средств индивидуальной защиты в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(5):336–43. [Trubetskov AD, Makhonko MN, Shkrobova NV, Shelekhova TV. Problems of using personal protective equipment in modern conditions. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2023;63(5): 336–43 (In Russ.]. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-5-336-343

УДК 614.3/.4:614.21

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-15-20



Проблема вентиляции и очистки воздушной среды многопрофильных больниц

А.П. Вшивкова, Л.В. Кириченко

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

В обзоре литературы представлены современные данные, отражающие проблему работы вентиляционных систем и загрязнения взвешными микробиологического и химического происхождения воздушной среды крупных стационаров. Освещена роль вентиляции в распространении и сдерживании распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Представлены различные типы вентиляционных систем и современные методы их очистки. Обобщены актуальные требования к эксплуатации систем вентиляции крупных стационаров.

Ключевые слова: вентиляционные системы, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, воздушная среда, фильтрация

Поступила в редакцию: 18.06.2024. Получена после доработки: 05.11.2024. Принята к публикации: 29.11.2024.

Для цитирования: Вшивкова А.П., Кириченко Л.В. Проблема вентиляции и очистки воздушной среды многопрофильных больниц. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:15–20. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-15-20

Для корреспонденции: Вшивкова Анна Павловна – аспирант кафедры гигиены медико-профилактического факультета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614097, г. Пермь, ул. Пожарского, 10, кв. 201); ORCID: 0009-0009-2717-9243; тел.: 8 (965) 57-71-919, e-mail: 79655771919@yandex.ru

Ventilation and air quality in multidisciplinary hospitals

A.P. Vshivkova, L.V. Kirichenko

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

The present paper reviews current data reflecting the challenges associated with the functioning of ventilation systems and the contamination of airborne particulate matter of both microbiological and chemical origin within large hospitals. The review highlights the role of ventilation in the transmission and containment of healthcare-associated infections, as well as presents various types of ventilation systems and modern methods for their decontamination. Current requirements for the operation of ventilation systems in large healthcare facilities are summarized.

Keywords: ventilation systems, healthcare-associated infections, air quality, filtration

Received 18 June 2024; Revised 05 November 2024; Accepted 29 November 2024

For citation: Vshivkova A.P., Kirichenko L.V. Problems on ventilation and air cleaning in modern multifunctional hospitals. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:15–20. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-15-20

Corresponding author: Anna P. Vshivkova, post-graduate of the department of hygiene of the medical-preventive faculty, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (10, sq. 201 Pozharsky str., Perm, 614097, Russia). ORCID: 0009-0009-2717-9243; phone: 8 (965) 57-71-919, e-mail: 79655771919@yandex.ru

Один из основоположников школы гигиены в России Ф.Ф. Эрисман писал, что «чистый воздух составляет одну из первых санитарных и эстетических потребностей человека». Он первым описал гигиеническое значение воздуха как потенциальной среды в передаче инфекций и атмосферных загрязнений [1]. Большое количество инфекционных респираторных аэрозолей может выделяться при разговоре, пении или просто дыхании [2] и накапливаться в высоких концентрациях в недостаточно вентилируемых помещениях. Например, SARS-CoV-2 остается жизнеспособным в аэрозолях, которые остаются в воздухе в течение нескольких часов [3], и летучие лекарственные аэрозоли пригодного для дыхания размера широко распространены в больницах [4].

Появляется все больше доказательств о рассеивании в воздухе патогенов, обитающих во внутрибольничной среде. Это может привести к массовому распространению загрязнения в окружающей среде

и стать причиной инфицирования больничных палат. Причиной многих инфекционных вспышек является воздушное рассеивание патогенов. Это подтверждает тот факт, что роль вентиляции в условиях больниц, скорее всего, была недооценена и повышение качества вентиляции может улучшить состояние окружающей среды и таким способом снизить уровень внутрибольничной инфекции [5].

Значение гигиенического состояния воздушной среды очень важно в условиях стационаров. Плохая вентиляция в закрытых помещениях больницы изменяет химический и бактериологический состав воздуха, который, в свою очередь, оказывает вредное влияние на здоровье человека, вызывая или усугубляя течение многих заболеваний [6].

Помещения с плохой вентиляцией, где находятся инфицированные больные, могут представлять значительную угрозу для других пациентов и медицинских работников при внутрибольничном заражении [7].

Появление внутрибольничных инфекционных заболеваний в медицинских организациях совместно с основным заболеванием пациентов не только мешает качественно провести диагностику и назначить адекватное лечение, но и усложняет прогноз его течения [8].

Вентиляция в медицинских учреждениях является главным индикатором, определяющим опасность инфицирования находящимися в воздухе патогенами. Внутрибольничное инфицирование происходит либо при взаимодействии с поверхностями, которые заражены, либо с капельным аэрозолем, создающимся при кашле или чихании больного, попадающим на слизистые оболочки или в результате непосредственного вдыхания зараженного воздуха [9].

Поддержание эффективной вентиляции совместно с уравниванием температуры в помещениях, а также максимальным снижением времени открывания дверей и использованием медицинских масок может способствовать уменьшению распространения инфекции в отделениях больницы, повышению безопасности восприимчивых пациентов и предотвращению перекрестного заражения между пациентами и медицинскими работниками [10, 11]. Рекомендуется использовать сочетание вентиляционных систем и инженерных средств контроля, таких как аппараты дезактивации и фильтрации, для снижения концентрации загрязнений при условии, что приборы выбраны на основе функциональности здания, а также предполагаемой концентрации и размеров загрязняющих частиц [12].

Естественная вентиляция при открытых окнах усиливает воздухообмен и представляет самый простой и экономически выгодный способ снижения возможности заражения пациентов и персонала воздушно-капельным путем в условиях присутствия большого количества заболевших. В литературе обсуждаются вопросы о необходимости размещения больничных зданий в местах с хорошим движением воздуха, о типах планировки зданий больниц, которые подходят для естественной вентиляции и специальных условий внутрибольничной среды для медицинского и обслуживающего персонала [13].

Хорошо известно, что близкое расположение койки к месту воздухоподачи приводит к образованию воздушных вихрей возле нее, увеличивающих время нахождения биоаэрозолей в зоне нахождения больного. Затем биоаэрозоли оседают на окружающих поверхностях, что может способствовать заражению медицинского персонала [14]. Следует максимально сформировать направление движения воздушных потоков от подающего воздух отверстия через зону дыхания пациента с инфекционным заболеванием к вытяжному отверстию. Такая технология оптимизирует удаление патогенных микроорганизмов и позволяет проводить целенаправленную дезинфекцию для предотвращения распространения патогенных микроорганизмов [15].

По данным Y. Lu и Z. Lin [16], послойная вентиляция отличается более высоким, на уровне головы,

горизонтальным воздушным потоком. Это обеспечивает тепловой комфорт при высоких параметрах микроклимата в палате. Послойная вентиляция, как считают авторы, улучшает качество воздуха в помещении за счет того, что свежий воздух подается непосредственно в зону дыхания. Горизонтальный поток воздуха способствует сильному осаждению растворенных капель в воздухе на стадии их образования и разбавляет концентрацию капель локально.

Отметим, что любые стратегии вентиляции эффективны для снижения накопленных загрязняющих частиц в воздухе. Стратегия бокового возвратного воздуха является осуществимой и возможной для замены верхнего возвратного воздуха. В этом случае пациенты и персонал будут ощущать температурный комфорт при высокой производительности вентиляции. Боковая возвратная циркуляция воздуха эффективно снижает уровень загрязняющих веществ [17].

Механическая вентиляция является основой очистки воздуха в медицинских организациях, но также важную роль играет рециркуляция. Организация направления воздушных масс «от чистого к менее чистому» является главным правилом регулирования вентиляции внутри медицинских организаций. Выдыхаемый воздух от пациентов, содержащий вирусные компоненты, необходимо очищать с помощью устройств с фильтрами HEPA и ультрафиолетовых облучателей [18].

Портативные механизмы очистки воздуха, в которых воздух проходит через фильтры, способны снижать количество микробных биоаэрозолей в воздушной среде. Использование данных устройств повышает безопасность людей, которые восприимчивы к воздействию респираторных патогенов, таких как SARS-CoV-2 [19].

Фильтрация воздуха в больнице – это хорошее дополнительное средство, которое вместе с естественной вентиляцией хорошо очищает воздух от вдыхаемых патогенных частиц. Приборы, контролируемые наличие в воздухе микрочастиц размером до 2,5 микрон, могут быть использованы для простого, быстрого и эффективного способа оценки вентиляции в больничных помещениях и определения качества воздушной среды [20].

Помещения класса чистоты А, к которым относятся непосредственно операционные и реанимационные залы, должны быть обеспечены системами вентиляции на должном уровне. Для этого используют особо эффективные системы фильтрации, за счет которых снижается количество патогенных микроорганизмов в воздушной среде [19].

Портативные высокоэффективные установки фильтрации воздуха с твердыми частицами (HEPA) удаляют РНК SARS-CoV-2 из воздушной среды стационара [21], а при сочетании с облучением ультрафиолетовым светом могут быть важнейшим решением для удаления вдыхаемого SARS-CoV-2 [22].

В последние 20–30 лет наблюдается увеличение строительства многоэтажных стационаров с большим

количеством разнопрофильных палатных секций, диагностических отделений и их расположением по вертикали, что может провоцировать перетекание зараженных воздушных потоков по отделениям в горизонтальном и вертикальном направлениях [23]. Некорректная работа приточно-вытяжной системы вентиляции в хирургических и акушерских стационарах является одним из важных гигиенических факторов, способствующих распространению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [24, 25].

Большинство производственных помещений хирургических и акушерских стационаров (операционные, послеоперационные, родовые, манипуляционные-туалетные для новорожденных) относятся к классу чистоты А, а малые операционные, послеродовые палаты, палаты совместного пребывания матери и ребенка, палаты для недоношенных, травмированных новорожденных, стерилизационные при операционных, центральное стерилизационное отделение, процедурные и асептические перевязочные – к классу чистоты Б [26].

Согласно действующему санитарному законодательству к помещениям классов чистоты А и Б предъявляются определенные требования, которые существенно отличаются от требований к помещениям классов чистоты В и Г. Основными отличиями являются: 1) запрет на естественную вентиляцию помещений классов чистоты А и Б; 2) проведение обязательного контроля за микробной обсемененностью воздушной среды 2 раза в год; 3) отсутствие в воздухе помещений золотистого стафилококка; 4) удаление воздуха в операционных и родовых необходимо предусматривать на двух уровнях помещения (40% удаление воздуха из верхней зоны и 60% из нижней); 5) работу приточно-вытяжных систем вентиляции в помещениях класса чистоты А необходимо организовывать в непрерывных режимах; 6) в приточных системах вентиляции для очистки воздуха помимо фильтров грубой и тонкой очистки должны быть предусмотрены фильтры высокой эффективности [26, 27].

Отсутствие в воздухе операционных патогенных микроорганизмов имеет исключительно важное значение для снижения риска заражения в области операционных и инструментальных столов. Необходимо не уничтожать патогены в воздухе, а не допускать их попадание и накопление. Ламинарные воздухораспределители показали хорошие результаты эффективности очистки воздуха от патогенных микроорганизмов в операционных [28].

Системы приточно-вытяжной вентиляции в операционных должны быть настроены так, чтобы в помещении всегда соблюдался положительный баланс воздуха, таким образом поток воздуха из стерильной зоны будет вытеснять отработанный воздух с патогенными агентами в менее чистые помещения, смежные с операционными, и далее в коридор, где организован отрицательный баланс для удаления этого воздуха [29]. Ламинарные панели, использующиеся в помещениях чистоты класса А, часто не создают нужный уровень обеззараживания

в данных помещениях. Использование воздушных завес способствует контролю движению вертикальных ламинарных потоков воздуха [30].

Принципиальным отличительным моментом организации приточно-вытяжной вентиляции в инфекционных стационарах и отделениях является создание отрицательного баланса в специализированных палатах, что должно полностью исключить вероятность поступления зараженного воздуха патогенными агентами в незараженную зону [29].

Согласно действующему санитарному законодательству в инфекционных стационарах или отделениях вентиляционные вытяжные системы необходимо оснащать устройствами обеззараживания воздуха или фильтрами тонкой очистки. Боксы и боксированные палаты должны быть оборудованы автономными системами вытяжной вентиляции [26, 31]. Боксированные палаты с отрицательным балансом дают хороший результат в сдерживании распространения инфекционных заболеваний в здании, учитывая направление воздушного потока [32].

Воздух в инфекционную палату должен подаваться как можно дальше от больного и проходить чистым потоком через все помещение, собирая патогенные агенты в воздухе и удаляться непосредственно около пациента. Такая схема воздухообмена наиболее эффективна для удаления отработанного воздушного потока с инфекционными агентами по направлению от более чистого к менее чистому воздуху [29].

В соматических отделениях воздухообмен должен быть организован так, чтобы не допустить перетекания воздушных масс между палатами [26]. В палатах со шлюзами и санузлами воздухообмен организуется так, чтобы воздух из коридора и воздух из палаты удалялся через шлюз и санузел. При отсутствии в палате шлюза и санузла, направление воздушных потоков необходимо предусматривать из палаты в коридор [33]. Вытяжка воздушных потоков должна быть предусмотрена через индивидуальные каналы, что будет исключать перетекание воздушных масс по вертикали [23].

В крупных медицинских организациях необходимо обязательно предусматривать механические системы вентиляции и кондиционирования воздуха. На данный момент существуют два основных типа вентиляционных систем: приточные и вытяжные. Главной функцией вытяжной системы вентиляции является выброс использованного воздуха из помещений стационара наружу. С ее помощью происходит выброс воздушных масс, имеющих в своем составе патогенные микроорганизмы и вредные химические вещества. Приточная система доставляет чистый, свежий воздух, разбавляя количество патогенов в воздушной среде. В комплексе они используются для организации высоких показателей качества воздуха в помещениях стационара [21].

Системы приточно-вытяжной вентиляции эффективно работают исключительно при соблюдении трех важных моментов: они должны быть правильно спроектированы, безошибочно смонтированы и налажены

и обязательно эксплуатироваться должным образом. Необходимо ежегодно проводить проверку эффективности систем вентиляции, их очистку и дезинфекцию и вовремя менять фильтрующие элементы [26, 34].

Кондиционирование воздуха в приточных системах вентиляции позволяет создать комфортные параметры микроклимата и воздушной среды в помещениях. Систему кондиционирования воздуха составляют: технические средства забора воздуха, фильтры, теплообменники, увлажнители, осушители, вентиляторы, средства холодо- и теплоснабжения, автоматика, дистанционное управление и контроль [35].

При охлаждении воздуха в системах кондиционирования образуется конденсат [36]. Конденсат или вода, используемая для охлаждения воздуха, может быть хорошей средой для размножения возбудителя легионеллеза *L. Pneumophila* и его распространения в воздушной среде [37].

В настоящее время заболеваемость легионеллезом в России ниже, чем в странах Европы и США, возможно это связано с проблемой диагностики и официальной регистрации заболевания [38].

Согласно действующему санитарному законодательству для профилактики внутрибольничного легионеллеза два раза в год необходимо проводить микробиологический контроль систем кондиционирования и увлажнения воздуха на наличие легионелл [26, 31].

Заключение

В связи с увеличением случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильных стационарах в современной научной литературе возросло внимание к вопросам больничной гигиены. На сегодня ключевыми направлениями исследований в данной области профилактической медицины являются: 1) изучение новейших методов и технологий для предотвращения распространения инфекций в больницах, включая использование антимикробных фильтров в системах вентиляции и их своевременную замену и очистку; 2) внедрение инновационных технологий для проведения дезинфекции воздушной среды стационаров и воздухопроводов вентиляционных систем, с последующим мониторингом ее качества; 3) анализ проведенных профилактических мероприятий в стационарах по профилактике COVID-19 в период пандемии, включая процедуры по выбору систем вентиляции и контролю за эффективностью их работы.

Представленная проблема нуждается в дальнейшем всестороннем изучении, так как используемые стратегии и виды вентиляции недостаточно эффективны для сдерживания распространения инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи в лечебных организациях.

Установлено, что в настоящее время нерешенными остаются вопросы, касающиеся комплексной гигиенической оценки внутрибольничной среды многопрофильных стационаров, направленной на выявление

факторов риска госпитального инфицирования и на разработку мер профилактики; влияния условий работы инженерно-технического оборудования на здоровье медицинского персонала и пациентов; закономерностей внутрибольничного распространения инфекционных заболеваний в условиях многопрофильных стационаров.

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

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

Литература / References

1. Эрисман Ф.Ф., «Курс гигиены» т.1 «Воздух, вода, почва, строительные материалы, вентиляция», Москва, 1887. 521 с. [Erismann FF, Hygiene course, Vol. 1. Air, water, soil, building materials, ventilation, Moscow, 1887. 521 p. (In Russ.)].
2. Gregson FKA, Watson NA, Orton CM, Haddrell AE, McCarthy LP, Finnie TJR, Gent N, Donaldson GC, Shah PL, Calder JD, Bzdek BR, Costello D & Reid JP. Comparing aerosol concentrations and particle size distributions generated by singing, speaking and breathing. *Aerosol Sci Technol.* 2021;55:6, 681–91. doi: 10.1080/02786826.2021.1883544
3. Doremalen VN, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, Wit E, Munster VJ. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–7. doi: 10.1056/nejmc2004973
4. Fennelly M, Keane J, Dolan L, Plant B, O'Connor D, Sodeau J, Prentice MB. Containment of procedure-associated aerosols by an extractor tent: effect on nebulized drug particle dispersal. *J Hosp Infect.* 2021;110:108–3. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.009
5. Beggs CB, Kerr KG, Noakes CJ, Hathway EA, Sleigh A. The ventilation of multiple-bed hospital wards: Review and analysis. *Am J Infect Control.* 2008;36(4):250–9. doi: 10.1016/j.ajic.2007.07.012
6. Борщевская Т.И., Бацукова Н.Л., Павлов А.В., Гигиеническая оценка вентиляции, Учебно-методическое пособие 2-е издание, Минск БГМУ, 2020. 28 с. [Borshchenskaya TI, Batsukova NL, Pavlov AV, Hygienic assessment of ventilation, *Educational manual 2nd edition*, Minsk BSMU, 2020. 28 p. (In Russ.)].
7. Piapan L, Michieli DP, Ronchese F, Rui F, Peresson M, Segat L, D'Agaro P, Negro C, Bovenzi M, Filon FL. COVID-19 outbreaks in hospital workers during the first COVID-19 wave. *Occup Med.* 2022;72(2):110–7. doi: 10.1093/occmed/kqab161
8. Крамарь О.Г., Савченко Т.Н. Внутрибольничные инфекции; *Вестник ВолГМУ.* 2010;2(34):3–7 [Kramar OG, Savchenko TN. Hospital infections. *Bulletin of VolGМУ.* 2010;2(34):3–7 (In Russ.)].
9. Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluyssen PM, Boerstra A, Buonanno G. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int.* 2020;142:105832. doi: 10.1016/j.envint.2020.105832
10. Mingotti N, Grogono D, dello Ioio G, Curran M, Barbour K, Taveira M, Rudman J, Haworth CS, Floto RA, Woods AW. The Impact of hospital-ward ventilation on airborne-pathogen exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):766–9. doi: 10.1164/rccm.202009-3634le
11. Zhou Y, Yang G. Real-time monitoring of pollutants in occupied indoor environments: A pilot study of a hospital in China. *J Building Eng.* 2022;59(1–4):105105. doi: 10.1016/j.job.2022.105105
12. Izadyar N, Miller W. Ventilation strategies and design impacts on indoor airborne transmission: A review. *Build Environ.* 2022;15(218)109158. doi: 10.1016/j.buildenv.2022.109158

13. Yam R, Yuen PL, Yung R, Choy T. Rethinking hospital general ward ventilation design using computational fluid dynamics. *J Hosp Infect.* 2011;77(1):31–6. doi: 10.1016/j.jhin.2010.08.010
14. Liu Z, Wang T, Wang Y, Liu H, Cao G, Tang S. The influence of air supply inlet location on the spatial-temporal distribution of bio-aerosol in isolation ward under three mixed ventilation modes. *Energy and Built Environment.* 2023;4:445–57. doi: 10.1016/j.enbenv.2022.03.002
15. Ren J, Wang Y, Liu Q, Liu Y. Numerical study of three ventilation strategies in a prefabricated COVID-19 inpatient ward. *Build Environ.* 2021;15(188):107467. doi: 10.1016/j.buildenv.2020.107467
16. Lu Y, Lin Z. Coughed droplet dispersion pattern in hospital ward under stratum ventilation. *Build Environ.* 2022;208(1):108602. doi: 10.1016/j.buildenv.2021.108602
17. Kong X, Guo C, Lin Z, Duan S, He J, Ren Y, Ren J. Experimental study on the control effect of different ventilation systems on fine particles in a simulated hospital ward. *Sustain Cities Soc.* 2021;73:103102. doi: 10.1016/j.scs.2021.103102
18. Chen CY, Chen PH, Chen JK, Su TC. Recommendations for ventilation of remodeled negative-pressure isolation wards for COVID-19 patients: A comparison of international guidelines. *J Formos Med Assoc.* 2022;122(2):91–7. doi: 10.1016/j.jfma.2022.11.013
19. Morris AC, Sharrocks K, Bousfield R, Kermack L, Maes M, Higginson E, Forrest S, Pereira-Dias J, Cormie C, Old T, Brooks S, Hamed I, Koenig A, Turner A, White P, Floto A, Dougan G, Gkrania-Klotsas E, Gouliouris T, Baker S, Navapurkar V. The removal of airborne severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and other microbial bioaerosols by air filtration on coronavirus disease 2019 (COVID-19) Surge Units. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e97–e101. doi: 10.1093/cid/ciab933
20. Fennelly M, Hellebust S, Wenger J, O'Connor D, Griffith GW, Plant BJ, Prentice MB. Portable HEPA filtration successfully augments natural-ventilation-mediated airborne particle clearance in a legacy design hospital ward. *J Hosp Infect.* 2023;131:54–7. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.017
21. Хомич А.П., Смольников С.А. Особенности проектирования систем отопления и вентиляции медицинских учреждений (больницы, поликлиники); «Молодой ученый». 2021;10(352):43–8. [Homich AP, Smolnikov SA. Features of the design of heating and ventilation systems for medical institutions (hospitals, clinics). *Molodoy Uchenyj.* 2021;10(352):43–8 (In Russ.)]. URL: <https://moluch.ru/archive/352/78928/> (дата обращения: 09.06.2024).
22. Morawska L, Allen J, Bahnfleth W, Blyussen PM, Boerstra A, Buonanno G, Cao J, Dancer SJ, Floto A, Franchimon F, Greenhalgh T, Haworth C, Hogeling J, Isaxon C, Jimenez JL, Kurnitski J, Li Y, Loomans M, Marks G, Marr LC, Mazzarella L, Melikov AK, Miller S, Milton DK, Nazaroff W, Nielsen PV, Noakes C, Peccia J, Prather K, Querol X, Sekhar C, Seppänen O, Tanabe SL, Tang JW, Tellier R, Tham KW, Wargocki P, Wierzbicka A, Yao M. A paradigm shift to combat indoor respiratory infection. *Science* 2021;372(6543):689–91. doi: 10.1126/science.abg2025
23. Тулинская Р.С., Мякишев И.А., Соколов В.Д., Банникова Л.П., Григорян К.А. Больничная гигиена (руководство к практическим занятиям); «Медицинский Вестник» № 5(48). Общая гигиена. Вып. 2. Челябинск, 1997. 106 с. [Tulinskaya RS, Myakishev IA, Sokolov VD, Bannikova LP, Grigoryan KA. Hospital hygiene (practical training manual). *Medicinskij Vestnik.* No. 5(48). General hygiene. Issue 2. Chelyabinsk, 1997. 106 p. (In Russ.)].
24. Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах; *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2015;14(3):92–6. [Avchinnikov AV, Egoricheva SD. Hygienic aspects of the prevention of infections associated with the provision of medical care in obstetric hospitals; *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2015;14(3):92–6 (In Russ.)].
25. Николаев Н.С., Андреева В.Э., Орлова А.В. Современные аспекты организации профилактики внутрибольничной инфекции в центре высоких медицинских технологий (на примере травматолого-ортопедического профиля). *Менеджер здравоохранения.* 2013;1:36–43 [Nikolaev N.S., Andreeva V.E., Orlova A.V. Modern Aspects of prevention of hospital infection in high-tech medical center (as exemplified by trauma and orthopedic profile). *Manager Zdravoohranenia.* 2013;1:36–43 (In Russ.)].
26. Санитарные правила 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» [Sanitary rules 2.1.3678-20 "Sanitary and epidemiological requirements for the operation of premises, buildings, structures, equipment and transport, as well as the conditions of activity of business entities engaged in the sale of goods, performance of works or provision of services" (In Russ.)].
27. Ревенко Р.А., Семенов Ф.М. Вентиляция медицинских учреждений: требования и документация. *Сантехника, Отопление, Кондиционирование.* 2023;5:64–5. [Revenko RA, Semenov FM. Ventilation of medical institutions: requirements and documentation. *Santehnika, Otoplenie, Kondicionirovanie.* 2023;5:64–5 (In Russ.)].
28. Сухарев М.Б. Чистые помещения лечебных учреждений. *Поликлиника.* 2012;5:19–21. [Sukharev MB. Clean rooms of medical institutions, *Poliklinika.* 2012;5:19–21 (In Russ.)].
29. Vergani С. Системы воздухоподготовки в инфекционных отделениях больниц. *Вентиляция. Отопление. Кондиционирование.* 2004;4:60–7. [Vergani S. Air treatment systems in infectious diseases departments of hospitals. *Santehnika, Otoplenie, Kondicionirovanie.* 2004;4:60–7 (In Russ.)].
30. Борисоглебская А.П. Больничные операционные залы. Контроль воздушных потоков. *Вентиляция. Отопление. Кондиционирование.* 2009;8:44–54. [Borisoglebskaya AP. Hospital operating rooms. Air flow control. *Santehnika, Otoplenie, Kondicionirovanie.* 2009;8:44–54 (In Russ.)].
31. СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [Sanitary rules and regulations 3.3686–21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (In Russ.)].
32. Li Y, Leung GM, Tang JW, Yang X, Chao CY, Lin JZ, Lu JW, Nielsen PV, Niu J, Qian H, Sleigh AC, Su H-JJ, Sundell J, Wong TW, Yuen PL. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment: a multidisciplinary systematic review. *Indoor Air* 2007;17(1):2–18. doi: 10.1111/j.1600-0668.2006.00445.x
33. Борисоглебская А.П. Вентиляция и кондиционирование воздуха лечебно-профилактических учреждений; *Вентиляция. Отопление. Кондиционирование.* 2010;8:34–43. [Borisoglebskaya AP. Ventilation and air conditioning of medical and preventive institutions. *Santehnika, Otoplenie, Kondicionirovanie.* 2010;8:34–43 (In Russ.)].
34. Табунщиков Ю.А. Вентиляция в больницах: кто виноват и что делать? *Вентиляция. Отопление. Кондиционирование.* 2021;2:4–9. [Tabunshchikov YuA. Ventilation in Hospitals: Who is to Blame and What is to be Done? *Santehnika, Otoplenie, Kondicionirovanie.* 2021;2:4–9 (In Russ.)]. URL: https://www.abok.ru/for_spec/articles.php?nid=7753 (дата обращения: 09.06.2024).
35. Князева Т.А. Системы кондиционирования воздуха. *Вестник магистратуры.* 2020;2-2(101):33–46. [Knyazeva TA. Air conditioning systems. *Vestnik Magistratury.* 2020;2-2(101):33–46 (In Russ.)].
36. Пышкин И.Р. Кондиционирование медицинских учреждений. *Вестник магистратуры.* 2022;1–1(124):29–31. [Pyshkin IR. Conditioning of medical institutions. *Vestnik Magistratury.* 2022;1–1(124):29–31 (In Russ.)].

37. Груздева О.А., Тартаковский И.С., Карпова Т.И., Мариненко О.В. Особенности эпидемиологии и методы профилактики нозокомиального легионеллеза. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014;1(74):19–23. [Gruzdeva OA, Tartakovsky IS, Karpova TI, Marinenko OV. Features of epidemiology and methods of prevention of nosocomial legionellosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;1(74):19–23 (In Russ.)].
38. Груздева О.А., Филатов Н.Н., Тартаковский И.С., Марьин Г.Г. Эпидемиологические особенности легионеллеза в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(2):86–92. [Gruzdeva OA, Filatov NN, Tartakovskiy IS, Marin GG. Epidemiological features of legionellosis in the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017;22(2):86–92 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-86-92>

УДК 616.587-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-21-26



Возможности применения Scarf-остеотомии в хирургической коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы

Р.В. Прянишников^{1,2}, В.Е. Воловик², Е.П. Костив³, Е.Е. Костива³¹ Клиника патологии стопы «Podiatry Lab», Хабаровск, Россия² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Вальгусная деформация первого пальца стопы (hallux valgus) – комплексная прогрессирующая деформация стопы, вызываемая дисбалансом статических и динамических ограничений, приводящих к отклонению головки плюсневой кости в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях. Эффективность хирургического лечения этой деформации колеблется от 80 до 95%, в то же время 15–40% больных отмечают неудовлетворенность результатами хирургического лечения деформаций стопы. В качестве оптимального метода коррекции деформации hallux valgus рассматривается Scarf-остеотомия, при которой выполняется Z-образный разрез в области первой плюсневой кости с уменьшением величины межплюсневой угла. Преимущества Scarf-остеотомии заключаются в обеспечении стабильности и жесткой компрессии в области остеотомии, что дает возможность быстрой нагрузки на ногу и билатерализации. Scarf-остеотомия позволяет предотвратить укорочение первого луча стопы и обеспечить раннюю мобилизацию пациента. Это вмешательство выполняется при различных степенях деформации стопы, от легких до тяжелых. Наиболее частыми осложнениями хирургического лечения hallux valgus являются сохранение болевого синдрома, рецидив деформации, варусная деформация первого пальца стопы, вторичное смещение костных фрагментов, аваскулярный некроз головки первой плюсневой кости, несращение костей, инфекция.

Ключевые слова: вальгусная деформация первого пальца стопы, Scarf-остеотомия, межплюсневый угол, послеоперационные осложнения, рецидив

Поступила в редакцию: 03.06.2024. Получена после доработки: 21.06.2024. Принята к публикации: 24.09.2024

Для цитирования: Прянишников Р.В., Воловик В.Е., Костив Е.Е. Возможности применения Scarf-остеотомии в хирургической коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:21–26. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-21-26

Для корреспонденции: Прянишников Роман Вячеславович – врач – травматолог-ортопед, главный врач Клиники патологии стопы «Podiatry Lab»; аспирант кафедры травматологии и ортопедии Дальневосточного государственного медицинского университета (680031, Хабаровск, ул. Карла Маркса, 144/2в, кв. 96); ORCID: 0009-0004-7824-3712; тел. 8 (914) 548-71-84; e-mail: podiatrylab.dir@yandex.ru

Potential of Scarf osteotomy in surgical correction of hallux valgus

R.V. Pryanishnikov^{1,2}, V.E. Volovik², E.P. Kostiv³, E.E. Kostiva³¹ Clinic of foot pathology "Podiatry Lab", Khabarovsk, Russia² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Hallux valgus refers to a complex progressive deformity of the foot, caused by an imbalance of static and dynamic constraints leading to the deviation of the head of metatarsal bone in axial, coronal, and sagittal planes. The efficacy of surgical treatment for this deformity ranges from 80% to 95%, while 15% to 40% of patients report dissatisfaction with the outcomes of foot deformity surgeries. Scarf osteotomy is considered the optimal method for correcting hallux valgus deformity, involving a Z-shaped cut in the area of the first metatarsal bone, which reduces the intermetatarsal angle. The advantages of scarf osteotomy include providing stability and rigid compression at the osteotomy site, allowing for early weight-bearing and bilateralization. Scarf osteotomy prevents shortening of the first ray and facilitates early mobilization of the patient. It can be performed for various degrees of foot deformity, from mild to severe. The most common complications associated with surgical treatment of hallux valgus include persistent pain syndrome, recurrence of deformity, hallux varus, secondary fragment displacement, avascular necrosis of the first metatarsal head, nonunion, and infection.

Keywords: hallux valgus, scarf osteotomy, metatarsal angle, postoperative complications, recurrence

Received 3 June 2024; Revised 21 June 2024; Accepted 24 September 2024

For citation: Pryanishnikov R.V., Volovik V.E., Kostiv E.E. Possibilities of Scarf osteotomy in surgical correction of hallux valgus. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:21–26. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-21-26

Corresponding author: Roman V. Pryanishnikov, orthopedic traumatologist, Chief Physician of the Podiatry Lab Foot Pathology Clinic; postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Far Eastern State Medical University (144/2b, ap. 96 Karl Marx str., Khabarovsk, 680031, Russia); ORCID: 0009-0004-7824-3712; phone: 8 (914) 548-71-84; e-mail: podiatrylab.dir@yandex.ru

Вальгусная деформация первого пальца стопы (*hallux valgus*) является наиболее распространенной патологией стопы, с которой пациенты обращаются к ортопедам в большинстве экономически развитых стран. Ее появление нередко сопровождается существенным снижением качества жизни пациента [1, 2]. Распространенность *hallux valgus* достигает 23% среди людей в возрасте 18–65 лет и 35,7% в популяции населения старше 65 лет. Эта патология чаще встречается у женщин, чем у мужчин (8 : 1) [2, 3].

Hallux valgus представляет собой комплексную, прогрессирующую деформацию стопы, вызывающую дисбаланс статических и динамических ограничений, приводящих к отклонению головки плюсневой кости в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях [3–5].

Патогенез вальгусной деформации стопы – многофакторный процесс. *Hallux valgus* возникает вследствие действия экзо- и эндогенных факторов, в том числе ношения узкой обуви на высоких каблуках, чрезмерной нагрузки на передний отдел стопы. Предрасполагающими факторами являются женский пол, генетические характеристики, неблагоприятные условия профессиональной деятельности, нервно-мышечные расстройства, слабость связок стопы, первичная варусная метатарзальная деформация, особенности морфологии плюсневых костей, гипермобильность первого луча, ригидность ахиллова сухожилия [5–7].

За многие годы ортопедическая хирургия приобрела большой арсенал оперативных технологий по ликвидации статических деформаций стопы. Предложены многообразные варианты остеотомий с целью коррекции деформаций переднего отдела стопы при *hallux valgus* у взрослых. Хирургическое лечение включает в себя комплекс процедур, выполняемых на костях и мягких тканях стопы. При этом используются открытые, малоинвазивные или чрескожные доступы. В последние годы малоинвазивные методы лечения деформаций стопы применяются все более широко, техника их выполнения постоянно совершенствуется [2, 8, 9].

Наибольшее распространение получила технология Scarf-остеотомии (*Specific cut and radiographic fixation*). Термин «Scarf» или «Scarf-соединение» в ортопедию пришел из столярной практики как способ крепления двух деревянных реек, которые соединяются и закрепляются длинными концами внахлест. Благодаря своей стабильности конструкция является прочной и противостоит силам растяжения и сжатия. Техника Scarf-остеотомии заключается в выполнении Z-образного разреза в диафизе первой плюсневой кости. За счет поворота кости в плоскости остеотомии уменьшается межплюсневый угол (*intermetatarsal angle*, *IMA*), формирующийся при *hallux valgus*. По сравнению с другими вариантами диафизарных остеотомий методика Scarf позволяет устранить деформацию 1-й плюсневой кости и нормализовать угол 1-го межплюсневового промежутка. Применение для остеосинтеза остеотомированной кости и компрессирующих

винтов Barouk обеспечивает стабильность остеосинтеза, что позволяет разрешить пациентам раннюю нагрузку на прооперированную стопу, не дожидаясь консолидации. Scarf-остеотомия позволяет предотвратить укорочение первого луча и обеспечить раннюю реабилитацию пациента. Это вмешательство может выполняться при различных степенях деформации стопы, от легких до тяжелых [5, 8, 9].

Несмотря на демонстрируемые достижения, эффективность хирургического лечения деформацией переднего отдела стопы колеблется от 80 до 95%, при этом частота осложнений после операции составляет от 10 до 30%, а неудовлетворительные результаты хирургического лечения отмечаются у 15–40 % пациентов [10].

Hallux valgus развивается при медиальном отклонении первой плюсневой кости, что приводит к латеральному смещению сесамовидных костей. Деформация, как правило, сопровождается возникновением бурсита первого плюснефалангового сустава и затруднениями при ходьбе в [2, 4, 11].

Общепризнанным рентгенологическим признаком, свидетельствующим о наличии вальгусной деформации, является увеличение межплюсневых и плюснефаланговых углов до величин, превышающих 10°. Однако диагностика этой деформации должна быть комплексной и основываться не только на результатах рентгенологического исследования. Клиническая оценка предусматривает определение подвижности первого плюснефалангового сустава (ПФС), возможность мануального устранения деформации в суставе, уровень выраженности внутрисуставной боли, наличие трансфертной метатарзалгии, а также сопутствующих деформаций, в том числе и наличие вывиха ПФС [12, 13].

При рентгенологической диагностике необходимо оценивать конгруэнтность или неконгруэнтность первого плюснефалангового сустава, ориентацию угла наклона суставной поверхности головки плюсневой кости *DMAA* (*distal metatarsal articular angle*), наличие дегенеративных изменений сустава, косвенно указывающих на проявления недостаточности первого луча. Следует оценивать также наличие усталостных переломов второй плюсневой кости, признаков остеоартроза второго тарзально-метатарзального сустава (*TMT2*) и вывихов в малых плюснефаланговых суставах. Подобный тщательный анализ должен быть обязательным для выбора наиболее эффективной тактики лечения [13].

Эффективность лечения деформаций стопы определяется в первую очередь точностью диагностики и владением хирургом той или иной техникой хирургического вмешательства [14, 15]. Легкие и умеренные деформации (при величинах угла *IM* меньше 18–20°, отсутствие дегенеративных изменений и значимых косвенных признаков недостаточности первого луча) могут быть устранены с помощью выполнения дистальной остеотомии первой плюсневой кости (например, шевронной остеотомии или Scarf-остеотомии)

в комбинации или без таковой с выполнением медиальной закрыто угольной клиновидной остеотомии проксимальной фаланги по Akin [15, 16].

При тяжелых деформациях необходимо выполнение проксимальной остеотомии первой плюсневой кости или артродеза медиального плюснеклиновидного сустава (процедуры Липидус). В некоторых случаях (пожилой возраст пациента, наличие остеоартрита или ревматоидного артрита) артродез первого плюснефалангового сустава представляется оптимальным методом выбора лечения вальгусных деформаций [17].

Остеотомия с Z-образным разрезом при осуществлении вмешательства на первом луче стопы впервые была выполнена J. Burutaran, который применил эту операцию в 1976 г. в качестве дополнения к артропластике методом Келлера при коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы. С момента описания техники проведения Scarf-osteotomii данная процедура получила распространение для коррекции деформации hallux valgus [18]. Позже этот вариант остеотомии диафиза первой плюсневой кости был модифицирован и стал интенсивно внедряться в клиническую практику в США [19], а L.S. Varouk [20] популяризировал эту процедуру во Франции, Европе и во всем мире. В дальнейшем техника Scarf-osteotomii стала также широко использоваться благодаря стабильности результатов и простоте выполнения остеосинтеза в ходе выполнения операции. С начала 2000-х годов данный метод оперативного лечения деформаций переднего отдела стопы применяется и в России.

До настоящего времени варианты вмешательства «Scarf» или «Scarf/Akin» остаются наиболее значимыми для коррекции вальгусной деформации от легкой до тяжелой степени [21, 22]. Установлено, что при выполнении этой операции с дополнительной процедурой, предложенной, еще в 1925 году доктором O.F. Akin (osteotomия проксимальной фаланги), происходит коррекция межплюсневого угла IMA (inter-metatarsal angle) до 23° , угла наклона суставной поверхности PASA (proximal articular set angle) до 10° , а также межфалангового угла большого пальца стопы до 35° [22].

В своих работах D. Cano и соавт. [23] доказали эффективность использования Scarf-osteotomii для устранения деформаций первого луча при выраженной деформации дистального отдела стопы. Эти результаты подтверждаются данными G. Ferreira и соавт. [24], которые выполняли операцию путем Z-образной остеотомии диафиза первой плюсневой кости и смещения плантарного фрагмента с целью коррекции варусного отклонения первой плюсневой кости. Такой подход позволяет корректировать положение плантарного фрагмента в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

В настоящее время рассматриваются следующие показания к выполнению Scarf-osteotomii [25, 26]:

- hallux valgus с величиной угла IMA от 12° до 23° ;
- величина PASA или дистального плюсневого суставного угла DMAA до 100;

– первый плюснефаланговый сустав с минимальными артритическими изменениями, с диапазоном движений не менее 40° ;

– необходимость выполнения операции на обеих стопах (является относительным показанием).

В ряде исследований были показаны преимущества выполнения Scarf-osteotomii по степени коррекции деформации hallux valgus в сравнении с дистальной остеотомией первой плюсневой кости [12, 15, 27]. Результаты оценки по шкале AOFAS (Американское общество ортопедов стопы и голеностопного сустава) свидетельствуют о значительном улучшении послеоперационных средних показателей до диапазона 86–96 баллов. При этом отмечается значительное уменьшение угла вальгусной деформации [28].

Было предложено применять остеотомию проксимальной фаланги (по Akin) в качестве дополнения к Scarf-osteotomii [29]. При этом ряд авторов полагает, что выполнение остеотомии по Akin может увеличить корригирующие возможности Scarf-osteotomii [30].

В работе X. Wang и соавт. [31] представлены рентгенологические и клинические исходы при использовании модифицированной Scarf-osteotomii для коррекции деформации hallux valgus. В рамках ретроспективного исследования проанализированы данные 21 пациента, которым выполнялась модифицированная Scarf-osteotomия для коррекции ювенильного hallux valgus. Среди обследованных пациентов было 3 мужчины (3 стопы) и 18 женщин (28 стоп), средний возраст на момент операции составил 28,6 года (диапазон возрастов 20–35 лет). В послеоперационном периоде пациенты находились на амбулаторном наблюдении в течение 12–18 месяцев. Клинические и рентгенологические обследования проводились перед операцией и через год после выполнения вмешательства [31]. Установлено, что величина показателя шкалы Американского общества ортопедов стопы и голеностопного сустава увеличилась с $58,0 \pm 5,8$ до $94,2 \pm 6,6$ балла после операции, а уровень оценки болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале значительно снизился с $6,0 \pm 2,0$ до операции до $1,5 \pm 2,0$ балла через год после операции. Дальнейшая рентгенологическая оценка показала, что угол вальгусной деформации до операции через полгода после операции и через год после нее соответственно составлял $37,5 \pm 9,2$, $14,1 \pm 6,5$ и $14,5 \pm 6,5$ градуса; межплюсневый угол – $14,1 \pm 4,4$, $4,8 \pm 3,2$ и $5,5 \pm 4,9$ градуса соответственно; дистальный плюсневого суставного угол – $31,0 \pm 3,5$, $7,2 \pm 2,3$ и $7,5 \pm 2,1$ градуса соответственно. Через полгода после операции и через год после операции были отмечены стойкие значительные улучшения [31].

Согласно T.J. Lorei и соавт. [32], после выполнения Scarf-osteotomii достигаются значительные изменения величины HVA (от $32,5^\circ$ до $6,2^\circ$), IMA (от $15,5^\circ$ до $6,6^\circ$) и медиального положения сесамовидной кости ($p < 0,001$). При этом педобарографическое тестирование показывает относительно нормальную

послеоперационную нагрузку на стопу с послеоперационным увеличением нагрузки на медиальный передний отдел стопы в среднем через 33 месяца наблюдения.

В работе А. Тау и соавт. [33] выполнена Scarf-остеотомия пациентам с hallux valgus, у которых измеряли углы плоской стопы, включая таранно-ладьевидный угол, латеральный угол между таранной и первой плюсневой костями (угол Мегу) и латеральный таранно-пяточный угол. Пациентов разделяли на контрольную группу (0–4,0 градуса), группы с легкой (4,1–14,9 градуса), средней (15,0–30,0 градуса) и тяжелой (> 30,0 градуса) степенями плоскостопия по углу Мегу. Проводилось сравнение клинических исходов в момент начала исследования, через 6 и через 24 мес. Установлено, что величина угла Мегу была независимо ассоциирована с углом вальгусной деформации первого пальца стопы до операции. Углы плоской стопы не были ассоциированы с выраженностью болевых ощущений, а также показателями шкал AOFAS и качества жизни по опроснику SF-36. Во всех трех группах отмечены сходные клинические исходы и степень удовлетворенности пациентов проведенным лечением [33].

Таким образом, представленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что выполнение модифицированной Scarf-остеотомии позволяет эффективно корректировать деформацию hallux valgus у взрослых пациентов и подростков. Наиболее частыми осложнениями хирургического лечения hallux valgus являются сохранение болевого синдрома, рецидив деформации, варусная деформация первого пальца стопы, вторичное смещение костных фрагментов, аваскулярный некроз головки первой плюсневой кости, несращение, инфекционные осложнения [34, 35].

M.R. Sieloff и соавт. [35] провели системный обзор и метаанализ, изучив широкий спектр зарегистрированных осложнений и связанных с ними клинических результатов Scarf-остеотомии. Было выявлено шестнадцать публикаций, в которых представлены данные о выполнении 1583 операций. Средняя продолжительность наблюдения составила 26,4 месяца (от 12 до 168). Авторы обнаружили частоту рецидивов на уровне 5,1%, при этом частота аваскулярного некроза составила 1,0%, частота несращения кости – 1,8%, частота неправильного сращения составила 2,7%. Инфекционные осложнения развились в 2,4% случаев, регионарный болевой синдром отмечался в 5,3% случаев [35].

В ряде работ показана частота варусной деформации большого пальца стопы на уровне от 3 до 5% [36, 37], стрессовых переломов – 3%. Потеря коррекции развивается в 2% случаев, развитие метатарзалгии – у 2% пациентов [37].

Отдаленным осложнением операции является аваскулярный некроз головки плюсневой кости. В соответствии с характером рассечения мягких тканей оперирующий хирург должен учитывать и стараться сохранить подошвенное кровоснабжение головки плюсневой кости. По некоторым данным, частота

аваскулярного некроза составляет 3,2% [38]. Лечение этого осложнения заключается в удалении металлоконструкций и последующем артродезе плюснефалангового сустава. Однако аваскулярный некроз может возникнуть только в результате нарушений подошвенного кровоснабжения вследствие непреднамеренной диссекции либо недостаточно развитого кровоснабжения этой области у пациента. Другим значительным осложнением является травматическая неврома (2 из 31 случая; 6,45%), лечение которой предлагается осуществлять консервативно с помощью ортопедических стелек [39].

Описаны случаи возникновения нестабильности выполненной фиксации. В частности, в одном из исследований было показано, что 2 из 84 стоп после Scarf-остеотомии характеризовались нестабильной фиксацией. В обоих случаях это было обусловлено недостаточной длиной винта [40]. Другие осложнения встречаются редко: тромбоз в 0,6% случаев, частота хронического регионарного болевого синдрома колеблется от 0 до 4% [40].

Достаточно часто возникает рецидив hallux valgus, механизмы его развития после хирургического лечения до конца не изучены [41]. Частота рецидива составляет, по данным одних авторов, 3,6–6% случаев [38, 40], по данным других, рецидив возникает примерно у четверти пациентов, перенесших корректирующую операцию [41].

Вероятно, наличие существенных различий в оценке частоты рецидивов hallux valgus обусловлено отсутствием единых критериев рецидива, а также различиями по длительности сроков послеоперационного наблюдения [42]. В связи с этим важнейшая задача травматолога-ортопеда при проведении хирургического лечения hallux valgus – выявлять потенциальные факторы риска рецидива [43].

Этиология рецидива связана с комплексом факторов, включающим анатомическую предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний, а также несоблюдение пациентом послеоперационных рекомендаций врача [44, 45]. Диагностические критерии рецидива, представленные в литературе, неодинаковы. Сообщается о 20-градусном угле вальгусного отклонения большого пальца стопы (HVA) в качестве порогового значения для диагностики рецидива, другие авторы используют величину HVA 15° [46]. В качестве достаточно чувствительного показателя наличия рецидива hallux valgus следует использовать величину HVA более 15°. Есть сообщения о том, что предоперационный HVA, составляющий 30° и более, – пороговое значение для высокой вероятности послеоперационного возникновения рецидива после Scarf-остеотомии [47].

Заключение

Методы хирургической коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы продолжают совершенствоваться. Специалисты предлагают различные подходы, описаны около 130 хирургических

вмешательств по ее коррекции, каждое из которых имеет определенные ограничения.

Требования к хирургическому вмешательству по поводу вальгусной деформации первого пальца стопы включают:

- прогнозируемость и воспроизводимость результатов;
- обеспечение безболезненного полного диапазона движений в суставах стопы;
- возможность одновременного выполнения двусторонней коррекции;
- минимальное ограничение повседневной деятельности и ношения обуви как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде;
- косметически приемлемый результат хирургического лечения.

Эффективным методом лечения hallux valgus является Scarf-остеотомия, результаты выполнения которой характеризуются прогнозируемостью и высокой удовлетворенностью пациентов. Формирование hallux valgus является хроническим процессом, показано наличие целого ряда факторов, которые потенциально могут стать причиной рецидива.

Для достижения косметических и функциональных результатов коррекции вальгусного отклонения первого пальца необходим поиск существенных методов хирургической коррекции, обеспечивающих достижение лучших функциональных результатов.

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 – ППВ, ВВЕ

Сбор и обработка материала – ППВ, ВВЕ

Анализ и интерпретация данных – ППВ, ВВЕ, КЕП

Написание и редактирование текста – ППВ, ВВЕ, КЕП

Литература / References

1. Amlashi FI, Norouzi Z, Sohrabi A, Shirzad-Aski H, Norouzi A, Ashkbari A, Gilani N, Fatemi SA, Besharat SA. Systematic review and meta-analysis for association of *Helicobacter pylori* colonization and celiac disease. *PLoS One*. 2021; 16(3):e0241156. doi: 10.1371/journal.pone.0241156
2. Munir U, Mabrouk A, Dreyer MA, Morgan S. Hallux Varus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
3. Blackwood S, Gossett L. Hallux valgus/medial column instability and their relationship with posterior tibial tendon dysfunction. *Foot Ankle Clin*. 2018;23(2):297–313. doi: 10.1016/j.fcl.2018.02.003
4. Ray JJ, Friedmann AJ, Hanselman AE, Vaida J, Dayton PD, Hatch DJ, Smith B, Santrock RD. Hallux Valgus. *Foot Ankle Orthop*. 2019;4(2):2473011419838500. doi: 10.1177/2473011419838500
5. Fraissler L, Konrads C, Hoberg M, Rudert M, Walcher M. Treatment of hallux valgus deformity. *EFORT Open Rev*. 2016;1(8):295–302. doi: 10.1302/2058-5241.1.000005
6. Ferreira GF, Nunes GA, Banca V, Michaelis LF, Lewis TL, Ray R, Lam P, Pereira Filho MV. Minimally invasive hallux valgus surgery using 3D printed patient specific instrumentation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(6):2553–9. doi: 10.1007/s00402-024-05383-6
7. Faroug R, Bagshaw O, Conway L, Ballester JS. Increased recurrence in Scarf osteotomy for mild & moderate hallux valgus with Meary's line disruption. *Foot Ankle Surg*. 2019;25(5):608–11. doi: 10.1016/j.fas.2018.06.002
8. Flaherty A, Chen J. Minimally invasive chevron Akin osteotomy for hallux valgus correction. *JBJS Essent. Surg. Tech*. 2024;14(1):e22.00021. doi: 10.2106/JBJS.ST.22.00021
9. Torrent J, Baduell A, Vega J, Malagelada F, Luna R, Rabat E. Open vs minimally invasive Scarf osteotomy for hallux valgus correction: A randomized controlled trial. *Foot Ankle Int*. 2021;42(8):982–93. doi: 10.1177/10711007211003565
10. Rouveyrol M, Harrosch S, Curvale G, Rochwerger A, Mattei JC. Does screwless scarf osteotomy for hallux valgus increase the risk of transfer metatarsalgia? *Orthop. Traumatol Surg. Res*. 2021;107(6):102853. doi: 10.1016/j.otsr.2021.102853
11. Tao T, Jiang Y, Li W, Li Y, Du J, Gui J. Relationship of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility, surgical outcome and prognosis of hallux valgus in a Chinese Han population. *Foot Ankle Surg*. 2019;25(2):198–203. doi: 10.1016/j.fas.2017.10.010
12. Kido M, Ikoma K, Sotozono Y, Ikeda R, Imai K, Maki M, Ohashi S, Kubo T. The influence of hallux valgus and flatfoot deformity on metatarsus primus elevatus: A radiographic study. *J. Orthop. Sci*. 2020;25(2):291–6. doi: 10.1016/j.jos.2019.03.020
13. Kanemitsu M, Nakasa T, Ikuta Y, Sumii J, Nekomoto A, Kawabata S, Deie M, Adachi N. Morphology and deformity of the distal phalanx in hallux valgus. *J. Orthop. Sci*. 2023;S0949-2658(23)00269–5. doi: 10.1016/j.jos.2023.09.010
14. Nebhani N, Yatin Trivedy M, Heyes G, Molloy A, Mason L. Hallux valgus interphalangeal measurement: comparison of the 2 radiographic methods. *Foot Ankle Spec*. 2022;19386400221078677. doi: 10.1177/19386400221078677
15. Ahn J, Jeong BO. Relationship between foot width reduction and clinical outcomes after Chevron osteotomy for hallux valgus deformity. *Clin. Orthop. Surg*. 2023;15(1):159–65. doi: 10.4055/cios21272
16. Milczarek M, Nowak K, Tomasik B, Milczarek J, Laganowski P, Domzalski M. Additional Akin proximal phalanx procedure has a limited effect on the outcome of Scarf osteotomy for hallux valgus surgery. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc*. 2021;111(6). doi: 10.7547/20-071
17. Butler JJ, Hartman H, Rettig S, Konar K, Randall G, Samsonov AP, Kennedy JG. Similar outcomes following scarf-Akin osteotomy compared to scarf-alone osteotomy for the treatment of hallux valgus: A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2024;30(4):299–308. doi: 10.1016/j.fas.2024.01.003
18. Zhang FQ, Zhang Y, Wang X, Wang XM, Li YS, Luo ZX. Scarf osteotomy combined with soft tissue balance release for severe hallux valgus. *Zhongguo Gu Shang*. 2022;35(12):1132–7. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.12.005
19. Kramer J, Barry LD, Helfman D, Mehnert JA, Pokrifcak VM. The modified Scarf bunionectomy. *J. Foot Surg*. 1992;31(4):360–7.
20. Barouk LS. Scarf osteotomy for hallux valgus correction. Local anatomy, surgical technique, and combination with other forefoot procedures. *Foot Ankle Clin*. 2000;5(3):525–58.
21. Barouk LS. The effect of gastrocnemius tightness on the pathogenesis of juvenile hallux valgus: a preliminary study. *Foot Ankle Clin*. 2014; 19(4):807–22. doi: 10.1016/j.fcl.2014.08.005
22. Tan MWP, Chen JY, Yeo EMN. Clinical outcomes of Scarf-Akin osteotomy for hallux valgus with simultaneous Bunionette correction: A propensity score-matched cohort analysis. *J. Foot Ankle Surg*. 2022;61(3):520–7. doi: 10.1053/j.jfas.2021.10.003
23. Cano DP, Lagos MA, Baduell A, González JTA, Torre CM, Rios J. Immediate effect of hallux valgus surgery on the biomechanical behavior of the first ray. *Foot Ankle Surg*. 2024;S1268-7731(24)00074–2. doi: 10.1016/j.fas.2024.04.001

24. Ferreira GF, Borges VQ, Moraes LVM, Stefani KC. Percutaneous Chevron/Akin (PECA) versus open scarf/Akin (SA) osteotomy treatment for hallux valgus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0242496. doi: 10.1371/journal.pone.0242496
25. Castioni D, Fanelli D, Gasparini G, Iannò B, Galasso O. Scarf osteotomy for the treatment of moderate to severe hallux valgus: Analysis of predictors for midterm outcomes and recurrence. *Foot Ankle Surg*. 2020;26(4):439–44. doi: 10.1016/j.fas.2019.05.013
26. Xiang L, Mei Q, Wang A, Fernandez J, Gu Y. Gait biomechanics evaluation of the treatment effects for hallux valgus patients: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2022;94:67–78. doi: 10.1016/j.gaitpost.2022.02.026
27. Скребцов АВ, Никитина ВК, Протско ВГ, Тамоев СК, Скребцов ВВ, Якушев ДС. Анализ среднесрочных результатов коррекции вальгусной деформации первого пальца стопы. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2023;30(3): 315–24. [Skrebtsov AV, Nikitina VK, Protsko VG, Tamoev SK, Skrebtsov VV, Yakushev DS. Analysis of medium-term results of correction of hallux valgus deformity of the first toe. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2023;30(3):315–24 (In Russ.)].
28. Clees S, Flanagan G, Pavier J, Reilly I. Correction of hallux abducto valgus by scarf osteotomy. A ten-year retrospective multicentre review of patient reported outcomes shows high satisfaction rates with podiatric surgery. *J. Foot Ankle Res*. 2022;15(1):44. doi: 10.1186/s13047-022-00546-3
29. Wu JD, Chen ZU, Qi YZ, Li XY, Pan XU, Hong MA, Jin BR, Ma ZU. Effect of Scarf and Chevron combined with Akin on postoperative balance in patients with moderate to severe foot bunion. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2023;27(17):8225–33. doi: 10.26355/eurrev_202309_33583
30. Kuliński P, Tomczyk Ł, Pawik Ł, Olech J, Morasiewicz P. Radiographic outcomes of hallux valgus deformity correction with Chevron and Scarf osteotomies. *J. Foot Ankle Surg*. 2023;62(4):676–82. doi: 10.1053/j.jfas.2023.02.007
31. Wang X, Wen Q, Li Y, Liu C, Zhao K, Zhao H, Liang X. Introduction of the revolving scarf osteotomy for treating severe hallux valgus with an increased distal metatarsal articular angle: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2019;20(1):508. doi: 10.1186/s12891-019-2874-8
32. Lorei TJ, Kinast C, Klärner H, Rosenbaum D. Pedographic, clinical, and functional outcome after scarf osteotomy. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2006; 451:161–6. doi: 10.1097/01.blo.0000229297.29345.09
33. Tay AYW, Goh GS, Koo K, Yeo NEM. Third-generation minimally Invasive Chevron-Akin Osteotomy for Hallux Valgus Produces Similar clinical and radiological outcomes as Scarf-Akin osteotomy at 2 years: A matched cohort study. *Foot Ankle Int*. 2022;43(3):321–30. doi: 10.1177/10711007211049193
34. Alshehri AS, Alzahrani FA, Aljaafri ZA, Shalash NA. Outcomes of hallux valgus corrective osteotomy: A tertiary hospital experience. *Cureus*. 2023;15(10):e46422. doi: 10.7759/cureus.46422
35. Sieloff MR, Tokarski AR, Elliott AD, Jacobs PM, Borgert AJ. The Incidence of complications following Scarf osteotomy for the treatment of hallux valgus: A systematic review with meta-analysis. *J. Foot Ankle Surg*. 2023;62(4):610–7. doi: 10.1053/j.jfas.2022.11.017
36. Choi JH, Zide JR, Coleman SC, Brodsky JW. Prospective study of the treatment of adult primary hallux valgus with scarf osteotomy and soft tissue realignment. *Foot Ankle Int*. 2013;34(5):684–90. doi: 10.1177/1071100712472489
37. Hagio T, Yoshimura I, Kanazawa K, Minokawa S, Ishimatsu T, Nagatomo M, Sugino Y, Yamamoto T. Risk factors for recurrence of hallux valgus deformity after minimally invasive distal linear metatarsal osteotomy. *J. Orthop. Sci*. 2022;27(2):435–9. doi: 10.1016/j.jos.2020.12.013
38. Lipscombe S, Molloy A, Sirikonda S, Hennessy MS. Scarf osteotomy for the correction of hallux valgus: midterm clinical outcome. *J. Foot Ankle Surg*. 2008;47(4):273–7. doi: 10.1053/j.jfas.2008.02.021
39. Suh JW, Jang HS, Park HW. Iatrogenic second transfer metatarsalgia and the first metatarsal shortening and elevation after Scarf osteotomy. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(4):464–70. doi: 10.1016/j.fas.2021.11.005
40. Lalevee M, de Cesar Netto C, ReSurg, Boubilil D, Coillard JY. Recurrence rates with longer-term follow-up after hallux valgus surgical treatment with distal metatarsal osteotomies: A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Int*. 2023;44(3):210–22. doi: 10.1177/10711007231152487
41. Ezzatvar Y, López-Bueno L, Fuentes-Aparicio L, Dueñas L. Prevalence and predisposing factors for recurrence after hallux valgus surgery: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med*. 2021; 10(24):5753. doi: 10.3390/jcm10245753
42. Shibuya N, Kyprios EM, Panchani PN, Martin LR, Thorud JC, Jupiter DC. Factors associated with early loss of hallux valgus correction. *J. Foot Ankle Surg*. 2018;57(2):236–40. doi: 10.1053/j.jfas.2017.08.018
43. Li X, Guo M, Zhu Y, Xu X. The excessive length of first ray as a risk factor for hallux valgus recurrence. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205560. doi: 10.1371/journal.pone.0205560
44. Heyes GJ, Vosoughi AR, Weigelt L, Mason L, Molloy A. Pes planus deformity and its association with hallux valgus recurrence following Scarf osteotomy. *Foot Ankle Int*. 2020;41(10):1212–8. doi: 10.1177/1071100720937645
45. Silva BAMD, Zandoná DA, Siqueira DB, Alves RA. Scarf osteotomy for hallux valgus correction: radiological and clinical analysis. *Acta Ortop. Bras*. 2022;30(4):e249410. doi: 10.1590/1413-785220223004e249410
46. Park CH, Lee WC. Recurrence of hallux valgus can be predicted from immediate postoperative non-weight-bearing radiographs. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2017;99(14):1190–7. doi: 10.2106/JBJS.16.00980
47. Li Z, Yu W, Lin A, Fu K, Fang Z. Comparative effects of modified rotary scarf osteotomy and traditional Scarf osteotomy in treating moderate to severe hallux valgus: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2024;25(1):61. doi: 10.1186/s12891-023-07156-5

УДК 615.272.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31



Сравнительная оценка активности лизостафина против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и их биопленок

Е.М. Гордина¹, С.А. Божкова¹, Д.А. Гончарук², Е.Н. Ткач², А.Р. Касимова^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-технологический центр «БиоИнвест», Москва, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: сравнительная оценка активности фермента лизостафина против *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов ортопедического профиля, и их биопленок. **Материалы и методы.** Изучено действие лизостафина в отношении 120 клинических (30 MSSA, 30 MRSA, 30 MSSE, 30 MRSE) и 4 эталонных штаммов стафилококков. МИК лизостафина определяли методом серийных разведений (0,06 до 512 мг/л). Влияние на биопленкообразование и биопленки оценивали по методу O'Toole. Анализ данных выполняли в GraphPad Prism. **Результаты.** Показано, что лизостафин был в 2 раза активнее в отношении чувствительных к метициллину штаммов, а также активнее в отношении *S. aureus*, чем против *S. epidermidis*. Изученные концентрации лизостафина эффективно предотвращали образование биопленок, более эффективно у штаммов MSSA. Показатель MBIC90 лизостафина определен в 4 раза выше для MRSE и в два раза выше для штаммов *S. aureus*. Показатель MBEC90 лизостафина в отношении *S. epidermidis* был в 32 раза выше, чем для культур *S. aureus*. **Заключение.** Выраженное антистафилококковое действие лизостафина, а также его активное деструктивное действие на биопленки *S. aureus* представляют особый интерес для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику для борьбы со стафилококковой инфекцией, в том числе связанной с различными имплантатами в ортопедии, стоматологии, кардиологии.

Ключевые слова: *S. aureus*, *S. epidermidis*, лизостафин, биопленка, антибиотикорезистентность

Поступила в редакцию: 25.09.2024. Получена после доработки: 14.10.2024, 21.10.2024, 18.11.2024. Принята к публикации: 28.11.2024

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н., Касимова А.Р. Сравнительная оценка активности лизостафина против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и их биопленок. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:27–31. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31

Для корреспонденции: Гордина Екатерина Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Байкова, 8); ORCID: 0000-0003-2326-7413; тел.: +7 (964) 339-25-08; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Comparative evaluation of lysostaphin activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and their biofilms

Е.М. Gordina¹, S.A. Bozhkova¹, D.A. Goncharuk², E.N. Tkach², A.R. Kasimova^{1,3}

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Scientific and Technological Center "BioInvest", Moscow, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Objective. To conduct a comparative evaluation of lysostaphin activity against isolates of *S. aureus*, *S. epidermidis* and their biofilms, obtained from orthopedic patients. **Materials and methods.** The study examines the effect of lysostaphin on 120 clinical bacterial isolates (30 MSSA, 30 MRSA, 30 MSSE, and 30 MRSE) alongside four reference strains of staphylococci. The minimum inhibitory concentration of lysostaphin was determined using a serial dilution method (ranging from 0.06 to 512 mg/l). The effect on biofilms and their formation was assessed by means of the O'Toole method. Data analysis was performed using GraphPad Prism software. **Results.** According to the results, lysostaphin exhibited twice the activity against methicillin-sensitive strains and was more effective against *S. aureus* compared to *S. epidermidis*. The studied concentrations of lysostaphin effectively prevented biofilm formation, particularly in MSSA strains. The MBIC90 value for lysostaphin was found to be four times higher for MRSE strains and twice as high for *S. aureus*. Additionally, the MBEC90 value of lysostaphin against *S. epidermidis* was 32 times greater than that observed for *S. aureus*. **Conclusion.** The pronounced anti-staphylococcal activity of lysostaphin, along with its significant destructive effect on *S. aureus* biofilms, offers a considerable potential for further investigation and implementation in clinical practice to combat staphylococcal infections, including those associated with various implants in orthopedics, dentistry, and cardiology.

Keywords: *S. aureus*, *S. epidermidis*, lysostaphin, biofilm, antibiotic resistance

Received 25 September 2024; Revised 14, 21 October, 18 November 2024; Accepted 28 November 2024

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Goncharuk D.A., Tkach E.N., Kasimova A.R. Activity of lysostaphin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and their biofilms. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:27–31. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31

Corresponding author: Ekaterina M. Gordina, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8 Akademika Baykova street, St. Petersburg, 195427, Russia); ORCID: 0000-0003-2326-7413; phone: +7 (964) 339-25-08; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Хотя техника медицинских и хирургических манипуляций совершенствуется, стафилококки остаются основными бактериями, вызывающими широкий спектр заболеваний [1]. Несмотря на варьирование соотношения частоты выделения патогенов, *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* занимают лидирующие позиции не только среди всех видов стафилококков, но и в структуре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в травматологии-ортопедии в целом. В нашем исследовании 2024 года показано, что в течение 12-летнего периода в 33% случаях возбудителями ортопедической инфекции были *S. aureus*, в 19% – *S. epidermidis* [2]. Аналогичные данные представили А.В. Цискарашвили и соавт., показав, что в течение 6 лет в структуре ведущих возбудителей перипротезной инфекции доля *S. aureus* составила 31,9 %, *S. epidermidis* – 20% [3].

В дополнение к хорошо известным генетическим механизмам, лежащим в основе устойчивости стафилококков к антибиотикам, эти бактерии способны демонстрировать и другие стратегии противостояния воздействию противомикробных препаратов, одна из которых – формировать биопленки. Стафилококковые биопленки являются основной причиной развития инфекций, связанных с установкой различных имплантатов в травматологии и ортопедии, в стоматологии и кардиологии [4]. После образования биопленки на имплантированном медицинском устройстве или поврежденной ткани ее трудно разрушить. Имплантированный суставной протез является бессосудистым, а область контакта кости и протеза относительно слабо васкуляризирована, поэтому инфекции могут развиваться несмотря на все усилия по профилактике, трудно поддаются лечению и в подавляющем большинстве случаев требуют удаления инфицированной металлоконструкции или эндопротеза, а также всех пораженных тканей для купирования инфекции. Современные подходы к антимикробной терапии инфекций, связанных с биопленками, в значительной степени оказались безуспешными, и необходима разработка дополнительных методов для эффективной элиминации возбудителя из инфекционного очага.

Антимикробная пептидаза лизостафин, бактериоцин класса III, является Zn-зависимой антибактериальной эндопептидазой, вырабатываемой *Staphylococcus simulans biovar staphylolyticus* [5]. Лизостафин эффективен против активно растущих стафилококков и бактерий со сниженной метаболической активностью за счет деструкции пептидогликана их клеточной стенки [5, 6]. Определенный интерес представляют исследования возможного применения лизостафина для профилактики развития и лечения уже существующих инфекционных заболеваний, вызванных различными видами стафилококков.

Цель исследования – сравнительная оценка активности фермента лизостафина против *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов ортопедического профиля, и их биопленок.

Материалы и методы

Для выполнения исследований фермент лизостафин был получен генно-инженерным методом [7]. Протестировано 120 клинических штаммов стафилококков, фенотипически различных *S. aureus* ($n = 60$) и *S. epidermidis* ($n = 60$), выделенных в 2023 г. Идентификацию выделенных культур выполняли методом Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (Score $\geq 2,0$). Чувствительность к различным антибактериальным препаратам изучали в соответствии с EUCAST v.13 дискосиффузионным методом, а также E-тестом.

Антистафилококковое действие в отношении эталонных штаммов метициллин-чувствительного *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), метициллин-резистентного ATCC 43300 (MRSA), метициллин-чувствительного *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), метициллин-резистентного *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) определяли кинетическим исследованием (SPECTROstar NANO) в течение суток с периодическим измерением оптической плотности (ОП) МХБ (бульон Мюллера – Хинтона) с бактериями (0,5 McF) и различным содержанием лизостафина (0,125 до 16 мг/л) при 37 °C. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изучали методом серийных разведений в МХБ (от 0,06 до 512 мг/л). Сравнительная оценка действия лизостафина на образование биопленок выполнена путем внесения в лунки 96-луночного планшета 180 мкл бульона LB с 1% глюкозы и лизостафина (от 0,25 до 512 мг/л). Далее в питательную среду добавляли взвесь стафилококков (1×10^8 КОЕ/мл). Планшеты инкубировали в течение суток при 37 °C, затем дважды промывали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета (20 минут) с последующей спиртовой экстракцией. Результаты оценивали по ОП полученных экстрактов (570 нм). Концентрацией предупреждения образования биопленки ВРС (biofilm prevention concentration) считали наименьшую концентрацию фермента, при которой ОП экстрактов генцианвиолета опытных лунок не имела статистической значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля с питательной средой без бактерий.

Для формирования биопленок в лунки планшета вносили 180 мкл бульона Luria-Bertani (LB) с 1% глюкозы и 20 мкл взвеси суточной культуры бактерий (0,5 по шкале МакФарланда). Через 24 часа среду сливали, лунки промывали, обрабатывали лизостафином (0,125–256 мг/л) и оставляли на 2 часа. Далее промывали и добавляли в лунку водный раствор резазурина,

инкубировали 2 часа в темноте при 37 °С. За значение MBIC (minimal biofilm inhibitory concentration) принимали наименьшую концентрацию лизостафина, при которой не регистрировали изменение окраски резазурина с синего на розовый.

Для определения MBEC (minimal biofilm eradication concentration) сформированные по методике описанной выше биопленки обрабатывали лизостафином (от 4 до 256 мг/л) в течение 24 часов, а затем промывали и окрашивали. За значение MBEC принимали наименьшую концентрацию, при которой ОП с экстрактами генцианвиолета опытных лунок не имела статистической значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля. Для всех показателей рассчитывали минимальные концентрации, ингибирующие 50 и 90% бактериальных штаммов или их биопленок. Полученные данные были проанализированы в программе GraphPad Prism 9.0 с использованием t-теста. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Выполненное кинетическое исследование показало, что среди протестированных эталонных штаммов более восприимчивыми к действию лизостафина были *S. aureus*, чем *S. epidermidis* (рис.). МИК лизостафина в отношении *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) составила 0,06 мг/л, для *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) – 0,125 мг/л, *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE) – 2 мг/л, *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) – 0,5 мг/л.

В отношении всех клинических штаммов *S. aureus* МИК варьировали от 0,03 до 0,5 мг/л (табл. 1). Показано, что фенотип чувствительности культур к антибактериальным препаратам не оказывал влияния на чувствительность стафилококков к лизостафину, однако лизостафин был в 2 раза более активен против MSSA, чем против MRSA.

В отношении клинических культур MSSE также регистрировали более выраженную активность лизостафина, чем против MRSE, но показатель МИК90 был одинаков для всех штаммов данного вида. Отмечено, что лизостафин был значительно активнее в отношении *S. aureus*, чем *S. epidermidis*. Так, МИК90 лизостафина был в 4 раза выше для представителей КОС.

Лизостафин в тестируемых концентрациях активно ингибировал процесс биопленкообразования эталонными штаммами, а также предотвращал образование биопленок всеми клиническими культурами стафилококков. При этом фермент проявлял большую активность в отношении *S. aureus* (табл. 2). Так, показатель ВРС для культур *S. aureus* определяли в 2–4 раза ниже, чем для *S. epidermidis*. Концентрация лизостафина 4 мг/л полностью предотвращала биопленкообразование практически у всех клинических изолятов.

Установлено, что для предупреждения формирования биопленок, устойчивых к метициллину *S. aureus*, требовалась большая концентрация лизостафина, и показатель ВРС50/90 для штаммов MRSA был в 2 раза выше, при этом аналогичных различий для *S. epidermidis* не выявлено.

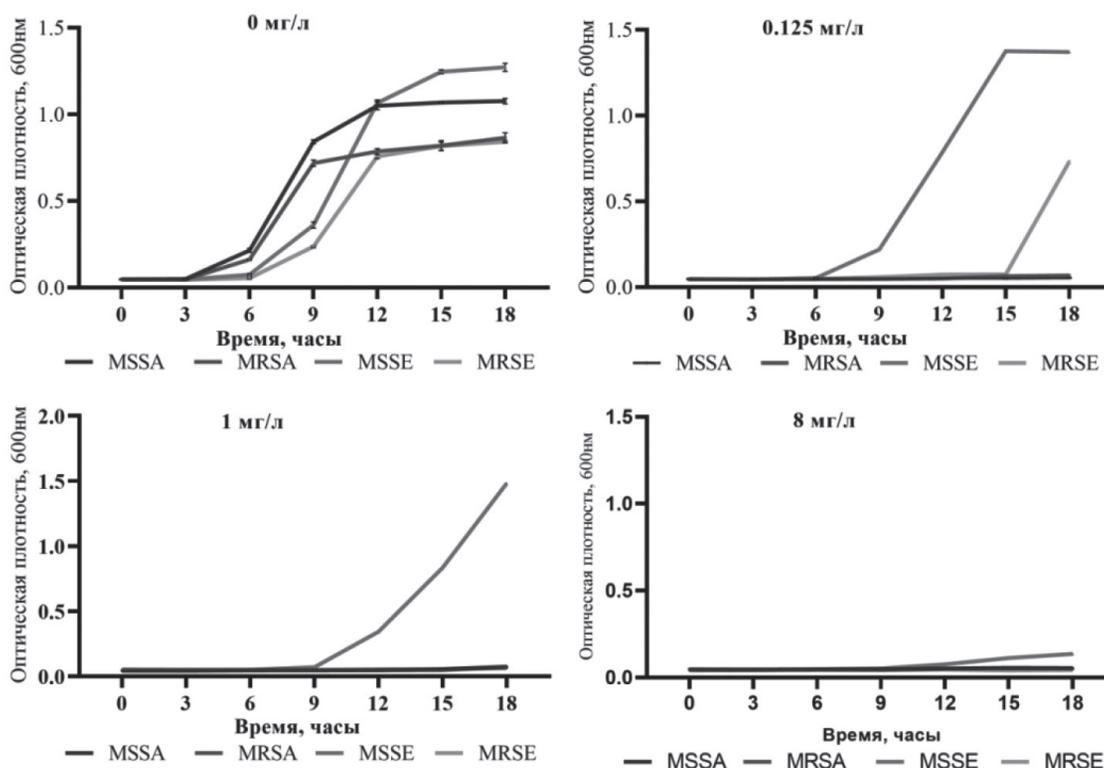


Рис. Динамика нарастания биомассы стафилококков в течение 18 часов в присутствии различных концентраций лизостафина.

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации лизостафина в отношении клинических штаммов стафилококков

Показатель	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)	MSSE (n = 30)	MRSE (n = 30)
МИК _{50/90} (мг/л)	0,125/0,25	0,25/0,5	0,5/2	1/2

Примечание: MSSA – метициллин-чувствительные *S. aureus*; MRSA – метициллин-резистентные; MSSE – метициллин-чувствительные *S. epidermidis*; MRSE – метициллин-резистентного *S. epidermidis*.

Таблица 2

Сравнение активности лизостафина в отношении биопленок, мг/л

Показатель	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)	MSSE (n = 28)	MRSE (n = 30)
BPC _{50/90}	0,5/2	1/4	2/4	2/4
MBIC _{50/90}	2/8	1/8	2/4	2/16
MBEC _{50/90}	4/8	4/8	32/256	32/256

Примечание: BPC – концентрация предупреждения образования биопленки; MBIC – минимальная концентрация, ингибирующая биопленку; MBEC – минимальная концентрация эрадикации биопленки.

В экспериментах по оценке минимальной концентрации, ингибирующей биопленку (MBIC), установлено, что наибольшее влияние лизостафин оказывал на MSSE, и концентрация 4 мг/л вызывала гибель стафилококков в составе суточной биопленки у 90% метициллин-чувствительных *S. epidermidis* (табл. 2). В свою очередь показатель MBIC₉₀ лизостафина был в 4 раза выше для MRSE и в 2 раза выше для *S. aureus* вне зависимости от их чувствительности к метициллину.

В соответствии с полученными минимальными концентрациями эрадикации биопленки (MBEC) установлено, что активность лизостафина против биопленок *S. aureus* в 32 раза выше, чем в отношении биопленок *S. epidermidis* (табл. 2).

Обсуждение

Стафилококки характеризуются наличием значительного количества факторов патогенности и персистенции [4]. Кроме того, все чаще регистрируют штаммы, устойчивые к антибактериальным препаратам, и лизостафин является одним из перспективных антистафилококковых агентов [8, 9]. В нашем исследовании все протестированные клинические изоляты стафилококков показали чувствительность к данному ферменту. В своей работе X. Yang и соавт. установили, что все протестированные штаммы стафилококков (n = 257) были восприимчивы к действию фермента и МИК регистрировали в диапазоне концентраций лизостафина от 0,03 до 2 мкг/мл [10].

Эффективность действия ферментных агентов связана с наличием субстрата действия, именно поэтому лизостафин как представитель группы эндопептидаз демонстрирует различную активность против матрикса биопленок разных видов стафилококков. В нашем исследовании показаны различия по трем сравниваемым показателям действия лизостафина на стафилококковые биопленки, что может быть связано с различными компонентами продуцируемого матрикса

у *S. aureus* и *S. epidermidis*. Матрикс биопленок стафилококков состоит из полисахаридов, белков, тейхоевых кислот и экстрацеллюлярной ДНК [4]. Процентное соотношение компонентов матрикса варьирует, однако в настоящее время установлено, что преобладание какого-либо из компонентов не зависит от вида и является штаммовой характеристикой [4, 11, 12]. Несмотря на это, существуют закономерности, позволяющие предположить состав матрикса определенного вида стафилококков. По полученным нами данным четко прослеживается активность лизостафина именно против биопленок *S. aureus*, основной компонент матрикса которых состоит из белковых компонентов. В ряде исследований показано, что MRSA и клинические изоляты *S. epidermidis* продуцируют белковый матрикс, в то время как MSSA чаще демонстрируют PIA-зависимый тип биопленкообразования, однако данные нашего исследования позволяют предположить явные различия состава матрикса протестированных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Биоактивные соединения, направленные на разрушение биопленки, подразделяют на две категории: вещества, разрушающие матрикс биопленки, и вещества, активные в отношении бактерий, встроенных в биопленку, включая метаболически неактивные клетки [19]. Результаты выполненного нами экспериментального исследования с резазурином показали значительное ингибирование биопленок *S. aureus* и *S. epidermidis* через 2 часа инкубации с лизостафином в концентрации до 16 мг/л, что подтверждает способность лизостафина проникать в биопленку и оказывать бактерицидное действие на sessile формы стафилококков.

Для борьбы с инфекциями, связанными с биопленками, в частности с развитием имплантат-ассоциированной инфекции, главным является не допустить адгезию бактерий на поверхность имплантата и окружающих его тканей, а также предупредить формирование микробных биопленок. В свою очередь, наличие новых

эффективных действующих веществ для ингибирования и диспергирования биопленок будет способствовать выбору адекватных терапевтических стратегий для борьбы с конкретными инфекциями.

Заключение

Выполненное экспериментальное исследование демонстрирует высокую антистафилококковую активность фермента лизоцифина в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов ортопедического профиля. Протестированная эндопептидаза характеризуется отсутствием избирательного действия на штаммы с различной чувствительностью к антибактериальным препаратам, однако установлены различия в видовой восприимчивости к лизоцифину у стафилококков. Так, МИК фермента были ниже против клинических культур *S. aureus*. Бактерицидная активность лизоцифина на клетки стафилококков в составе сформированной биопленки, характеризующихся сниженными метаболическими процессами, а также способность разрушать компоненты матрикса указывают на необходимость дальнейших исследований данного соединения с целью потенциального и перспективного использования лизоцифина в качестве активного действующего вещества для профилактики развития стафилококковых инфекций, а также для лечения уже существующих хронических инфекций, связанных с имплантатами в ортопедии, кардиологии и стоматологии.

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

Источники финансирования: научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания № 056-00123-21-00.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕМГ, САБ

Экспериментальные работы – ЕМГ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Статистическая обработка – ЕМГ, САБ.

Написание текста – ЕМГ, САБ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Редактирование – ЕМГ, САБ

Литература / References

- Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, et al. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)*. 2022;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464
- Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66–75. [Kasimova AR, Tufanova OS, Gordina EM, Gvozdetsky AN, Radaeva KS, Rukina AN, Bozhkova SA, Tikhilov RM. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infections from 2011 to 2022: A Retrospective Study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(1):66–75 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-16720
- Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений ортопедии*. 2022;28(2):179–188. [Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Novozhilova EA. Analysis of six-year monitoring of common pathogens causing periprosthetic joint infection of major joints and the tendency to resistance. *Genij Ortopedii*. 2022;28(2):179–188 (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x
- Yue Y, Chen K, Sun C, Ahmed S, Ojha SC. Antimicrobial peptidase lysostaphin at subinhibitory concentrations modulates staphylococcal adherence, biofilm formation, and toxin production. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):311. doi: 10.1186/s12866-023-03052-z
- Mitkowski P, Jagielska E, Nowak E, Bujnicki JM, Stefaniak F, Niedzialek D, et al. Structural bases of peptidoglycan recognition by lysostaphin SH3b domain. *Sci Rep*. 2019;9(1):5965. doi: 10.1038/s41598-019-42435-z
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н. Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизоцифина. *КМАХ*. 2023;1(25):77–82. [Gordina EM, Bozhkova SA, Labutin DV, Goncharuk DA, Tkach EN. Antistaphylococcal activity and cytocompatibility of lysostaphin. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2023;1(25):77–82 (In Russ.)]. doi:10.36488/cmacc.2023.1.77-82
- Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2016;101:56–67. doi: 10.1016/j.micpath.2016.10.028
- Sadoogh AS, Ghaznavi-Rad E, Sadelaji S, Abtahi H. *In vivo* efficiency of the produced recombinant lysostaphin antimicrobial peptide in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin infection in a mouse model. *Iran J Microbiol*. 2023;15(2):243–250. doi: 10.18502/ijm.v15i2.12476
- Yang XY, Li CR, Lou RH, Wang YM, Zhang WX, Chen HZ, et al. *In vitro* activity of recombinant lysostaphin against *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in Beijing, China. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt1):71–76. doi: 10.1099/jmm.0.46788-0
- Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, Mainar-Jaime RC, Arenas J. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;10(1):3. doi: 10.3390/antibiotics10010003
- François P, Schrenzel J, Götz F. Biology and Regulation of Staphylococcal Biofilm. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5218. doi: 10.3390/ijms24065218
- Grishin AV, Lavrova NV, Lyashchuk AM, Strukova NV, Generalova MS, Ryazanova AV, et al. The Influence of Dimerization on the Pharmacokinetics and Activity of an Antibacterial Enzyme Lysostaphin. *Molecules*. 2019;24(10):1879. doi: 10.3390/molecules24101879

УДК 616.24-002.5-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-32-35



Эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулезе легких

Ю.И. Цылева¹, С.А. Белов²¹ Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Россия² Медицинский комплекс Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Цель: определить эффективность применения клапанной бронхоблокации у пациентов с деструктивным туберкулезом легких и изучить факторы, влияющие на результативность метода. **Материалы и методы:** изучены результаты комплексного лечения 66 пациентов с деструктивным туберкулезом легких в противотуберкулезном диспансере в период 2021–2024 гг. с применением клапанной бронхоблокации. **Результаты:** применение метода спустя год позволило добиться закрытия полости распада у 56,1% (37/66) пациентов и прекращения бактериовыделения у 65,2% (15/23) больных. При этом эффективность закрытия полости распада при инфильтративном туберкулезе легких составила 84,6% (33/39), при фиброзно-кавернозном – 14,8% (4/27) ($p < 0,05$). Кроме того, наилучшая действенность метода отмечена при длительности заболевания до года (65%), размерах полости деструкции до 2 см (78,6%) и 2–4 см (67,7%). Связь эффективности с лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза не установлена. Осложнения блокации развились у 16/66 (24,3%) пациентов и были разрешены повторной бронхоскопией. **Заключение:** клапанная бронхоблокация является эффективным нерезекционным методом лечения пациентов с деструктивным туберкулезом легких и нуждается в персонализированном определении показаний к вмешательству.

Ключевые слова: клапанная бронхоблокация, деструктивный туберкулез, полость распада

Поступила в редакцию: 08.08.2024. Получена после доработки: 30.09.2024, 24.10.2024. Принята к публикации: 22.11.24

Для цитирования: Цылева Ю.И., Белов С.А. Эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулезе легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:32–35. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-32-35

Для корреспонденции: Цылева Юлия Игоревна – врач – торакальный хирург, Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041, ул. Пятнадцатая-2, Владивосток); ORCID: 0000-0003-3788-3663; тел.: 8 (950) 292-86-95; e-mail: yu.tsyleva@gmail.com

Efficacy of valvular bronchial blocking in treating patients with destructive pulmonary tuberculosis

Yu.I. Tsyleva¹, S.A. Belov²¹ Primorsky Regional Antituberculosis Dispensary, Vladivostok, Russia² Medical Complex of the Federal University, Vladivostok, Russia

Objective. To determine the efficacy of valvular bronchial blocking in patients with destructive pulmonary tuberculosis and to examine the factors affecting the performance of the technique. **Materials and methods.** The study analyzes the outcomes of comprehensive treatment for 66 patients diagnosed with destructive pulmonary tuberculosis. The treatment was provided at a tuberculosis dispensary from 2021 to 2024 and involved valvular bronchial blocking. **Results.** One year following the intervention, the technique resulted in the closure of cavitory lesions in 56.1% (37/66) of the patients, and the cessation of bacteriological excretion in 65.2% (15/23). Notably, the effectiveness of cavity closure in infiltrative pulmonary tuberculosis amounted to 84.6% (33/39), whereas in fibrocavernous tuberculosis – only 14.8% (4/27), with a statistically significant difference ($p < 0.05$). In addition, the optimal efficacy was registered in cases with the duration of the disease to be less than one year (65% success), with cavitory lesions up to 2 cm (78.6%) or 2–4 cm (67.7%). No correlation was observed between treatment efficacy and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. Complications of bronchial blocking developed in 16 out of 66 patients (24.3%) and were resolved through repeat bronchoscopy. **Conclusion.** Valvular bronchial blocking appears to be an effective non-resectional technique for the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis and requires personalized criteria for intervention.

Keywords: valvular bronchial blocking, destructive tuberculosis, cavitory lesion

Received 8 August 2024; Revised 30 September, 24 October 2024; Accepted 22 November 2024

For citation: Tsyleva Yu.I., Belov S.A. Valvular bronchoblockation in destructive pulmonary tuberculosis in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:32–35. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-32-35

Corresponding author: Yuliya I. Tsyleva, thoracic surgeon of Primorsky Regional Antituberculosis Dispensary (2 Fifteenth str., Vladivostok, 690041, Russia); ORCID: 0000-0003-3788-3663; phone: 8 (950) 292-86-95; e-mail: yu.tsyleva@gmail.com

На фоне значительного улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу легких (ТЛ) в стране в Приморском крае сохраняется высокая территориальная заболеваемость [1]. При этом на деструктивные

формы туберкулеза приходится до 42% случаев среди впервые выявленных больных [2].

Основной задачей фтизиохирурга остается ликвидация или закрытие полостей распада и прекращение

бактериовыделения. Один из нерезекционных способов достижения такого клинического эффекта – это создание в легком зоны локальной гиповентиляции [3, 4].

В настоящее время наряду с традиционными коллапсохирургическими вмешательствами широкое распространение получил метод клапанной бронхоблокации (КББ), предложенный А.В. Левиным [5, 6]. Способ эндоскопической блокации бронхов хорошо зарекомендовал себя при всех формах деструктивного туберкулеза, в том числе у пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя, низкой приверженностью к лечению, а также низкими функциональными резервами и тяжелым коморбидным фоном [7–9].

Вопрос рационального применения метода с учетом факторов, влияющих на его эффективность, сохраняет свою актуальность.

Цель исследования состояла в определении эффективности применения клапанной бронхоблокации у пациентов с деструктивным туберкулезом легких и изучить факторы, влияющие на результативность метода.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе легочно-хирургического отделения Приморского краевого противотуберкулезного диспансера и носило ретроспективный нерандомизированный характер. Изучены результаты комплексного лечения 66 пациентов с деструктивным туберкулезом легких в период 2021–2024 гг. с применением КББ. Из исследования исключены пациенты с осложненным течением туберкулезного процесса (кровоотечение, эмпиема плевры, бронхиальные свищи).

Все пациенты поступили в плановом порядке и прошли курс противотуберкулезной терапии с учетом чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ). Для оценки состояния трахеобронхиального дерева и противопоказаний к КББ всем пациентам выполнялась фибробронхоскопия. Бронхоблокацию проводили под местной анестезией (2% раствор лидокаина эндобронхиально) при помощи гибкого бронхоскопа в условиях эндоскопического кабинета. За период нахождения в отделении делали контроль рентгенограмм на первые сутки и перед выпиской. После выписки из стационара пациенты продолжали получать антибактериальную терапию амбулаторно с учетом чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам. При анализе результатов лечения уделяли внимание устранению полости распада, прекращению выделения МБТ в течение года. Хорошим результатом являлось закрытие полости деструкции и прекращение бактериовыделения, удовлетворительным – сохранение полости деструкции с прекращением бактериовыделения. Помимо этого оценивали факторы, влияющие на исход лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Рассчитывались среднее значение

показателя и стандартное отклонение. Для определения 95% доверительного интервала использовали метод Вилсона. При выполнении условия нормальности распределения, статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона (с поправкой Фишера). Связь между исследуемыми признаками измерялся коэффициентом корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За период 2021–2024 гг. проведено комплексное лечение 66 пациентов с применением метода КББ. Эти больные составили основную группу исследования. По половой структуре в группе мужчин было 57/66 (86,4 ± 4,2%) человек, женщин – 9/66 (13,6 ± 4,2%). По возрастной структуре в группе пациентов 18–19 лет было 4/66 (6,1 ± 2,9%) человека, 20–29 лет – 1/66 (1,5 ± 1,5%), 30–39 лет – 14/66 (21,2 ± 5%), 40–49 лет – 22/66 (33,3 ± 5,8%), 50–59 лет – 16/66 (24,2 ± 5,3%), 60–69 – 9/66 (13,6 ± 4,2%). Средний возраст пациентов составил 44,9 ± 11,6 года. Длительность заболевания до одного года была у 40/66 (60,6 ± 6%) пациентов, 1–3 года – 16/66 (24,2 ± 5,3%), 3–5 лет – 2/66 (3,0 ± 2,1%), более 5 лет – 8/66 (12,1 ± 4%), при этом у 14/66 (21,2 ± 5%) пациентов имелся рецидив заболевания.

Врачебной комиссией установлен инфильтративный ТЛ 39/66 (59,1 ± 6,1%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 27/66 (40,9 ± 6,1%). Лекарственная чувствительность МБТ при выявлении установлена у 22/66 (33,3 ± 5,8%) пациентов, 8/66 (12,1 ± 4%) – лекарственная устойчивость, 24/66 (36,4 ± 5,9%) – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), 11/66 (16,7 ± 4,6%) – широкая лекарственная устойчивость. На момент поступления в хирургическое отделение бактериовыделение сохранялось у 23/66 (34,8 ± 5,9%) пациентов, из них у 13/23 (56,5 ± 10,3%) имелась МЛУ.

Исследование органов грудной полости мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) подтвердило наличие у всех пациентов полости деструкции средним размером 3,4 ± 1,5 см. По величине полости распада пациенты распределились следующим образом: до 2 см – 14/66 (21,2 ± 5%) случая, 2–4 см – 34/66 (51,5 ± 6,2%), 4–6 см – 15/66 (22,7 ± 5,2%), более 6 см – 3/66 (4,6 ± 2,6%).

Сопутствующая патология у пациентов была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями в 6/66 (9,1 ± 3,5%) случаях, вирусным гепатитом – 7/66 (10,6 ± 3,8%), ХОБЛ – 9/66 (13,6 ± 4,2%), сахарным диабетом – 4/66 (6,1 ± 2,9%), ВИЧ-инфекцией – 5/66 (7,6 ± 3,3%).

Установка блокатора была проведена всем пациентам под местной анестезией на уровне долевых бронхов в условиях эндоскопического кабинета. При полостях распада различных локализаций выполнялась поэтапно – с интервалом в одну-две недели. Появление зоны локальной гиповентиляции на рентгенограммах

наблюдали с первых суток в 36/66 (54,6 ± 6,1%) случаях, при выписке – 49/66 (74,2 ± 5,4%), через 2 месяца 52/66 (81,8 ± 4,8%). Дальнейшего увеличения количества лечебных ателектазов отмечено не было.

Прекращение бактериовыделения к моменту выписки из хирургического отделения наступило у 7/23 (30,4 ± 9,6%) больных, к 2 месяцам – 11/23 (47,8 ± 10,4%), к концу года – 15/23 (65,2 ± 9,9%).

К моменту выписки из стационара хороший результат (закрытие полости распада и прекращение бактериовыделения) достигнут у 26/66 (39,4%, 95-й ДИ 28,5–51,5%) пациентов, удовлетворительный (сохранение полости деструкции при прекращении бактериовыделения) – 10/66 (15,2%, 95-й ДИ 8,4–25,7%). Спустя год лечения хороший результат был у 37/66 (56,1%, 95-й ДИ 44,1–67,4%) больных, удовлетворительный – 15/66 (22,7%, 95-й ДИ 14,3–34,2%). Отсутствие эффекта наблюдали в 14/66 (21,2%, 95-й ДИ 13,1–32,5%) случаях.

При изучении данных исследований значимой связи результативности КББ с возрастом, полом и сопутствующей патологией выявлено не было. Помимо этого, связь эффективности блокации с лекарственной чувствительностью МБТ также не установлена ($p > 0,05$).

Эффективность КББ в выборке зависела от давности заболевания. В среднем составила до года 65 ± 7,5%, 1–3 года – 31,3 ± 11,6%, более трех лет – 25 ± 15,3% случаев ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции Спирмена равен 1,0. Связь между исследуемыми признаками прямая, сила связи по шкале Чеддока – функциональная. Зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

Результативность блокации зависела от характера специфического процесса. Так, при инфильтративном ТЛ имела значимая разница эффективности закрытия полости распада до 33/39 (84,6 ± 5,8%), в сравнении с ФКТ 4/27 (14,8 ± 6,8%) ($p < 0,05$). Кроме того, по прекращению бактериовыделения отмечена значимая разница результата 11/13 (84,6 ± 10%) случаев с 4/10 (40 ± 15,5%) соответственно ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, действенность КББ зависела от размера полости деструкции и в среднем составила при полостях до 2 см 78,6 ± 11%, 2–4 см – 67,7 ±

8%, 4–6 см – 20 ± 10,3%, более 6 см – 0%. Коэффициент корреляции Спирмена равен 1,0. Связь между исследуемыми признаками прямая, сила связи по шкале Чеддока – функциональная. Зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде выявлены у 16/66 (24,3 ± 5,3%) пациентов (табл. 1).

В большинстве случаев осложнения устранены повторной бронхоскопией с репозиционированием блокатора и консервативной терапией. В отдаленном периоде (спустя год) наблюдалось появление локальных гипергрануляций у 7/66 (10,6 ± 3,8%) пациентов и стеноза бронха – 3/66 (4,6 ± 2,6%).

Обсуждение полученных результатов

Лечение пациентов с деструктивными формами туберкулеза остается актуальной проблемой фтизиатрии, а закрытие полости распада является приоритетной [10]. Вследствие неодинаковости специфического процесса и функциональных возможностей пациента метод достижения эффекта должен подбираться индивидуально.

Несмотря на разнообразие нерезекционных способов и методов лечения деструктивного туберкулеза КББ обладает широким спектром преимуществ и возможностей [5, 8, 11, 12].

Проведенное нами исследование в рамках легочно-хирургического отделения Приморского краевого противотуберкулезного диспансера, свидетельствует о значительном увеличении количества бронхоблокаций (с 19 операций в 2021 году до 75 в 2024 году), выполняемых пациентам с туберкулезом легких, что в свою очередь увеличило число больных с полным клиническим излечением.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности КББ пациентам с инфильтративным ТЛ ($p < 0,05$), а также больным с длительностью заболевания до одного года ($p < 0,05$), что не противоречит литературным данным. При этом корреляционной связи с лекарственной устойчивостью МБТ выявлено не было. Кроме того, доказана лучшая результативность КББ при полостях деструкции до 2 см ($p < 0,05$), что также подтверждают научные источники [7, 13].

Помимо этого, получен недостаточный эффект от КББ у пациентов с ФКТ и длительным анамнезом заболевания ($p < 0,05$), что связано, по нашему мнению, с формированием распространенного фиброза и ригидностью легочной ткани. Наряду с этим с ростом размеров полости распада более 4,0 см, эффективность КББ значительно снижалась ($p < 0,05$).

Возникшие ранние послеоперационные осложнения купировались консервативными мероприятиями и корригировались на этапе стационарного лечения повторной бронхоскопией.

Таким образом, клапанная бронхоблокация в клинической практике туберкулеза легких является эффективным методом закрытия полостей распада

Таблица

Осложнения клапанной бронхоблокации

Виды	Количество случаев	
	абс.	%
Самопроизвольная деблокация	7	10,6
Миграция и дислокация клапана	2	3,0
Острая дыхательная недостаточность	3	4,6
Блокировка каверны	3	4,6
Кровохарканье	1	1,5
Всего	16	24,3

при индивидуальном подходе и рациональном использовании метода лечения.

Заключение

Метод клапанной бронхоблокации является эффективным способом лечения пациентов с туберкулезом легких и позволяет увеличить число больных с полным клиническим излечением. Наибольшая результативность метода по данным проведенного исследования отмечена в случае инфильтративного туберкулеза легких с размером полости деструкции до 2 см и длительностью заболевания до 1 года.

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

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

Литература / References

1. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15–24. [Nechaeva OB. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15–24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
2. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Павленок И.В., Митрофанов Р.А., Нарышкина С.Л. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2020. [Revyakina OV, Filippova OP, Pavlenok IV, Mitrofanov RA, Naryshkina SL. The main indicators of tuberculosis control activity in the Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials). Novosibirsk: Publishing and printing Center of NGMU, 2020 (In Russ)].
3. Белов С.А. Применение трансплантатов в коллапсохирургии у пациентов с туберкулезом легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(1):23–7. [Belov SA. Application of transplants in collapse surgery in patients with lung tuberculosis. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):23–7 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-23-27
4. Corbetta L, Tofani A, Montinaro F, Michieletto L. Lobar collapse therapy using endobronchial valves as a new complementary approach to treat cavities in multidrug-resistant tuberculosis and difficult-to-treat tuberculosis: a case series. *Respiration*. 2016;92:316–28. doi: 10.1159/000450757
5. Краснов Д.В., Фадеев П.А., Склюев С.В., Петренко Т.И., Байке Е.Е. Клапанная бронхоблокация в лечении больных деструктивным туберкулезом легких. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2022. – 72 с. [Krasnov DV, Fadeev PA, Skluev SV, Petrenko TI, Bayke EE. Valve bronchoblocation in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. Novosibirsk: Publishing and printing Center of NGMU, 2022 (In Russ)].
6. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Туровцева И.А. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;90(4):12–8. [Lovachova OV, Shumskaya IYu, Turvtseva IA. New possibilities for non-surgical treatment of patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;90(4):12–8 (In Russ)].
7. Фадеев П.А., Краснов Д.В., Краснов В.А., Петрова Я.К., Склюев С.В., Грищенко Н.Г. Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:46–50. [Fadeev PA, Krasnov DV, Krasnov VA, Petrova YaK, Skluev SV, Grishenko NG. Prognostic factors of the efficiency of valve bronchial block in patients having destructive tuberculosis and low motivation for treatment. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:46–50 (In Russ)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-46-50
8. Склюев С.В., Краснов Д.В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2013;(5):49–52. [Skluev SV, Krasnov DV. Assessment of respiratory function in patients with cavitary infiltrative pulmonary tuberculosis and endobronchial valve implantation. *Pulmonologiya*. 2013;(5):49–52 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-49-52
9. Еримбетов К.Д., Бектурсинов Б.У., Зетов А.Ш. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(4):47–51. [Erimbetov KD, Bektursinov BU, Zetov ASH. Efficiency of valve bronchial block within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(4):47–51 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-51
10. Гиллер Д.Б., Бижанов А.Б., Хасаншин Г.С., Тришина Л.В., Клестова А.А. Пути повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бациллолизацией. *Хирургия*. 2013;6:83–7. [Giller DV, Bizhanov AB, Khasanshin GS, Trishina LV, Klestova AA. Treatment of the newly diagnosed destructive lung tuberculosis with elimination of bacilli. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;6:83–7 (In Russ)].
11. Аскалонова О.Ю., Цеймах Е.А., Левин А.В., Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):35–40. [Askalonova OU, Tseymakh EA, Levin AV, Zimonin PE. Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):35–40 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40
12. An H, Liu X, Yan M, Wang T, Gong W. Endobronchial valve treatment of tuberculosis cavities in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a randomized clinical study. *Pathogens*. 2022;11:899. doi: 10.3390/pathogens1108899
13. Краснов Д.В., Петрова Я.К., Склюев С.В., Мышкова Е.П. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):25–30. [Krasnov DV, Petrova YaK, Skluev SV, Myshkova EP. Factors providing impact on the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):25–30 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-25-30

УДК 616.39((571.13) + 616-008.9(571.13)

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-36-41



Обеспеченность взрослого населения региона Западной Сибири минеральными веществами

А.В. Брусенцова, Д.В. Турчанинов, В.А. Ширинский, Е.А. Вильмс, Т.А. Юнацкая

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Цель: гигиеническая оценка распространенности элементозов у взрослого населения региона Западной Сибири. **Материалы и методы.** Обеспеченность взрослого населения Омской области минеральными веществами была оценена в поперечном описательном наблюдательном исследовании по содержанию 24 элементов в волосах в случайной квотированной выборке, включавшей 333 человека (151 мужчина и 182 женщины). **Результаты.** У 69,7 ± 2,5% взрослого населения Омской области были отмечены нарушения обеспеченности минеральными веществами. Чаще всего встречалась недостаточная обеспеченность цинком (32,4 ± 2,6%), селеном (29,7 ± 2,5%), медью (26,8 ± 2,4%), магнием (26,2 ± 2,4%), железом (23,9 ± 2,3%), кремнием (16,8 ± 2,1%), кальцием (15,9 ± 2,0%), калием (15,9 ± 2,0%), молибденом (11,4 ± 1,7%). Повышенное содержание в организме токсичных и потенциально токсичных минеральных веществ отмечено по таким веществам, как алюминий (32,8 ± 2,6%), кадмий (31,2 ± 2,5%), свинец (10,1 ± 2,5%). Определены особенности элементного статуса у мужчин и женщин, а также в возрастных группах 18–29 лет, 30–44, 45–64 года, 65 и более лет. Частота недостаточной обеспеченности элементами организма возрастала с возрастом по таким элементам, как магний, железо и селен. **Заключение.** Отмечена тенденция к снижению частоты дисэлементозов у взрослого населения региона в сравнении с 2007–2010 гг. У 69,7 ± 2,5% взрослого населения Омской области были отмечены нарушения обеспеченности минеральными веществами, частота которых росла с возрастом и чаще встречалась у мужчин.

Ключевые слова: минеральные вещества, обеспеченность, гигиена питания, Западная Сибирь, взрослое население

Поступила в редакцию: 21.05.2024. Получена после доработки: 17.06.2024. Принята к публикации: 04.07.2024

Для цитирования: Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Ширинский В.А., Вильмс Е.А., Юнацкая Т.А. Обеспеченность взрослого населения региона Западной Сибири минеральными веществами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:36–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-36-41

Для корреспонденции: Брусенцова Анна Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены, питания человека Омского государственного медицинского университета (644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12); ORCID: 0000-0002-8796-7526; тел. +7 (3812) 650095; e-mail: anna4855@mail.ru

Supply of mineral substances to the adult population of Western Siberia

A.V. Brusentsova, D.V. Turchaninov, V.A. Shirinsky, E.A. Vilms, T.A. Yunatskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim. Hygienic assessment of mineral deficiencies among the adult population of Western Siberia. **Materials and methods.** The supply of minerals to the adult population of the Omsk region was assessed in a cross-sectional descriptive observational study based on the content of 24 elements in human hair in a random quota sample that included 333 people (151 men and 182 women). **Results.** In 69.7 ± 2.5% of the adult population of the Omsk region, disturbances in the supply of mineral substances were noted. Among the most common deficiencies were zinc (32.4 ± 2.6%), selenium (29.7 ± 2.5%), copper (26.8 ± 2.4%), magnesium (26.2 ± 2.4%), iron (23.9 ± 2.3%), silicon (16.8 ± 2.1%), calcium (15.9 ± 2.0%), potassium (15.9 ± 2.0%), and molybdenum (11.4 ± 1.7%). An increased content of toxic and potentially toxic mineral substances in the body was noted for such substances as aluminum (32.8 ± 2.6%), cadmium (31.2 ± 2.5%), and lead (10.1 ± 2.5%). The elemental status in men and women, as well as in the age groups of 18–29 years, 30–44 years, 45–64 years, 65 and more years was determined. The frequency of mineral deficiencies increased with age for such elements as magnesium, iron, and selenium. **Conclusion.** In comparison with 2007–2010, a tendency towards a decrease in the frequency of mineral deficiency in the adult population of the region was observed. In 69.7 ± 2.5% of the adult population of the Omsk region, disturbances in the supply of mineral substances were noted, with their frequency increasing with age and being more common in men.

Keywords: minerals, security, food hygiene, Western Siberia, adult population

Received 21 May 2024; Revised 17 June 2024; Accepted 04 July 2024

For citation: Brusentsova A.V., Turchaninov D.V., Shirinsky V.A., Vilms E.A., Yunatskaya T.A. Supply of mineral substances to the adult population of the Western Siberia region. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:36–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-36-41

Corresponding author: Anna V. Brusentsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hygiene, Human Nutrition of Omsk State Medical University (12 Lenin str., 644099, Omsk, Russia); ORCID: 0000-0002-8796-7526; tel. +7 (3812) 650095; e-mail: anna4855@mail.ru

Минеральные вещества – необходимые компоненты метаболизма, участвуют в пластических процессах, поддержании кислотно-щелочного равновесия и состава крови, водно-солевом обмене. Их содержание в организме зависит от уровня потребления

с пищевыми продуктами, геохимических условий местности и биодоступности [1].

Недостаточное или избыточное поступление минеральных веществ в организм ведет к развитию патологических состояний, иммунологической

недостаточности, тяжелых рецидивирующих, хронических, аллергических и аутоиммунных заболеваний [1].

В настоящее время дефицит микроэлементов отмечен примерно у 2 миллиардов людей, встречается во всех странах и затрагивает все слои населения, являясь актуальной проблемой. Наиболее значимыми дефицитами с глобальным распространением являются нехватка кальция, железа и цинка [2, 3, 4].

В России микроэлементозы широко распространены и выявляются во всех возрастных группах, на всех территориях, независимо от времени года [5]. Для большинства взрослого и детского населения России характерно значительное распространение недостаточности магния, цинка, йода, меди [6]. У части населения в результате загрязнения окружающей среды, наличия геохимических особенностей территории развиваются гиперэлементозы. Так, в регионах с развитой металлургической, горнодобывающей промышленностью отмечается накопление в организме населения свинца, а также алюминия, железа, хрома, в меньшей степени марганца, мышьяка [7]. Совокупность этих факторов приводит к формированию особого элементного профиля населения соответствующих территорий. Изучение этих особенностей является гигиенической проблемой и необходимо для разработки эффективных программ профилактики. На территории Омской области подобные исследования не проводились более 10 лет, что определило актуальность настоящей работы.

Цель исследования состояла в гигиенической оценке распространенности элементозов у взрослого населения региона Западной Сибири.

Материалы и методы

Исследование проводилось среди взрослого населения Омской области в период 2019–2020 гг. Дизайн исследования: поперечное описательное наблюдательное исследование.

Был составлен план формирования квотированной выборки, включавший распределение по полу, возрастным группам, месту проживания (город Омск, сельские районы области) пропорционально структуре населения региона. Для обеспечения репрезентативности проведен предварительный расчет минимально необходимого числа единиц наблюдения. С учетом численности генеральной совокупности, ожидаемой распространенности микроэлементозов, обеспечения 95% надежности и 80% статистической мощности исследования, расчетная минимально необходимая численность выборки составила 324 человека. Учитывалась численность каждой возрастной группы генеральной совокупности (18–29 (35,4%), 30–44 (27,9%), 45–64 (27,9%), 65 лет и старше (8,8%)), соотношение населения по месту проживания (сельское (26,0%), городское (74,0%)), полу (мужчины (42,0%), женщины (58,0%)). Критерии включения в исследования: наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального респондента

плану исследования (по полу, возрасту, территории и времени проживания (проживание на территории региона не менее 2 лет)). Итоговая выборка являлась репрезентативной по возрастно-половому составу, включала 333 человека (151 мужчину и 182 женщин) с медианой возраста – 41 (31; 55) год. В отдельных анализируемых группах минимальное количество обследованных составляло не менее 30.

Оценка элементного статуса проводилась в аккредитованной лаборатории методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. В образцах волос определялись 24 элемента: Al, B, Fe, Cd, K, Ca, Co, Si, Li, Mg, Mn, Cu, Mo, As, Na, Ni, Hg, Pb, Se, Sb, Ti, P, Cr, Zn (всего проведено 7992 элементно-анализа в волосах). Содержание этих элементов в волосах коррелирует с элементным профилем внутренней среды человека [1]. Референтные значения содержания элементов в исследуемых образцах волос и индивидуальная оценка степени отклонения («норма», «снижено», «повышено», степень нарушения минерального обмена) была представлена в протоколах лабораторного исследования.

Полученные данные подвергли статистической обработке с помощью пакета Statistica 6. Нормальность распределения признаков проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Различия между выборочными долями в двух группах оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера, в трех и более группах – на основе вычисления 2I-информационной статистики Кульбака, рассматриваемой как непараметрический аналог дисперсионного анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Выражением вида $0,22 \pm 0,2\%$ обозначались показатель и стандартная ошибка показателя.

Результаты исследования

Среди обследованных чаще встречалась недостаточная обеспеченность (содержание ниже референтных значений) такими эссенциальными и условно-эссенциальными минеральными веществами, как цинк ($32,4 \pm 2,6\%$), селен ($29,7 \pm 2,5\%$), медь ($26,8 \pm 2,4\%$), магний ($26,2 \pm 2,4\%$), железо ($23,9 \pm 2,3\%$), кремний ($16,8 \pm 2,1\%$), кальций ($15,9 \pm 2,0\%$), калий ($12,5 \pm 1,8\%$), молибден ($11,4 \pm 1,7\%$) (рис.).

Из токсичных и потенциально токсичных минеральных веществ чаще повышенное содержание встречалось по алюминию ($32,8 \pm 2,6\%$), кадмию ($31,2 \pm 2,5\%$), свинцу ($10,1 \pm 2,5\%$) (рис.).

У значительной части обследованных отмечены повышенные количества марганца ($у 21,3 \pm 2,2\%$), натрия ($у 11,2 \pm 1,7\%$) (рис.).

Из эссенциальных и условно-эссенциальных элементов у мужчин чаще встречалась нехватка цинка ($39,7 \pm 4,0\%$), кальция ($25,6 \pm 3,6\%$), меди ($24,5 \pm 3,5\%$), калия ($19,5 \pm 3,2\%$), магния ($18,8 \pm 3,2\%$), железа ($16,8 \pm 3,0\%$), селена ($16,7 \pm 3,0\%$). Для женщин

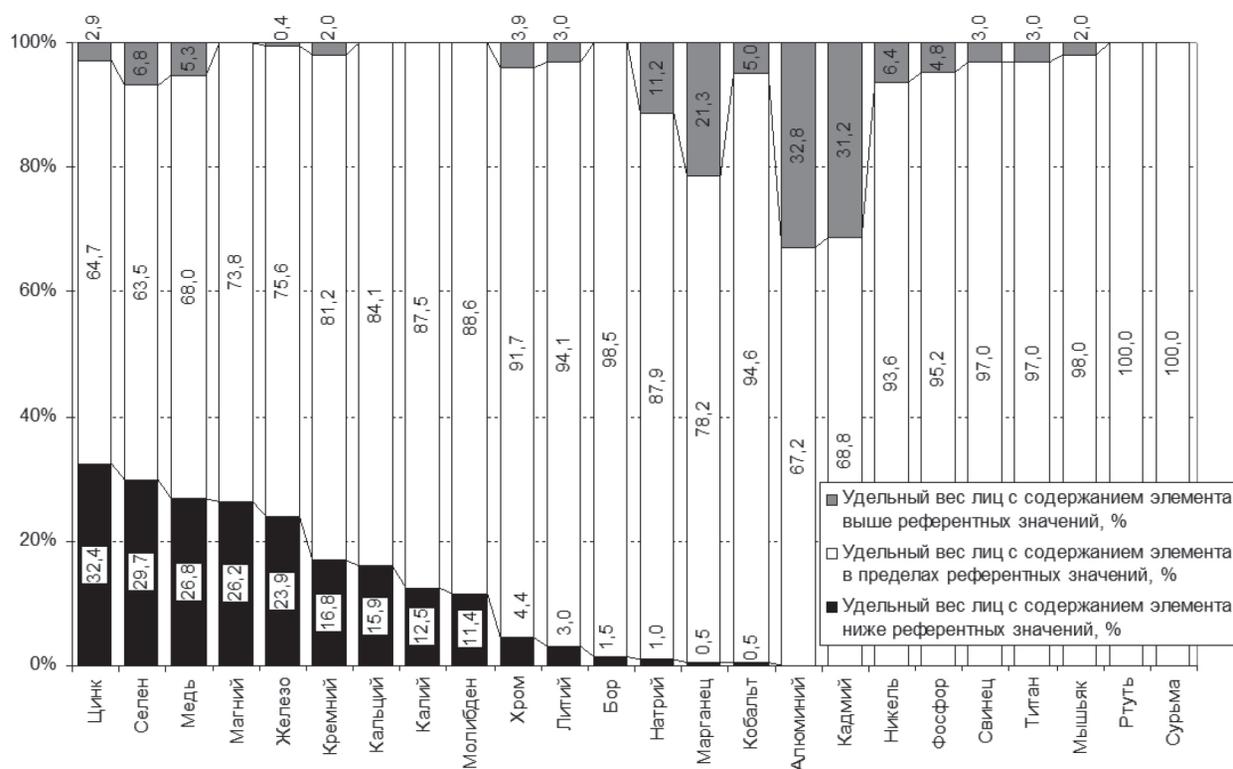


Рис. Распространенность среди взрослого населения Омской области элементозов, 2019–2020 гг., %.

Таблица 1

Удельный вес взрослого населения Омской области с содержанием эссенциальных и условно-эссенциальных минеральных веществ ниже референтных значений в зависимости от пола

№ п/п	Минеральное вещество	Мужчины				Женщины				p**
		содержание ниже референтных значений		содержание в пределах референтных значений		содержание ниже референтных значений		содержание в пределах референтных значений		
		доля населения, %	m*, %	доля населения, %	m, %	доля населения, %	m*, %	доля населения, %	m, %	
1	B	3,4	1,5	96,6	1,5	0,0	0,5	100,0	0,5	0,128
2	Fe	16,8	3,0	83,2	3,0	29,2	3,4	70,1	3,4	0,041
3	K	19,5	3,2	80,5	3,2	7,8	2,0	92,2	2,0	0,037
4	Ca	25,6	3,6	74,4	3,6	9,1	2,1	90,9	2,1	0,006
5	Co	1,1	0,9	94,3	1,9	0,0	0,5	94,8	1,6	0,698
6	Si	13,8	2,8	81,6	3,2	19,1	2,9	80,9	2,9	0,037
7	Mg	18,8	3,2	81,2	3,2	32,3	3,5	67,7	3,5	0,043
8	Mn	1,1	0,9	80,5	3,2	0,0	0,5	76,5	3,1	0,499
9	Cu	24,5	3,5	64,2	3,9	28,7	3,4	71,3	3,4	0,000
10	Mo	4,6	1,7	95,4	1,7	16,5	2,8	83,5	2,8	0,021
11	Na	0,0	0,6	87,2	2,7	1,7	0,9	88,3	2,4	0,470
12	Se	16,7	3,0	73,7	3,6	40,7	3,6	54,8	3,7	0,000
13	P	0,0	0,6	96,0	1,6	0,0	0,5	94,5	1,7	0,811
14	Cr	0,0	0,6	97,7	1,2	7,7	2,0	87,2	2,5	0,005
15	Zn	39,7	4,0	53,4	4,1	27,2	3,3	72,8	3,3	0,000

Примечание: * – стандартная ошибка, ** – метод углового преобразования Фишера.

Таблица 2

Удельный вес взрослого населения Омской области с содержанием токсичных и потенциально токсичных минеральных веществ выше референтных значений в зависимости от пола

№ п/п	Минеральное вещество	Мужчины				Женщины				p**
		содержание выше референтных значений		содержание в пределах референтных значений		содержание выше референтных значений		содержание в пределах референтных значений		
		доля, %	m*, %	доля, %	m, %	доля, %	m, %	доля, %	m, %	
1	Al	39,0	4,0	61,0	4,0	28,7	3,4	71,3	3,4	0,334
2	Cd	43,7	4,0	56,3	4,0	21,7	3,1	78,3	3,1	0,004
3	Li	6,9	2,1	86,2	2,8	0,0	0,5	100,0	0,5	0,000
4	As	4,6	1,7	95,4	1,7	0,0	0,5	100,0	0,5	0,197
5	Ni	0,0	0,6	100,0	0,6	11,3	2,3	88,7	2,3	0,001
6	Hg	0,0	0,6	100,0	0,6	0,0	0,5	100,0	0,5	1,000
7	Pb	6,9	2,1	93,1	2,1	0,0	0,5	100,0	0,5	0,009
8	Sb	0,0	0,6	100,0	0,6	0,0	0,5	100,0	0,5	1,000
9	Ti	0,0	0,6	100,0	0,6	5,2	1,6	94,8	1,6	0,248

Примечание: * – стандартная ошибка, ** – метод углового преобразования Фишера.

наиболее актуальными были: селен ($40,7 \pm 3,6\%$), магний ($32,3 \pm 3,5\%$), железо ($29,2 \pm 3,4\%$), медь ($28,7 \pm 3,4\%$), цинк ($27,2 \pm 3,3\%$), кремний ($19,1 \pm 2,9\%$), молибден ($16,5 \pm 2,8\%$) (табл. 1).

Среди токсичных и потенциально токсичных минеральных веществ у мужчин отмечался избыток: кадмия ($43,7 \pm 4,0\%$), алюминия ($39,0 \pm 4,0\%$), свинца ($6,9 \pm 2,1\%$). Среди женщин – алюминия ($28,7 \pm 3,4\%$), кадмия ($21,7 \pm 3,1\%$), никеля ($11,3 \pm 2,3\%$) (табл. 2).

Мужчины и женщины отличались по обеспеченности никелем, свинцом, литием, кальцием, хромом, медью, цинком, селеном, железом, калием, кремнием, магнием, молибденом. Избыток кадмия чаще

встречался у мужчин, чем у женщин ($p = 0,004$), избыток лития и свинца был отмечен только у мужчин (табл. 1, 2).

С увеличением возраста возрастала частота недостаточной обеспеченности магнием, железом и селеном. У лиц старше 65 лет имела значительная распространенность недостатка меди, кремния, хрома и молибдена. Для возрастной группы 18–44 года характерен недостаток цинка, а для возраста 30–64 года – нехватка кальция (табл. 3). Доля населения с повышенным содержанием алюминия и кадмия увеличивалась с возрастом. Содержание никеля и мышьяка выше референтных значений отмечено только

Таблица 3

Удельный вес взрослого населения Омской области в различных возрастных группах с содержанием эссенциальных и условно-эссенциальных минеральных веществ ниже референтных значений, %

№ п/п	Минеральное вещество	18–29 лет	30–44 года	45–64 года	65 и более лет	p*
1	B	6,7	0,0	0,0	0,0	0,104
2	Fe	2,0	8,2	39,3	54,8	0,000
3	K	0,0	26,0	2,7	31,0	0,000
4	Ca	6,7	19,3	21,3	10,0	0,093
5	Co	0,0	0,0	1,3	0,0	0,075
6	Si	11,1	15,7	10,7	41,9	0,000
7	Mg	2,1	26,2	28,9	56,7	0,000
8	Mn	0,0	0,0	1,3	0,0	0,572
9	Cu	22,6	17,5	25,9	54,8	0,001
10	Mo	20,0	0,0	1,3	41,9	0,000
11	Na	0,0	3,6	0,0	0,0	0,065
12	Se	14,0	15,3	32,3	76,5	0,000
13	P	0,0	0,0	0,0	0,0	0,604
14	Cr	0,0	0,0	0,0	29,0	0,000
15	Zn	30,2	45,5	12,9	55,9	0,000

Примечание: * – 2I-статистика.

Таблица 4

Удельный вес взрослого населения Омской области в различных возрастных группах с содержанием токсичных и потенциально токсичных минеральных веществ выше референтных значений, %

№ п/п	Минеральное вещество	18–29 лет	30–44 года	45–64 года	65 и более лет	<i>p</i> *
1	Al	21,1	30,0	32,0	55,2	0,031
2	Cd	8,9	41,2	28,0	54,8	0,000
3	Li	0,0	9,8	1,3	0,0	0,001
4	As	0,0	0,0	0,0	12,9	0,006
5	Ni	0,0	0,0	0,0	41,9	0,000
6	Hg	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000
7	Pb	0,0	0,0	8,0	0,0	0,027
8	Sb	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000
9	Ti	0,0	11,8	0,0	0,0	0,003

Примечание: * – *ZI*-статистика.

в возрастной группе 65 лет и более, титана – в группе 30–44 года, свинца – в группе 45–64 года, лития – в группе 30–44 года (табл. 4).

У $69,7 \pm 2,5\%$ взрослого населения Омской области были отмечены нарушения обеспеченности минеральными веществами в сторону недостаточного или избыточного содержания минеральных веществ в организме. Из них умеренные отклонения в минеральном обмене были определены у $26,5 \pm 2,4\%$, средней степени – $29,1 \pm 2,5\%$, выраженные – $14,1 \pm 1,9\%$.

Содержание двух и более минеральных веществ было выше референтных значений у $30,0 \pm 2,5\%$ населения, содержание двух и более минеральных веществ ниже референтных значений отмечено у $35,4 \pm 2,7\%$ населения.

Обсуждение полученных результатов

При сравнении с результатами исследования элементного статуса населения Омской области, проведенного в 2007–2010 гг. (умеренные отклонения – $22,0 \pm 2,5\%$, средней степени – $35,5 \pm 3,1\%$, выраженные – $37,5 \pm 2,2\%$) [12], можно сделать вывод о снижении за прошедшие десять лет частоты нарушений минерального обмена на территории региона ($ZI = 61,2$, $p < 0,001$). В структуре нарушений снизился удельный вес отклонений, характеризующихся как «выраженные». Улучшилась обеспеченность марганцем ($p < 0,001$), селеном ($p < 0,001$), медью ($p < 0,001$), кобальтом ($p < 0,001$), фосфором ($p < 0,001$), цинком ($p < 0,001$), калием ($p < 0,001$), кальцием ($p < 0,001$), хромом ($p < 0,015$), железом ($p = 0,035$). Такие изменения могут быть в первую очередь связаны с изменением структуры питания населения, на что указывают исследования фактического питания, проводимые в регионе, в том числе в рамках национального проекта «Демография» [9]. В частности, за период с 2010 по 2020 г. существенно увеличилось потребление круп и макарон, мяса птицы, говядины, яиц, фруктов, сыра, орехов, некоторых овощей, сократилось потребление рыбы и морепродуктов, картофеля, хлебобулочных изделий.

В сравнении с 2007–2010 гг. отмечена негативная тенденция к росту доли лиц с содержанием алюминия в организме выше референтных концентраций ($p < 0,001$) [8]. Анализ пищевого потребления алюминия проведен в работе [10]. Основным источником «пищевого» алюминия у населения Омской области были пищевые продукты растительного происхождения.

Нарушение баланса минеральных элементов чаще встречалось у мужчин, что согласуется с результатами других исследований, проводимых в Российской Федерации [11, 12].

Заключение

Отмечена тенденция к снижению частоты дисэлементозов на территории региона в сравнении с 2007–2010 гг. Тем не менее более чем у двух третей взрослого населения Омской области отмечены нарушения обеспеченности минеральными веществами. Дисэлементозы чаще встречались у мужского населения. Также отмечался рост частоты дисбаланса минерального обмена с возрастом.

Ограничения исследования

Проблема обеспеченности йодом, актуальная для населения Омской области, в настоящем исследовании не изучалась, хотя по данным литературных источников, удельный вес населения региона с недостаточной обеспеченностью йодом составляет 64,0–74,5% [8]. Содержание элемента выше референтных значений не означает обязательное наличие существенного риска для здоровья, проявлений острой или хронической токсичности, однако требует внимания с позиций дальнейшего гигиенического изучения.

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

Источники финансирования: анализ материалов исследования и подготовка рукописи статьи осуществлены в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России №056-00044-23-00, проект «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой

профилактики алиментарно-зависимых социально значимых болезней».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДВТ

Сбор и обработка материала – ВЕА, ЮТА

Статистическая обработка – ДВТ, АВБ

Написание текста – АВБ, ВЕА, ЮТА, ШВА

Редактирование – ДВТ, АВБ, ВЕА, ЮТА, ШВА

Литература / References

1. Oberlis D., Harland B., Skal'nyy A. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008. 544 с. [Oberlis D, Harland B, Skal'nyy A. The biological role of macro- and microelements in humans and animals. Saint Petersburg: Nauka, 2008. 544 p. (In Russ.)].
2. Beal T, Massiot E, Arsenault JE, Smith MR, Hijmans RJ. Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175554. doi: 10.1371/journal.pone.0175554
3. Bailey RL, West Jr KP, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(Suppl. 2): 22–33. doi:10.1159/000371618
4. Beal T, Ortenzi F. Priority Micronutrient Density in Foods. *Front Nutr.* 2022;9:806566. doi: 10.3389/fnut.2022.806566
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 г. *Вопросы питания*. 2018;87(4):62–8. [Kodencova VM, Vrzhesinskaya OA, Nikityuk DB, Tutel'yan VA. Vitamin security of the adult population of the Russian Federation: 1987–2017. *Voprosy Pitaniia*. 2018;87(4):62–8 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043
6. Мартинчик А.Н., Багурин А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б., Устинова Ю.В. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания*. 2017;86(4):50–60. [Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyanc EE, Fat'yanova LN, Semenova YaA, Bazarova LB, Ustinova YuV. Analysis of the actual nutrition of children and adolescents in Russia aged 3 to 19 years. *Voprosy Pitaniia*. 2017;86(4):50–60 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059
7. Некрасов В.И. О связи нарушений обмена макро и микроэлементов с заболеваемостью у работников предприятия черной металлургии. *Экология человека*. 2005;10:57–60. [Nekrasov VI. On the relationship of metabolic disorders of macro and microelements with morbidity in employees of the ferrous metallurgy enterprise. *Ecologiya Cheloveka = Human Ecology* 2005;10:57–60 (In Russ.)].
8. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В. Микроэлементозы у населения Омского региона: аспекты эпидемиологии и профилактики. *Омский научный вестник*. 2010;1(94):21–5. [Vilms EA, Turchaninov DV. Microelementoses in the population of the Omsk region: aspects of epidemiology and prevention. *Omsk Scientific Bulletin*. 2010;1(94):21–5 (In Russ.)].
9. Свид. № 2022620117 Российская Федерация. Свидетельство о официальной регистрации базы данных. Фактическое питание взрослого населения Омской области в 2019–2020 гг.: Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Костина Н.Н., Юнацкая Т.А., Глаголева О.Н., Козубенко О.В., Турчанинова М.С., Цехановская А.Д.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ (RU). опубл. 14.01.2022 реестр базы данных. – 1с. [Certificate No. 2022620117 Russian Federation. Certificate of official registration of the database. The actual nutrition of the adult population of the Omsk region in 2019–2020: Turchaninov DV, Vilms EA, Kostina NN, Yunatskaya TA, Glagoleva ON, Kozubenko OV, Turchaninova MS, Tsekhanovskaya AD; applicant and copyright holder of the Federal State Budgetary Educational Institution of Omsk State Medical University (RU). publ. 14.01.2022 database registry. – 1с (In Russ.)].
10. Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Гогадзе Н.В., Зуева В.А., Вильмс Е.А. Гигиеническая оценка пищевого поступления алюминия в организм у взрослого населения региона Западной Сибири. *Экология человека*. 2023;30(9):695–706. [Brusencova AV, Turchaninov DV, Gogadze NV, Zueva VA, Vilms EA. Hygienic assessment of the dietary intake of aluminum in the body of the adult population of the region of Western Siberia. *Ecologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2023;30(9):695–706 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17816/humeco321227
11. Горбачев А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А., Бульбан А.П. Особенности элементного статуса жителей различных природно-географических территорий Магаданского региона. *Экология человека*. 2003;6:12–6. [Gorbachev AL, Efimova AV, Lugovaya EA, Bul'ban AP. Features of the elemental status of residents of various natural-geographical territories of the Magadan region. *Ecologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2003;6:12–6 (In Russ.)].
12. Тармаева И.Ю., Скальный А.В., Богданова О.Г., Грабеклис А.Р., Бельх А.И. Элементный статус взрослого трудоспособного населения Республики Бурятия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;5:308–13. [Tarmaeva IYu., Skal'nyj AV, Bogdanova OG, Grabeklis AR, Belyh AI. Elemental status of the adult able-bodied population of the Republic of Buryatia. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;5:308–13 (In Russ.)].

УДК 616.99-002.954.21(470.54)

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-42-47



Характеристика эпидемического процесса клещевых инфекций на территории Свердловской области

Е.В. Федорова¹, Н.Н. Третьякова^{1,2}, А.В. Слободенюк¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия² Алапаевский отдел управления Роспотребнадзора по Свердловской области, Алапаевск, Россия

Цель: выявить особенности эпидемического процесса клещевых инфекций на территории Свердловской области в многолетней динамике на примере МО г. Алапаевск. **Материалы и методы.** По данным основных форм государственной статистической отчетности за 2014–2023 гг. в работе изучена заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) и иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), а также случаи присасывания клещей среди населения. **Результаты.** На территории Свердловской области и МО г. Алапаевск уровень заболеваемости ИКБ преобладал над КВЭ. Для области характерна ежегодная заболеваемость ИКБ и КВЭ. В МО г. Алапаевск КВЭ не регистрировался в 2014, 2018 и 2023 гг., а ИКБ – в 2015 и 2021 гг.; показатели заболеваемости КВЭ колебались от 2,3⁰/₀₀₀₀ до 15,5⁰/₀₀₀₀, а ИКБ – от 2,2⁰/₀₀₀₀ до 13,3⁰/₀₀₀₀. В структуре заболеваемости КВЭ и ИКБ преобладало городское население (81–87%), в основном мужчины. При этом среди детей КВЭ не был зарегистрирован. **Заключение.** Актуальной проблемой для Свердловской области и МО г. Алапаевск как природного очага остается заболеваемость КВЭ и ИКБ ввиду ежегодной обращаемости населения за медицинской помощью по поводу присасывания клещей. В эпидемический процесс КВЭ и ИКБ более активно вовлечено взрослое население, преимущественно мужчины. В отдельные годы отмечено доминирование одной из двух паразитарных систем – КВЭ или ИКБ.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, эпидемический процесс, заболеваемость

Поступила в редакцию: 21.10.2024. Получена после доработки: 11.11.2024. Принята к публикации: 28.11.24

Для цитирования: Федорова Е.В., Третьякова Н.Н., Слободенюк А.В. Характеристика эпидемического процесса клещевых инфекций на территории Свердловской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:42–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-42-47

Для корреспонденции: Федорова Екатерина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3); ORCID: 0009-0005-4775-2159; тел. 8 (343) 214-86-79; e-mail: uralusmu@mail.ru

Characteristics of the epidemic process of tick-borne infections in Sverdlovskaya Oblast

E.V. Fedorova¹, N.N. Tretyakova^{1,2}, A.V. Slobodenyuk¹¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;² Alapaevsk department of the Office of Rosпотребнадзор for the Sverdlovsk region

Objective. To identify characteristics of the epidemic process of tick-borne infections in Sverdlovskaya Oblast (Russia) over a multi-year period, using the municipality of Alapaevsk as a case study. **Materials and methods.** Based on the state statistical reports from 2014 to 2023, the present study examines the incidence of tick-borne viral encephalitis (TBVE), Lyme borreliosis (LB), and tick bites among the local population. **Results.** The incidence of tick-borne viral encephalitis was found to be higher than that of Lyme borreliosis in Sverdlovskaya Oblast and the municipality of Alapayevsk. Both TBVE and LB show an annual incidence pattern in the region. In the municipality of Alapayevsk, TBVE was not recorded in the years 2014, 2018, and 2023, while LB was not registered in 2015 and 2021. The incidence rates for TBVE fluctuated between 2.3⁰/₀₀₀₀ and 15.5⁰/₀₀₀₀, while LB incidence ranged from 2.2⁰/₀₀₀₀ to 13.3⁰/₀₀₀₀. In the structure of morbidity, urban population predominated for both TBVE and LB, accounting for 81–87%, with a majority being males. Notably, no cases of TBVE were registered among children. **Conclusion.** Sverdlovskaya Oblast and the municipality of Alapayevsk appear to be a natural focus of infection and faces the ongoing challenge with the incidence of tick-borne viral encephalitis and Lyme borreliosis, given the annual occurrences of population seeking medical assistance due to tick bites. The epidemic process of TBVE and LB involves primarily the adult population, predominantly males. In certain years, a dominance of one of the two parasitic diseases (TBVE or LB) has been observed.

Keywords: tick-borne viral encephalitis, Lyme borreliosis, epidemic process, morbidity

Received 21 October 2024; Revised 11 November 2024; Accepted 28 November 2024

For citation: Fedorova E.V., Tretyakova N.N., Slobodenyuk A.V. The epidemic process of tick-borne infections in Sverdlovsk region. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:42–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-42-47

Corresponding author: Ekaterina V. Fedorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of the State Sanitary and Epidemiological, Service Ural State Medical University (3 Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russia); ORCID: 0009-0005-4775-2159; phone: 8 (343) 214-86-79; e-mail: uralusmu@mail.ru

Трансмиссивные природно-очаговые инфекции, переносчиками возбудителей которых являются клещи семейства *Ixodidae*, занимают одно из приоритетных мест в инфекционной патологии Уральского региона. Лидирующее положение по распространенности и медико-социальной значимости среди трансмиссивных клещевых инфекций по-прежнему принадлежит клещевому вирусному энцефалиту (КВЭ) и иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ) [1, 2].

Согласно официальным данным Роспотребнадзора по Российской Федерации, в 2023 г. территориями, эндемичными по КВЭ, признаны 49 из 89 субъектов страны. При этом Средний Урал входит в перечень высокоэндемичных регионов России. Данное положение распространяется на все 94 административные территории Свердловской области. В 2023 году из 19 муниципальных образований Свердловской области, на территории которых зафиксированы случаи заболевания КВЭ, в 15 наблюдалось превышение среднеобластного показателя заболеваемости КВЭ на 30% и более. В этот же период случаи клещевого боррелиоза зарегистрированы на 33 административных территориях Свердловской области. При этом отмечается превышение среднеобластного показателя по данной нозологии в 12 муниципальных образованиях.

Свердловская область является напряженным природным очагом клещевых инфекций с постоянно регистрируемой заболеваемостью КВЭ и ИКБ, уровень которой превышает показатели в Российской Федерации [3, 4]. Случаи присасывания клещей зарегистрированы в 65 муниципальных образованиях Свердловской области, а превышение среднеобластного показателя отмечено в 46 из них.

Следует отметить, что отличительной чертой эпидемического процесса клещевых инфекций

в современных условиях является формирование антропоургических очагов. Поэтому на территориях как природных, так и антропоургических очагов должно проводиться наблюдение за видовым составом возбудителей и переносчиков, их территориальным распространением, динамикой численности и зараженности клещей, иммуноструктурой населения, домашних и диких животных. Следовательно, в пределах ареала иксодовых клещей необходимо постоянно и в полном объеме проводить мониторинг клещевых инфекций для организации эффективной системы проведения профилактических мероприятий [5–8]. Поэтому поиск путей по снижению заболеваемости клещевыми инфекциями является важной задачей профилактической медицины.

Цель исследования состояла в установлении особенностей эпидемического процесса клещевых инфекций на территории Свердловской области в многолетней динамике на примере МО г. Алапаевск.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные форм государственной статистической отчетности № 1 и 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Алапаевского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» за 2014–2023 гг., материалы государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области». Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости КВЭ, ИКБ, а также случаев присасывания клещей. Статистическая и графическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. В работе использован метод описательной статистики.

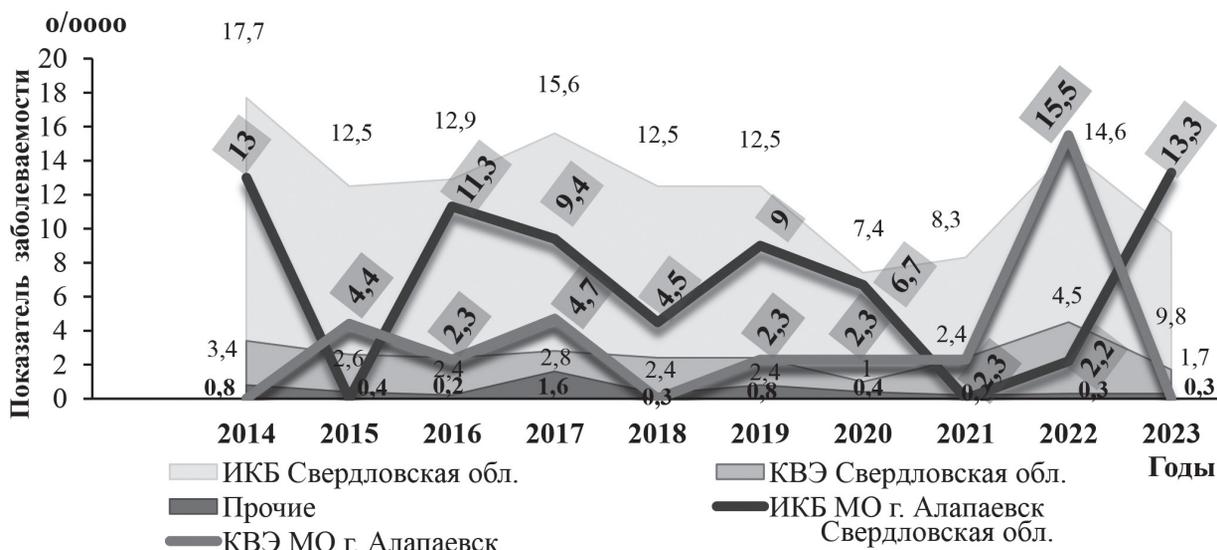


Рис. 1. Заболеваемость природно-очаговыми инфекциями в МО г. Алапаевск и Свердловской области за 2014–2023 годы.

Результаты

Изучена заболеваемость клещевыми инфекциями за 10-летний период (2014–2023 годы) на территории МО г. Алапаевск и Свердловской области. В МО г. Алапаевск инфекции, передающиеся клещами, – это единственные природно-очаговые инфекции (ПОИ), регистрирующиеся среди людей. Случаи заболеваний были представлены КВЭ и ИКБ, заболеваемость другими клещевыми инфекциями (моноцитарный эрлихиоз человека и гранулоцитарный анаплазмоз человека) не регистрировалась (рис. 1).

На территории МО г. Алапаевск для обеих инфекций характерно волнообразное течение заболеваемости. При этом отмечались годы с регистрацией только КВЭ (2015, 2021 гг.) либо только ИКБ (2014, 2018, 2023 гг.).

За изучаемый период на территории МО г. Алапаевск показатели заболеваемости КВЭ колебались от 2,3 до 15,5 на 100 тыс. населения (рис. 2). Средний многолетний уровень (СМУ) заболеваемости КВЭ составил 4,8 на 100 тыс. населения ($^0/0000$), что в 1,8 раза превысило СМУ Свердловской области.

Отмечено, что все случаи заболевания КВЭ регистрировались только среди взрослых. Среди них преобладали лица старше 50 лет (66% от всех заболевших). Доля заболеваемости КВЭ городского населения на территории МО г. Алапаевск составила 87%. Группой риска по заболеваемости КВЭ были мужчины (около 67%).

Эпидемический процесс ИКБ на территории МО г. Алапаевск характеризовался периодическими

подъемами и спадами (рис. 3). Наибольшая заболеваемость ИКБ наблюдалась в 2014 и 2023 годы, увеличившись до 13 на 100 тыс. населения. СМУ составил $8,7^0/0000$, что ниже СМУ области в 1,4 раза. Преимущественно ИКБ болели лица старше 60 лет (74% от всех заболевших). В структуре заболеваемости ИКБ преобладало городское население (до 81%). Доля мужчин с ИКБ составила 71%.

За десятилетний период СМУ пострадавших от укусов клещей среди населения МО г. Алапаевск составил 851,5 на 100 тыс. населения, что выше областного показателя на 8,7% (рис. 4).

Среди лиц, обратившихся по поводу присасывания клеща, взрослые составили в среднем до 83%. При этом в многолетней динамике отмечается возрастание доли детей, пострадавших от укусов клещей (в 1,4 раза), с колебаниями от 12% в 2015 году до 24% в 2020 году. В целом на территории МО г. Алапаевск уровень обратившихся за медицинской помощью по поводу укуса клеща среди взрослого населения был выше, чем среди детского. Однако в 2022 и 2023 гг. показатели среди детей и взрослых сравнялись. Выявлено колебание уровня пострадавших от укусов клещей среди взрослых от 613,9 до $1317,4^0/0000$, а среди детей от 357,7 до $1315,8^0/0000$.

При анализе внутригодовой динамики обращаемости за медицинской помощью по поводу укуса/присасывания клеща в МО г. Алапаевск за 2014–2023 гг. отмечено, что с 2019 года начало периода активности клещей наступало на неделю раньше, что может быть связано с ранней весной. Средняя продолжительность периода активности клещей составила 18,6 календарной недели.



Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом населения МО г. Алапаевск за 2014–2023 гг.

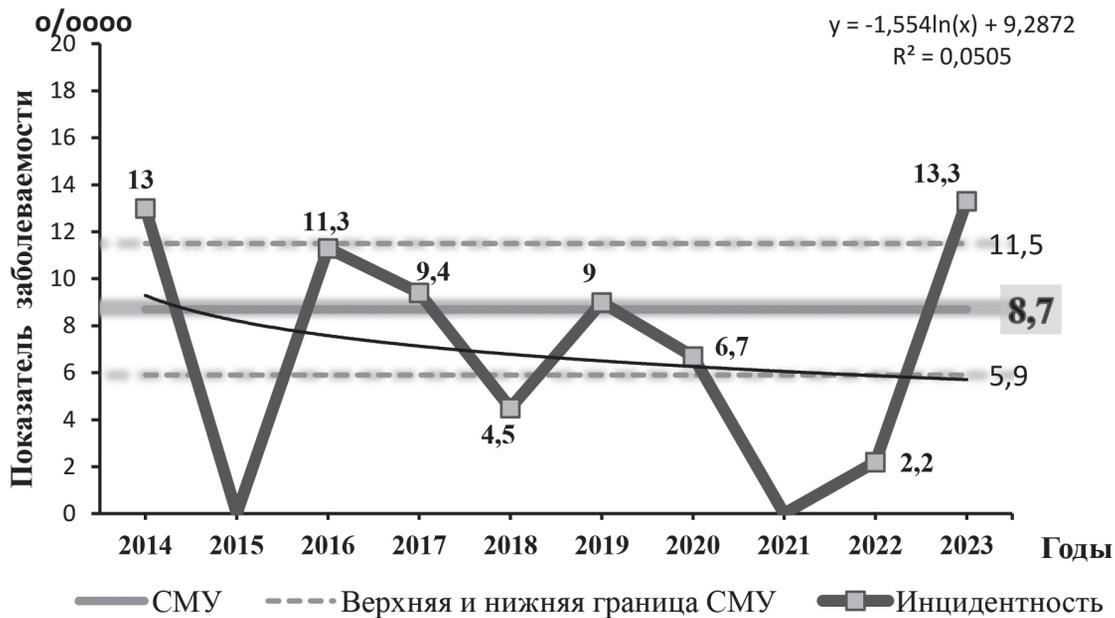


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом населения МО г. Алапаевск за 2014–2023 гг.

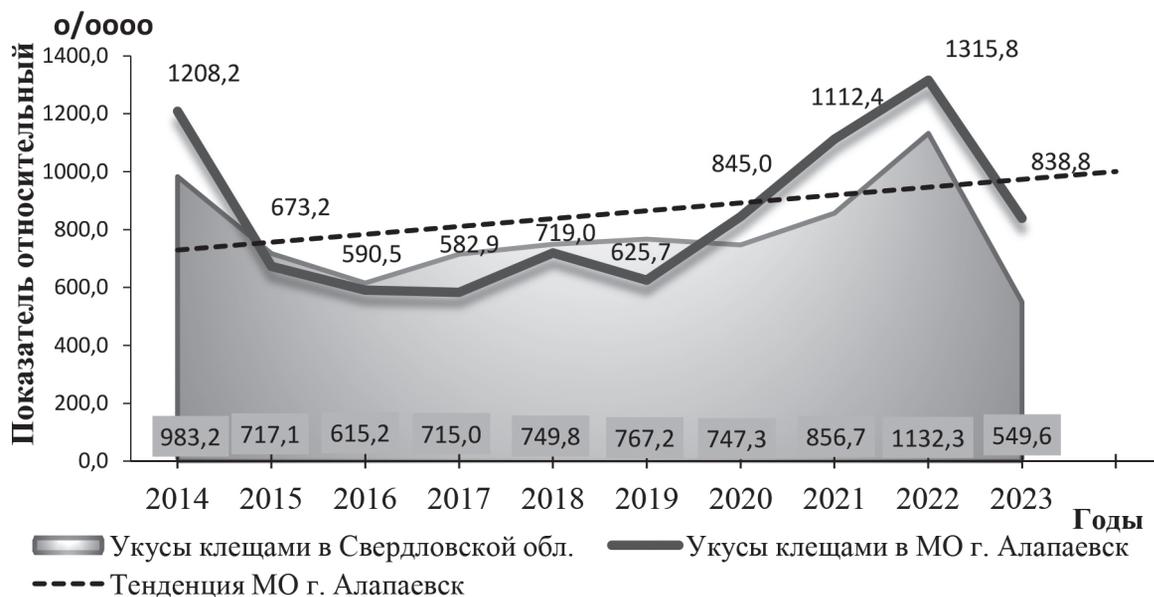


Рис. 4. Обращаемость за медицинской помощью по поводу укуса/присасывания клеща в МО г. Алапаевск и Свердловской области за 2014–2023 годы.

Обсуждение полученных данных

По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа среди клещевых инфекций на территории Свердловской области и МО г. Алапаевск по уровню заболеваемости преобладал ИКБ. При этом в области показатели заболеваемости ИКБ колебались от 17,7⁰/0000 в 2014 г. до 7,4⁰/0000 в 2020 году. В этот же период уровень заболеваемости КВЭ в Свердловской области был ниже показателей ИКБ и не претерпевал

выраженных изменений по годам, составив от 4,5⁰/0000 в 2022 году до 1,0⁰/0000 в 2020 году. Заболеваемость ИКБ и КВЭ в Свердловской области регистрировалась ежегодно. Вместе с тем на территории МО г. Алапаевск отмечались значительные колебания заболеваемости ИКБ и КВЭ. Учитывая, что МО г. Алапаевск располагается в центральной части Свердловской области, он является зоной напряженного природного очага клещевых инфекций. Даже при качественном изменении его активности (уменьшение или увеличение

численности переносчиков) постоянно сохраняется повышенная опасность заражения населения КВЭ и ИКБ.

Эпидемиологическую ситуацию по КВЭ МО г. Алапаевск можно расценивать как неблагоприятную. Так, несмотря на отсутствие заболеваемости КВЭ на территории муниципального образования в 2014, 2018 и 2023 годы, показатели заболеваемости в 2015 и 2017 гг. превышали областные в 1,7 раза. При этом самая высокая заболеваемость населения КВЭ была зарегистрирована в 2022 г., достигнув $15,5^{0/0000}$, что почти в 3,5 раза выше областного уровня.

Заболеваемость ИКБ на территории МО в целом находилась ниже уровня по Свердловской области, лишь в 2023 году превысив его в 1,6 раза. В 2015 и 2021 годах ИКБ в МО г. Алапаевск зарегистрирован не был.

Выявлено, что группой риска по заболеваемости КВЭ и ИКБ являлось взрослое городское население, в основном мужчины. При этом случаев заболевания КВЭ детей не отмечалось. Указанные особенности обусловлены неспецифической и специфической профилактикой, массовым посещением взрослым контингентом лесных и лесопарковых зон, дачных участков в сезон активности клещей.

Наибольшее число людей, пострадавших от нападения клещей как в МО г. Алапаевск, так и в Свердловской области в целом, отмечалось в 2014 и 2022 годах. Возможно, основной причиной периодического роста числа пострадавших от укусов клещей послужили благоприятные погодные условия и возросшая активность населения, связанная с выходом в лесные массивы, в период максимальной активности клещей. Следует отметить, что на южной лесной окраине города формированию и поддержанию очага могло способствовать также наличие в непосредственной близости полигона твердых бытовых отходов (ТБО), где возможно наличие мелких млекопитающих, грызунов, прокормителей клещей, несмотря на дератизацию. При этом акарицидная обработка полигона ТБО не проводилась. На территории МО г. Алапаевск минимальный уровень активности членистоногих наблюдался в 2016–2017 годы (обращаемость населения $590,5$ и $582,9^{0/0000}$). Вместе с тем отмечен неуклонный рост количества пострадавших от укусов клещей с 2020 года. Однако в 2023 году выявлено снижение обращаемости по поводу присасывания клеща в 1,5 раза по сравнению с предыдущим годом, что, вероятно, связано с наличием крупных лесных пожаров на территории МО г. Алапаевск в период начала активности клещей (май). В целом по Свердловской области за исследуемый период наблюдались сходные колебания обращаемости пострадавших от нападения клещей граждан. При этом СМУ укусов клещей населения МО г. Алапаевск выше областного на 8,7%.

При анализе возрастной структуры лиц, обратившихся по поводу присасывания клеща, на фоне преобладания взрослого контингента выявлено увеличение в 1,4 раза доли детского населения, что может свидетельствовать о повышении активности нападения

клещей вблизи дачных, садово-огородных участков и в городских рекреациях МО г. Алапаевск. Вместе с тем в 2023 году показатель обращаемости за медицинской помощью пострадавших от укусов клещей резко снизился по сравнению с предыдущим годом как среди совокупного населения МО г. Алапаевск, так и среди взрослых и детей. Очевидно, это связано со значительным ограничением посещения лесных массивов в связи с введением чрезвычайной ситуации по лесным пожарам, а также увеличением объема акарицидных обработок.

Во внутригодовой динамике присасывания клещей по обращаемости людей в анализируемый период существенных отличий не выявлено.

Заключение

Клещевые инфекции остаются актуальной проблемой для Свердловской области и МО г. Алапаевск. Регион по-прежнему является напряженным природным очагом ИКБ и КЭ с постоянной сезонной обращаемостью разных социально-возрастных групп населения за медицинской помощью по поводу присасывания клеща. На территории МО г. Алапаевск в эпидемический процесс КЭ и ИКБ более активно вовлекалось взрослое население, преимущественно мужчины. Результаты исследования свидетельствуют, что эпидемический процесс клещевых инфекций непрерывен с циркуляцией двух паразитарных систем – КВЭ и ИКБ. В отдельные годы отмечено доминирование одной из них, что может свидетельствовать либо о напряженном иммунитете против КВЭ, либо связано с антагонизмом систем.

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 – ФЕВ, САВ

Сбор и обработка материала – ТНН, ФЕВ

Статистическая обработка – ТНН, САВ

Написание текста – ФЕВ, ТНН, САВ

Литература / References

1. Ладугин О.В., Быков И.П., Романенко В.В., Чистякова Л.Г., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Чиркова Г.Г. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом на Среднем и Южном Урале за период 2011–2015 гг. *Национальные приоритеты России*. 2016;4(22):41–4. [Ladygin OV, Bykov IP, Romanenko VV, Chistyakova LG, Luchinina SN, Stepanova ON, Chirkova GG. Evaluation of the tick-borne encephalitis incidence in the Middle and Southern Ural during the period of 2011–2015. *Nacional'nye Prioritety Rossii*. 2016;4(22):41–4 (In Russ.)].
2. Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н., Бондаренко Е.И., Швалов А.Н., Лучинина С.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, экологически связанных с клещами, в Челябинской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019;24(4):178–87. [Konkova-Reidman AB,

- Barsukova DN, Bondarenko EI, Shvalov AN, Lucinina SV. Clinical and epidemiological features of infections ecologically related to ticks in the Chelyabinsk region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2019;24(4):178–87 (In Russ.)). doi: 10.18821/1560-9529-2019-24-4-178-187
3. Колясникова Н.М., Чистякова Л.Г., Пономарева А.В., Платонов А.Е., Романенко В.В., Ишмухаметов А.А., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Свердловской области за 20-летний период. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):37–46. [Kolyasnikova NM, Chistyakova LG, Ponomareva AV, Platonov AE, Romanenko VV, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. Epidemiological Characteristics of Tick-Borne Encephalitis in the Sverdlovsk District over a 20-Year Period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):37–46 (In Russ.)). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-37-46
 4. Колясникова Н.М., Чистякова Л.Г., Пономарева А.В., Платонов А.Е., Романенко В.В., Чеканова Т.А., Титков А.В., Ишмухаметов А.А., Акимкин В.Г. Характеристика эпидемического процесса болезни Лайма на территории Свердловской области за 20-летний период. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):47–54. [Kolyasnikova NM, Chistyakova LG, Ponomareva AV, Platonov AE, Romanenko VV, Chekanova TA, Titkov AV, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. Characteristics of the epidemic process of Lyme borreliosis in the Sverdlovsk district over a 20-year period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):47–54 (In Russ.)). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-47-54
 5. Злобин В.И. Эпидемиологический мониторинг и профилактика иксодовых клещевых инфекций в условиях сочетанных природных и антропоургических очагов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008;2:10–4. [Zlobin VI. Epidemiological monitoring and prevention of ixodic tick-borne infections in conditions of combined natural and anthropurgical foci. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2008;2:10–4 (In Russ.)).
 6. Конькова-Рейдман А.Б., Тарасов В.Н., Злобин В.И. Клещевые трансмиссивные инфекции на Южном Урале: этиология, эпидемиология, клиника, профилактика. *Уральский медицинский журнал*. 2011;13(91):8–13. [Kon'kova-Reidman AB, Tarasov VN, Zlobin VI. Tick-borne infections in the Southern Urals: etiology, epidemiology, clinical features, prevention. *Ural Medical Journal*. 2011;13(91):8–13 (In Russ.)).
 7. Колясникова Н.М., Ишмухаметов А.А., Акимкин В.Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(1):104–23. [Kolyasnikova NM, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):104–23 (In Russ.)).
 8. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М., Кукушкина М.П., Устюгова С.С. Актуальные аспекты этиологической диагностики клещевых инфекций на Среднем Урале. *Вестник УГМУ*. 2017;1:105–9. [Boronina LG, Samatova EV, Blinova SM, Kukushkina MP, Ustyugova SS. Actual aspects of etiological diagnostics of tick-borne Infections in Ural region. *Vestnik UGMU*. 2017;1:105–9 (In Russ.)).

УДК 616-073.75

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-48-52



Спектр вторичного излучения маркера предлучевой разметки волластонита/гидроксиапатита

А.А. Пасечник¹, В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов³, О.О. Шичалин³, О.А. Аргишев², К.В. Стегний², В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹, В.В. Темченко⁴, А.В. Борисенко⁴, И.В. Панкратов²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ Российская таможенная академия, Владивостокский филиал, Владивосток, Россия

Цель: определить возможность генерации вторичного излучения на графте волластонита/гидроксиапатита (волластонит/ГАП), который имеет потенциал использования в качестве маркера для послеоперационной предлучевой разметки. **Материалы и методы:** во время имитации сеанса лучевой терапии был изучен спектр вторичного излучения, генерируемый на графте волластонит/ГАП и полиакриламида. Полиакриламид по составу основных химических элементов близок к мягким тканям человека, что позволяет его использовать в качестве эквивалента. Волластонит/ГАП был получен методом плазменно-реактивного спекания порошка $\text{Ca}_3(\text{Si}_3\text{O}_9)$ в смеси с реакционноспособными компонентами (CaO и CaHPO_4HAP). Имитация лучевой терапии проводилась на медицинском линейном ускорителе «TRUEBEAM» производства Varian Medical Systems при энергии фотонов 6 мегаэлектрон-вольт (МэВ) с созданием экрана из переносных свинцовых блоков и формированием отверстия в них диаметром 10 мм, через которое происходило облучение. Для регистрации распределения фотонов использовался гамма-спектрометр СКС-50М с детектором на основе сверхчистого германия. Показания приборов суммировались с шагом в 50 килоэлектронвольт (кэВ) в диапазоне от 0 до 2650 кэВ и были представлены в виде графика. В каждом диапазоне проводилось три измерения, после чего вычислялась средняя арифметическая и ошибка средней арифметической. Достоверность различия средних величин определялась по критерию Стьюдента. **Результаты:** вторичное излучение на исследуемых образцах в диапазоне 51–100 кэВ составило незначительное различие: волластонит/ГАП $23,18 \pm 2,57$ импульса/секунду против полиакриламида $21,57 \pm 2,37$ импульса/секунду с нивелировкой в энергиях 101–150 кэВ – волластонит/ГАП $21,18 \pm 2,51$ импульса/секунду против полиакриламида $22,9 \pm 2,41$ импульса/секунду. Однако эти различия не были статистически значимыми. **Заключение:** графт микрочастиц волластонит/ГАП является перспективным материалом для точной послеоперационной/предлучевой разметки при планировании лучевой терапии и не требует перерасчета дозы излучения.

Ключевые слова: органосохранное хирургическое лечение, вторичное излучение, предлучевая разметка, лучевая терапия

Поступила в редакцию: 26.10.2024. Получена после доработки: 11.11.2024. Принята к публикации: 28.11.2024

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., Темченко В.В., Борисенко А.В., Панкратов И.В. Спектр вторичного излучения маркера предлучевой разметки волластонита/гидроксиапатита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-48-52

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.:8 (966) 293-95-52; e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Spectrum of secondary radiation from the hydroxyapatite-wollastonite marker for pre-irradiation marking

A.A. Pasechnik¹, V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov³, O.O. Shichalin³, O.A. Argishev², K.V. Stegny², V.I. Nevozhay¹, E.P. Kostiv¹, V.V. Temchenko⁴, A.V. Borisenko⁴, I.V. Pankratov²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Russian Customs Academy, Vladivostok, Russia

Objective. To determine the potential for generating secondary radiation on a hydroxyapatite-wollastonite graft, which has the potential to be used as a marker for postoperative pre-irradiation marking. **Materials and methods.** During the simulation of a radiotherapy session, the spectrum of secondary radiation generated on the hydroxyapatite-wollastonite graft and polyacrylamide was studied. Polyacrylamide, composed of basic chemical elements similar to those in human soft tissues, was used as an equivalent. Hydroxyapatite-wollastonite was obtained by plasma-reactive sintering of $\text{Ca}_3(\text{Si}_3\text{O}_9)$ powder mixed with reactive components (CaO and CaHPO_4HAP). The simulation of radiotherapy was conducted using a TrueBeam Linear Accelerator, developed by Varian Medical Systems, utilizing photon energy of 6 mega-electron volts (MeV) with a portable

© Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П., Темченко В.В., Борисенко А.В., Панкратов И.В., 2024

lead block shield and an aperture of 10 mm in diameter for irradiation. An SKS-50M gamma spectrometer with a high-purity germanium detector was used to record the photon distribution. Instrument readings were summarized in increments of 50 kilo-electron volts (keV) within the range of 0 to 2650 keV and presented graphically. Three measurements were taken in each range, after which the arithmetic mean and mean deviation were calculated. The significance of differences between means was determined using Student's *t*-test. **Results.** The secondary radiation from the studied samples in the range of 51–100 keV showed minor differences: hydroxyapatite-wollastonite produced 23.18 ± 2.57 pulses/second compared to polyacrylamide at 21.57 ± 2.37 pulses/second, while at energies of 101–150 keV, hydroxyapatite-wollastonite yielded 21.18 ± 2.51 pulses/second versus polyacrylamide at 22.9 ± 2.41 pulses/second. However, these differences were not statistically significant. **Conclusion.** The graft of hydroxyapatite-wollastonite micro-particles is considered to be a promising material for precise postoperative/pre-irradiation marking during treatment planning and does not require recalculation of radiation dose.

Keywords: organ-preserving surgical treatment, secondary radiation, pre-irradiation marking, radiation therapy

Received 26 October 2024; Revised 11 November 2024; Accepted 28 November 2024

For citation: Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P., Temchenko V.V., Borisenko A.V., Pankratov I.V. Secondary emission spectrum of the pre-beam marking marker of wollastonite hydroxyapatite. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-48–52

Corresponding author: Andrey A. Pasechnik, postgraduate student of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (10 apt. 21 Gamarnika st., Vladivostok, 690033, Russia); ORCID: 0009-0006-4245-7334; phone: 8 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

В настоящее время методики лечения рака молочной железы (РМЖ) позволяют провести органосохраняющие операции, максимально снижая риск психотравмы для пациентов. Но остается проблема сохранения жизнеспособных опухолевых клеток в границах послеоперационной раны даже при негативных краях [1]. Для полной эрадикации опухолевых клеток используется адъювантная лучевая терапия с дополнительным облучением ложа опухоли (буст). Учитывая то обстоятельство, что большинство местных рецидивов РМЖ происходят проксимальнее исходного места первичного рака, доставка дополнительной дозы ионизирующего излучения на оставшуюся ткань молочной железы является стандартом лечения в течение нескольких десятилетий [2].

Хотя положительный эффект послеоперационной лучевой терапии РМЖ хорошо документирован, это лечение может быть связано с рядом осложнений, которые могут повлиять как на качество жизни пациентов, так и на выживаемость. Общепринятой методикой обозначения краев операционной раны является маркировка с помощью имплантируемых рентгеноконтрастных скрепок [3, 4, 5]. Однако расположение 3, 4 или даже 5 скрепок не может в точности передать всю сложность топографии послеоперационной раны, которая претерпевает значительные пространственные деформации, особенно в случаях, когда имеется сочетание с онкопластической операцией [6, 7, 8]. Чтобы избежать или уменьшить число осложнений лучевой терапии РМЖ и для более точного определения локализации нами предложена интраоперационная методика маркировки краев ложа опухоли биодеградируемым, рентгеноконтрастным материалом wollastonite/ГАП. Так как ранее использование этого маркера для подобных задач не проводилось, а при реализации программы лечения РМЖ предполагается послеоперационная лучевая терапия, то в случае генерации вторичного излучения в спектрах, отличных от генерации на мягких тканях человека, актуален вопрос об учете этого фактора при составлении планов лучевой терапии.

Цель исследования – определить возможность генерации вторичного излучения на графте wollastonite/ГАП, который имеет потенциал использования в качестве

маркера для послеоперационной предлучевой разметки ложа опухоли молочной железы.

Материалы и методы

Объект исследования. Был изучен спектр вторичного излучения в рентгеновском диапазоне, генерируемый на полиакриламиде и графте wollastonite/ГАП (размер частиц от 200 до 1000 мкм). Полиакриламид по составу основных химических элементов близок к мягким тканям человека, что позволяет его использовать в качестве эквивалента. Графт wollastonite с гидроксипатитом, предполагаемый для введения в полость операционной раны для маркировки краев, был получен с применением метода искрового плазменно-реактивного спекания (ИП-РС). Метод основан на электроимпульсном спекании порошка $\text{Ca}_3(\text{Si}_3\text{O}_9)$ в смеси с реакционноспособными компонентами (CaO и CaHPO_4 /ГАП). Спекание проводили на установке SPS-515S фирмы «Dr.Sinter*LAB™» (Япония) при температуре 1000 °С и скорости нагрева 100 °С/мин, времени выдержки 5 мин, приложенном давлении 22,3 мегапаскаля (МПа). В качестве исходных реагентов использовали коммерческие порошки CaHPO_4 и CaO (Sigma-Aldrich, чистота 99,98%) с размером частиц 5 и 7 мкм [9, 10].

Облучение проводилось на медицинском линейном ускорителе «TRUEBEAM» производства Varian Medical Systems США при энергии фотонов 6 МэВ с созданием экрана из переносных свинцовых блоков с формированием отверстия в блоке диаметром 10 мм, через которое проводилось облучение образцов. Для регистрации распределения фотонов использовался гамма-спектрометр СКС-50М с детектором на основе сверхчистого германия производства фирмы ORTEC (Model: GEM15P4, Serial No45-TP21994A США) (рис. 1).

В качестве контроля использовался полиакриламид в виде пластинки толщиной 1,0 см производства SNF Group (Франция).

Показания приборов суммировались с шагом в 50 кэВ в диапазоне от 0 до 2650 кэВ и были представлены в виде графика. В каждом диапазоне проводилось три измерения, после чего вычислялась средняя

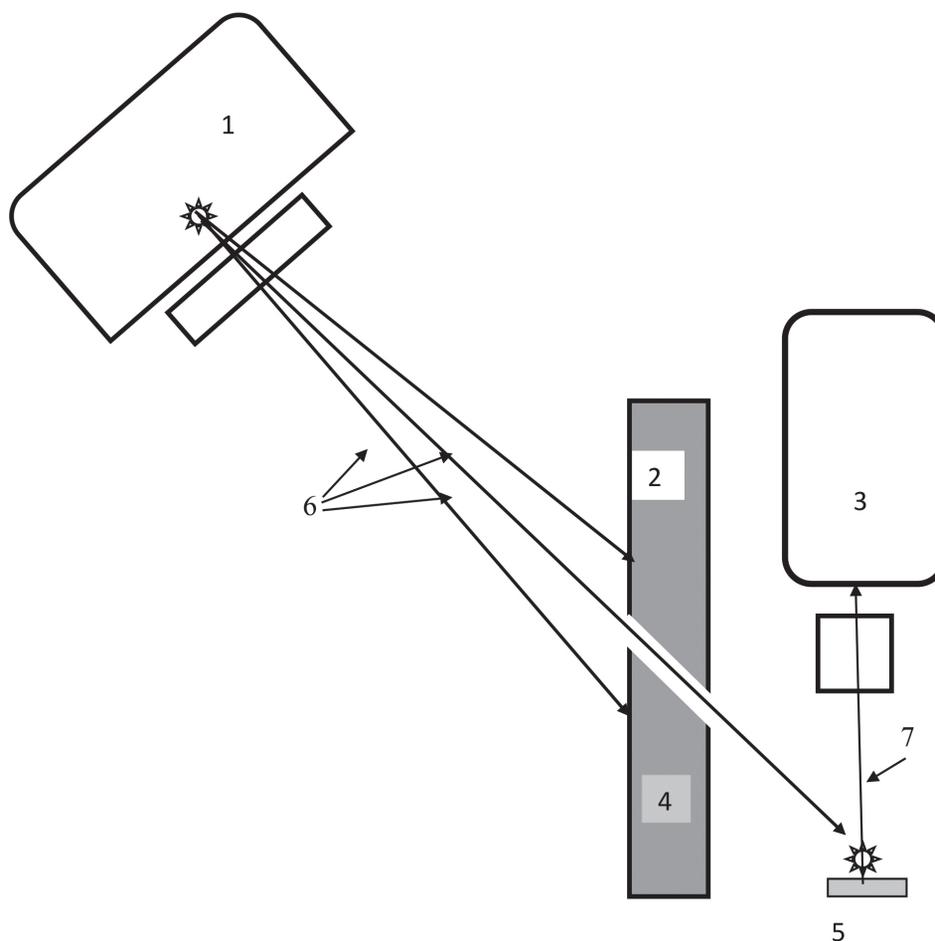


Рис. 1. Схема расположения оборудования в эксперименте.

1. Источник излучения – линейный ускоритель TRUE-VEAM. 2. Свинцовый экран, толщина – 5 см. 3. Гамма-спектрометр СКС-50М с детектором на основе сверхчистого германия производства фирмы ORTEC (Model: GEM15P4, Serial No45-TP21994A, США). 4. Отверстие в свинцовом экране. 5. Исследуемый образец. 6. Излучение. 7. Вторичное излучение.

арифметическая и ошибка средней арифметической. Достоверность различия средних величин определялась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Как видно из графиков, представленных на рис. 2, кривая как для полиакриламида, так и для графта волластанит/ГАП имеет три четко выраженных пика. Первый пик с энергией фотонов от 50 до 150 кэВ – это вторичное излучение в рентгеновском диапазоне, которое генерируется непосредственно на исследуемых образцах. Число фотонов составило $2,58 \pm 0,3$ для графта волластанит/ГАП и $2,57 \pm 0,03$ импульса/сек для полиакриламида. Различия между показателями несущественно. В энергиях фотонов в диапазоне 51–100 кэВ имеется некоторое статистически незначимое различие: волластанит/ГАП $23,18 \pm 2,57$ импульса/секунду против полиакриламида $21,57 \pm 2,37$ импульса/секунду с нивелировкой в энергиях 101–150 кэВ – волластанит/ГАП $21,18 \pm 2,51$ импульса/секунду против полиакриламида $22,9 \pm 2,41$ импульса/секунду. Генерация

фотонов с энергией в диапазоне от 0 до 150 кэВ осуществляется в основном за счет фотоэффекта [11].

Второй пик связан с вторичным излучением, генерируемом на свинцовой защите с энергией фотонов 301–350 кэВ и достигал $129,25 \pm 16,76$ импульса/секунду при измерении спектра на графте волластанит/ГАП и $130,35 \pm 15,3$ импульса/секунду на образце полиакриламида и осуществляется в основном за счет Комpton-эффекта [11]. Статистически значимого различия в этом диапазоне отмечено не было. О генерации фотонов пика 301–350 кэВ на свинцовой защите говорит его присутствие при снятии показаний спектрометра при отсутствии облучаемого образца.

Третий пик регистрируется в области энергий фотонов в диапазоне 501–559 кэВ. Это область (511 кэВ) рождения и аннигиляции электрон-позитронных пар. На образцах волластанит/ГАП он составил $6,06 \pm 0,73$, а на образце полиакриламида – $6,06 \pm 0,7$ импульса/секунду, различия статистически незначимы. В остальных диапазонах энергий показатели пиков не имели, как не имели и статистически значимых различий [11].

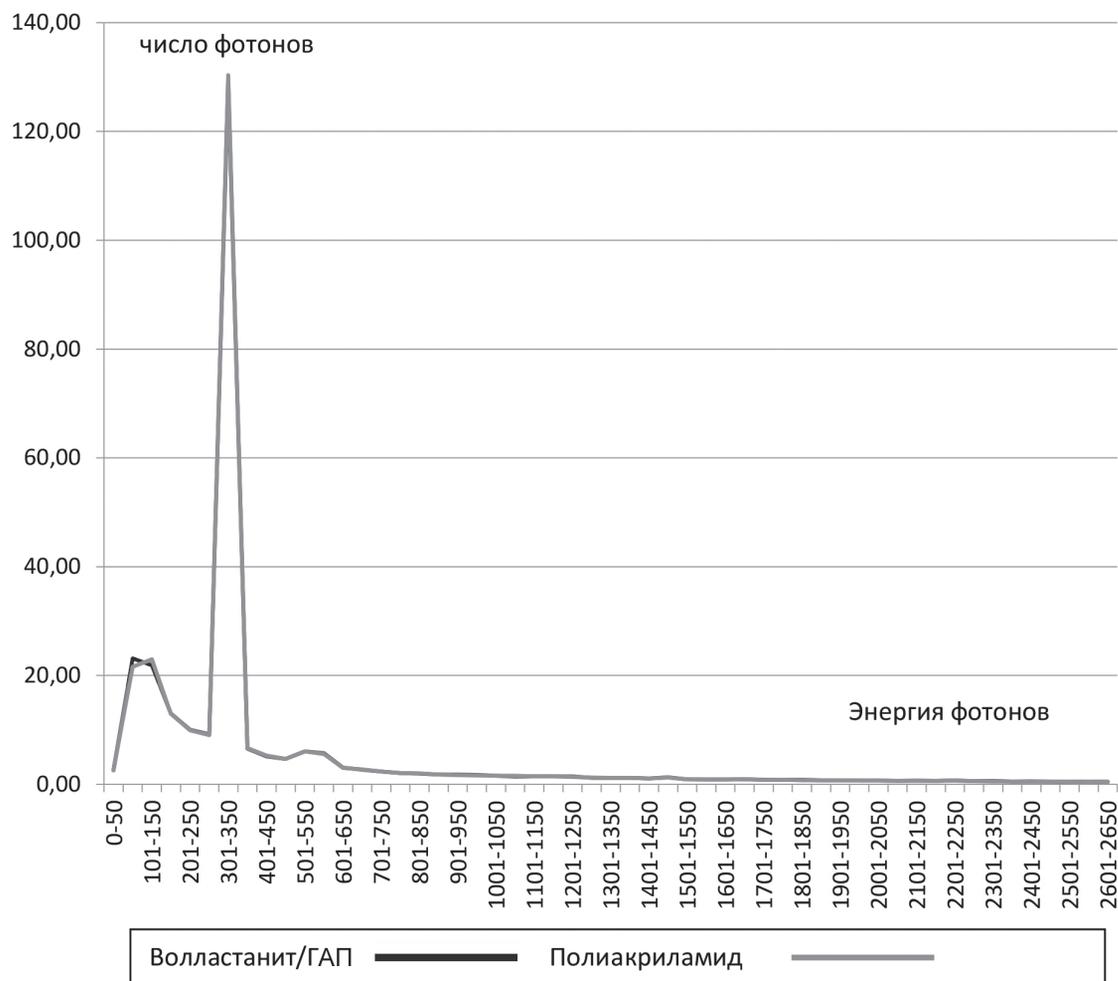


Рис. 2. Спектр вторичного излучения, полученный при воздействии излучения 6 МэВ, на волластанит/ГАП и полиакриламид (объяснения в тексте).

Обсуждение полученных результатов

Данные нашего исследования показывают, что вторичное излучение на исследуемых образцах в диапазоне 51–100 кэВ составило незначительное различие: волластанит/ГАП $23,18 \pm 2,57$ импульса/секунду против полиакриламида $21,57 \pm 2,37$ импульса/секунду с нивелировкой в энергиях 101–150 кэВ – волластанит/ГАП $21,18 \pm 2,51$ импульса/секунду против полиакриламида $22,9 \pm 2,41$ импульса/секунду. Однако эти различия не были статистически значимыми.

Отсутствие статистически значимого различия генерации вторичного излучения во всех диапазонах спектра от 150 до 2650 кэВ между графтом волластанит/ГАП и биологическим эквивалентом мягких тканей человека – полиакриламидом [12] дает возможность использования графта волластанит/ГАП в качестве материала для маркировки ложа удаленного участка молочной железы с опухолью без перерасчета планов лучевой терапии. С другой стороны, графт волластанит/ГАП имеет мелкую дисперсность и рентгеноконтрастность, что позволяет после

операции с высокой точностью проследить и корректно построить план послеоперационной лучевой терапии.

Выводы

Использование перспективного материала графта волластанит/ГАП для послеоперационной/предлучевой разметки не усложняет ход операции, не потребует дополнительных расчетов и корректировки плана лучевой терапии после хирургического лечения рака молочной железы.

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

Постановка экспериментов – ТВВ, БАВ, ПИВ

Анализ данных – ПЕК, КЕП, АОА

Редактирование статьи – НВИ, СКВ

Литература / References

1. 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;137:143–153. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.014
2. 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
3. La Rocca E, Lici V, Giandini T, Bonfantini F, Frasca S, Dispinzieri 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):210–215. doi: 10.1177/0300891619839288
4. 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
5. 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.
6. 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):343–352. doi: 10.1007/s10549-020-06086-3
7. 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
8. 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.
9. Papynov EK, Shichalin OO, Medkov MA, Grishchenko DN, Portnyagin AS, Merkulov EB, et al. ZrO₂-phosphates porous ceramic obtained via sps-rs “in situ” technique: Bacteria test assessment. *Ceram Int*. 2019;45(11):13838–46.
10. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today*. 2008;11(5):18–25.
11. Li Z, Michelet C, Incerti S, Ivanchenko V, Novak M, Guatelli S, Seznec H. Implementation of the EPICS2017 database for photons in Geant4. *PhysMed*. 2022;95:94–115. doi: 10.1016/j.ejmp.2022.01.008
12. Wielopolski L, Maryanski M, Washington AC, Schidlovsky G, Cohn SH, Reinstein LE, Kalend AM, Meek AB. Polyacrylamide-based phantoms as tissue substitute in experimental radiation physics. *Med Phys*. 1985;12(6):788–92. doi: 10.1118/1.595666

УДК 616.831-006.484-07:615.355

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-53-58



Вальпроевая кислота и целекоксиб усиливают влияние темозоломида на клетки глиобластомы

О.И. Пак¹, А.А. Косьянова², С.В. Зайцев², И.С. Брюховецкий^{1,2}¹ Медицинский комплекс, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² Департамент фармации и фармакологии, Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель: оценить выживаемость пациентов с рецидивирующей глиобластомой, получавших вальпроевую кислоту (VPA), и изучить ее влияние в комбинации с темозоломидом (TMЗ) и целекоксибом (СХВ) на опухолевые клетки. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы данные пациентов с глиобластомой (МКБ10 – С71), получавших VPA в структуре комплексного лечения и реоперированных с рецидивом глиобластомы. Для экспериментального исследования использованы опухолевые клетки линий С6, U87 и T98G. Моделирование глиобластомы выполнено с использованием крыс породы Вистар. Работа одобрена этическим комитетом. **Результаты.** Медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомой, принимающих VPA, составила 22 мес; пациентов, не получавших VPA, – 13 мес. В эксперименте *in vitro* концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) TMЗ для различных линий опухолевых клеток варьировала от 435,3 до 844 мкМ; IC₅₀ VPA для опухолевых клеток линии U87MG, T98G и С6 составила 1510, 3900 и 3600 мкМ; IC₅₀ СХВ для этих линий опухолевых клеток составила 30,1, 41,07 и 48,4 мкМ соответственно. VPA достоверно усиливала антиглиомный эффект TMЗ в отношении опухолевых клеток линии U87; наибольшей восприимчивостью к действию СХВ с TMЗ обладали опухолевые клетки линии С6 и T98G. Комбинация VPA с СХВ усиливала антиглиомное действие TMЗ *in vitro* и *in vivo*, что сопровождалось уменьшением объема опухоли ($p < 0,05$) и увеличением выживаемости экспериментальных животных. **Заключение:** высокий антиглиомный потенциал комбинации VPA и СХВ с TMЗ открывает перспективы ее использования для оптимизации существующих подходов к лечению рецидива глиобластомы, что диктует необходимость продолжения исследований. VPA и СХВ усиливают влияние TMЗ на клетки глиобластомы.

Ключевые слова: глиобластома, химиолучевая терапия, темозоломид, целекоксиб, вальпроевая кислота

Поступила в редакцию: 12.05.2024. Получена после доработки: 18.06.2024, 27.06.2024, 09.07.2024, 09.10.2024.

Принята к публикации: 15.10.2024

Для цитирования: Пак О.И., Косьянова А.А., Зайцев С.В., Брюховецкий И.С. Вальпроевая кислота и целекоксиб усиливают влияние темозоломида на клетки глиобластомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:53-58. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-53-58

Для корреспонденции: Зайцев Сергей Викторович – канд. биол. наук., зав. лабораторией молекулярной и клеточной нейробиологии, доцент департамента фармации и фармакологии Школы медицины и наук о жизни ДВФУ (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-0690-7389; тел.: +7 (914) 702-77-37; e-mail: zaitcev.svi@dvvu.ru

Valproic acid and celecoxib enhance the effect of temozolomide on glioblastoma cells

O.I. Pak¹, A.A. Kosianova², S.V. Zaitsev², I.S. Bryukhovetskiy^{1,2}¹ Medical Complex, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia² Department of Pharmacy and Pharmacology, School of Medicine and Lifescience, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the survival of patients with recurrent glioblastoma receiving valproic acid and to study its impact in combination with temozolomide and celecoxib on tumor cells. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted on data from patients diagnosed with glioblastoma (ICD-10 – C71) who received valproic acid as part of their comprehensive treatment and were reoperated on with recurrent glioblastoma. Tumor cells of the C6, U87 and T98G lines were used for the experimental study. Glioblastoma modeling was performed using Wistar rats. The study was approved by the ethics committee. **Results.** The median overall survival of patients with glioblastoma receiving valproic acid accounted for 22 months, compared to 13 months for patients not receiving valproic acid. In *in vitro* experiments, the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of temozolomide for various tumor cell lines ranged from 435.3 to 844 μM; the IC₅₀ of valproic acid for U87MG, T98G, and C6 cell lines comprised 1510, 3900, and 3600 μM, respectively; the IC₅₀ of celecoxib for these tumor cell lines amounted to 30.1, 41.07, and 48.4 μM, respectively. Valproic acid significantly enhanced the antiglioma effect of temozolomide on U87 cell lines; the highest sensitivity to the action of celecoxib in combination with temozolomide was observed in C6 and T98G cell lines. The combination of valproic acid with celecoxib enhanced the antiglioma action of temozolomide both *in vitro* and *in vivo*, which was accompanied by a reduction in tumor volume ($p < 0.05$) and increased survival of experimental animals. **Conclusion.** The high antiglioma potential of the combination of valproic acid and celecoxib with temozolomide opens up prospects for optimizing existing treatment approaches for recurrent glioblastoma, thereby highlighting the need for further research. Valproic acid and celecoxib enhance the effects of temozolomide on glioblastoma cells.

Keywords: glioblastoma, chemoradiotherapy, temozolomide, celecoxib, valproic acid

Received 12 May 2024; Revised 18, 26 June, 9 July, 9 October 2024; Accepted 15 October 2024

For citation: Pak O.I., Kosianova A.A., Zaitsev S.V., Bryukhovetskiy I.S. Valproic acid and celecoxib enhance the effect of temozolomide on glioblastoma cells. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:53-58. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-53-58

Corresponding author: Sergei V. Zaitsev, Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of Molecular and Cellular Neurobiology, Associate Professor of the Dept. of Pharmacy and Pharmacology of the School of Medicine and Lifescience of the Far Eastern Federal University; (FEFU Campus, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russia); ORCID: 0000-0002-0690-7389; phone: +7 (914) 702-77-37; e-mail: zaitsev.svi@dvvfu.ru

Глиобластома – агрессивная первичная опухоль головного мозга человека. Современный протокол комплексного лечения впервые выявленной глиобластомы включает хирургическую операцию, лучевую терапию и цитотоксический препарат темозоломид (ТМЗ), в дозе 75 мг/м² [1]. Эффективность лечения низкая: несмотря на все усилия врачей, опухоль рецидивирует через 4–8 мес. после удаления [2]. Реоперация и последующая химиотерапия может продлить жизнь пациента [3]. Используется 6–8 циклов ТМЗ с увеличением дозы до 150–200 мг/м² и далее до 400 мг/м². Прогноз неблагоприятный. Медиана выживаемости пациентов – 15 мес. [4].

Усиление антиглиомагического действия химиотерапии – одно из главных направлений борьбы за жизнь пациента [5]. Клетки рецидивирующей глиобластомы характеризуются снижением степени метилирования ДНК [6] и активацией сигнального пути Wnt/ β -катенина, что сопровождается ростом резистентности к ТМЗ. Определенные перспективы для воздействия на эти механизмы имеет комбинация вальпроевой кислоты (VPA) и целекоксиба (СХВ).

VPA используется в неврологической практике как противосудорожное средство; противоопухолевое действие препарата связано с ингибированием деацетилаз гистонов, подавлением экспрессии генов *slc12a2*, *slc12a5*, *slc15a8*, *fancd2* и *rad51* [7], активацией проапоптотических белков TP53-PUMA, окислительно-восстановительным дисбалансом, блокадой жизненного цикла и усилением процессов метилирования ДНК в опухолевых клетках [8]. В свою очередь, СХВ – нестероидное противовоспалительное средство, которое подавляет циклооксигеназу 2 и через сигнальную ось PI3K/Act/реактивирует GSK-3 β , что уменьшает уровень β -катенина и подавляет механизмы симметричного деления, дестабилизирует энергетический метаболизм, усиливает аутофагию и ухудшает процессы адаптации опухолевых клеток [9].

Цель работы: ретроспективно оценить выживаемость пациентов с рецидивирующей глиобластомой, получавших вальпроевую кислоту, и изучить ее влияние в комбинации с ТМЗ и целекоксибом на опухолевые клетки.

Материалы и методы

Пациенты. Материалом для открытого ретроспективного исследования послужили данные историй болезни 66 пациентов (31 мужчина и 35 женщин), получавших лечение в медицинском комплексе ДВФУ по поводу глиобластомы (МКБ10 – C71) с 2015 по 2020 г. Исследование одобрено Этическим комитетом ДВФУ (протокол № 7 от 08.06.2023 г.).

Опухолевые клетки. В работе использованы стандартные линии клеток глиобластомы: U-87 MG (HTB-14TM), T98G (CRL-1690TM) и инвазивной злокачественной глиомы C6 (CCL-107TM), полученные от производителя, компании ATCC (American Type Cell Collection, US). Характеристики опухолевых клеток (ОК) соответствовали паспортным параметрам и подтверждались сертификатами соответствия ISO 9001, ISO 13485, ISO/IEC 17025 и ISO 17034. Все клеточные линии перед использованием протестированы на контаминацию микоплазмой с помощью Universal Mycoplasma Detection Kit (ATCC® 30-1012KTM).

Лекарственные субстанции: темозоломид (T2577), вальпроевая кислота (PHR2614), целекоксиб (169590-42-5) производства компании *Sigma Aldrich*.

Реагенты для культивирования опухолевых клеток. Культуральная среда Игла, модифицированная Дульбекко (Dulbecco's Modified Eagle's Medium – DMEM, кат. № 21068028); антибиотик-антимикотик 100X: 10000 уд.ед./мл пенициллин/стрептомицин, 25 мкг/мл фунгизона (кат. № 15240096); эмбриональная телячья сыворотка (FBS кат. № 16000044); Трипсин, модифицированный ЭДТА (0,25% кат. № 25200056). Реагенты производства компании *Gibco* (США).

Экспериментальные животные. В работе использовано 75 крыс породы Вистар, массой 200–250 г. Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с требованиями законодательства РФ. Эксперимент *in vivo* одобрен Локальным этическим комитетом ДВФУ (протокол № 8 от 08.06.2023 г.).

Метод ретроспективного анализа. Возраст и пол пациентов, локализация опухоли, наличие в анамнезе хирургического лечения, химиолучевой терапии (ХЛТ), прием VPA и СХВ были основными параметрами анализа. Особое внимание уделялось выживаемости пациентов, сбор данных о пациентах проводился с соблюдением требований медицинской этики и деонтологии.

Метод культивирования опухолевых клеток. Опухолевые клетки культивировали в среде DMEM, с добавлением 10% FBS, 100 уд. ед/мл антибиотика-антимикотика 100X при стандартных условиях 37 °C и 5% CO₂ до достижения 80% конfluenceности монослоя. Адгезировавшие клетки снимали с помощью ферментативной диссоциации (0,05% trypsin-EDTA, 1 : 4 в стандартных условиях, 5 мин.) и центрифугировали (120 г, 3 мин.), сливали надосадочную жидкость, добавляли свежую среду, ресуспендировали и после 3-го пассажа использовали в эксперименте.

Фармакологическое тестирование *in vitro*. Опухолевые клетки в количестве 3 × 10⁴ высевали в 24-луночные планшеты, культивировали 24 ч, затем среду меняли на новую, добавляли тестируемые

субстанции в концентрациях полумаксимального ингибирования и культивировали 48 ч. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста согласно протоколу производителя. Необработанные клетки использовали в качестве контроля.

Моделирование глиомы in vivo. Животных наркотизировали путем в/б введения смеси (содержащей 200 мкл Золетил/Рометар 1:4); $0,5 \times 10^6$ опухолевых клеток линии С6 имплантировали в мозг с помощью стереотаксического аппарата (Narishige, Токио, Япония) в соответствии с координатами: Аp-1; Л 3,0; V 4,5, ТБС-2,4 мм. Опухолевые клетки вводили шприцем Hamilton со скоростью 5 мкл/мин. Опухоль подтверждали через 10 дней с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Метод нейровизуализационного исследования. МРТ проводили на МР-томографе «Bruker's PharmaScan®» (Массачусетс, США) под общим наркозом с применением специальной магнитной катушки для мелких лабораторных животных.

Метод экспериментальной терапии in vivo. Для проведения исследования сформировано 5 групп ($n = 15$). Животных контрольной группы (группа I) оставляли без лечения. Крыс группы ХЛТ (группа II) облучали в дозе 20 Гр с помощью установки TrueBeam (Varian Medical Systems, США). ТМЗ давали перорально исходя из дозы 30 мг/кг с 1-го по 6-й день эксперимента. Животным группы VPA (группа III) и СХВ (группа VI) проводили лучевую и химиотерапию согласно описанному выше протоколу, VPA вводили в/б в дозе

300 мг/кг; СХВ давали перорально исходя из расчета 30 мг/кг. Крысам группы VPA + СХВ (группа VI) в дополнение к химиолучевой терапии вводили оба препарат одновременно.

Статистическая обработка. Полученные данные подвергали обработке с использованием пакета Graph Pad Prism 4.00. Результаты представлены на графиках «ящик с усами»: отражены медианы, нижние и верхние квартили, минимальное и максимальное значения. Для выявления различий между группами и комбинациями веществ на различных опухолевых линиях проводили дисперсионный анализ. Попарные сравнения проводились *t*-критерием Стьюдента. Для сравнения медиан групп IC₅₀ был использован критерий Краскела – Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана – Майера.

Результаты исследования

Ретроспективное клиническое исследование

Согласно данным ретроспективного анализа, средний возраст пациентов на момент нахождения в стационаре составил $55 \pm 11,6$ года. У 97 % пациентов отмечена супратенториальная локализация опухоли (рис. 1А), которая чаще поражала правую гемисферу (рис. 1Б), причем в более 40% случаев распространялась на две и более доли мозга (МКБ10 – С71.8) (рис. 1В).

Ретроспективный анализ выполнен в три этапа (рис. 1Г). На первом из выборки были исключены

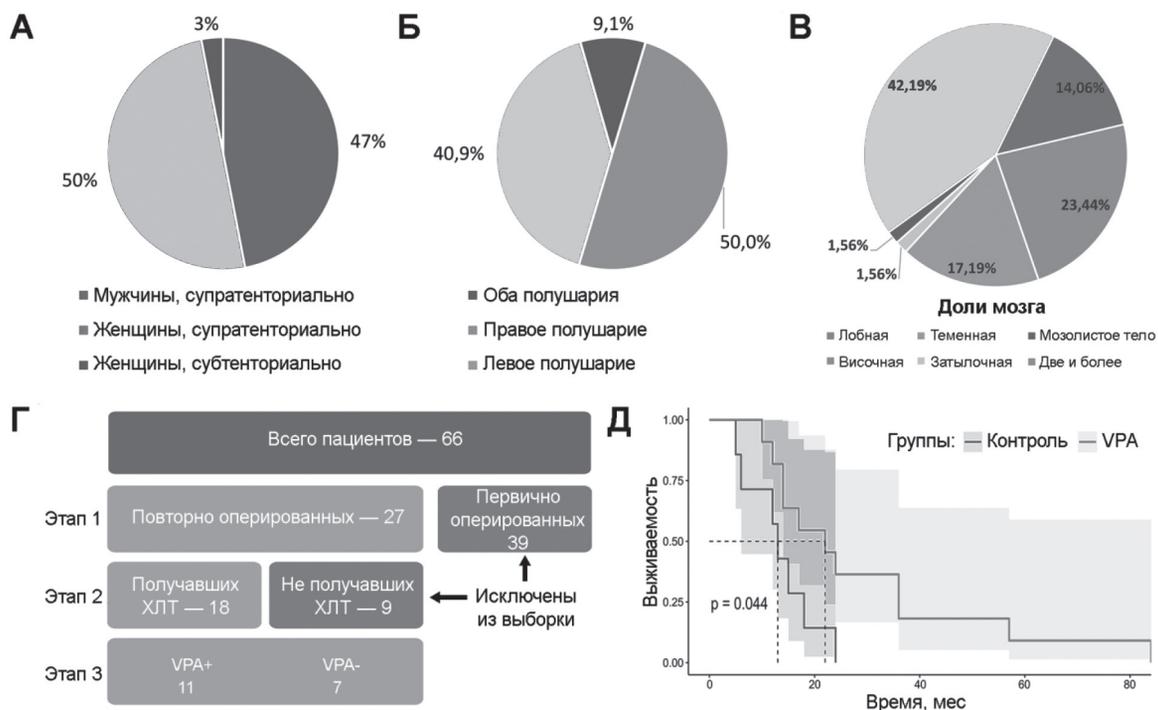


Рис. 1. Характеристика пациентов, участвовавших в ретроспективном исследовании: соотношение мужчин и женщин с супратенториальной глиобластомой (А), локализация опухоли по отношению к полушариям (Б) и долям мозга (В), критерии отбора пациентов для исследования (Г), выживаемость пациентов с глиобластомой, получавших VPA (Е).

39 пациентов с глиобластомой, которые были прооперированы впервые. На втором этапе из выборки были исключены 9 пациентов, в силу различных причин не получавших лучевой и последующей терапии ТМЗ. На третьем этапе анализа выборка составила 18 человек, госпитализированных для реоперации по поводу рецидива опухоли: в их числе выявлено 11 пациентов, систематически принимавших VPA в дозе до 1000 мг в сутки, остальные 7 пациентов не принимали VPA и составили контрольную группу. Медиана выживаемости пациентов с глиобластомой, принимавших VPA, составила 22 мес; у пациентов контрольной группы, не получавших VPA, – 13 мес (рис. 1Д).

Экспериментальное исследование *in vitro*

Концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) VPA для клеток глиобластомы линий U87MG и T98G составила 1510 и 3900 μM; для линии C6 – 3600 μM (рис. 2А). IC₅₀ CXB для линий U87MG и T98G составила 30,1 и 41,07 μM, для опухолевых клеток линии C6 – 48,4 μM (рис. 2Б). ТМЗ в концентрации 844 μM вызывал гибель половины популяции опухолевых клеток линии U87MG. В отношении опухолевых клеток линии C6 и T98G показатель IC₅₀ составил 541,2 и 435,3 μM (рис. 2В). VPA достоверно усиливала антиглиомный эффект ТМЗ в отношении опухолевых клеток линии U87 (рис. 2Г), наибольшей восприимчивостью к действию комбинации CXB с ТМЗ обладали опухолевые клетки линии C6 и T98G.

Комбинированное применение VPA и CXB с ТМЗ оказывало достоверное антиглиомное действие, выраженное в отношении всех протестированных линий.

Экспериментальное исследование *in vivo*

Для создания модели глиобластомы *in vitro* использована методика имплантации опухолевых клеток глиомы С6 в мозг иммунокомпетентных крыс породы Вистар. Опухоль, воспроизведенная в эксперименте, характеризуется инфильтративным ростом, ангиогенезом и формированием неопластического узла с центральным некрозом, хорошо визуализируемы при МРТ на 14-й день наблюдений. К 28-му дню эксперимента размер опухолевого узла существенно различался у животных различных групп (рис. 3А). Химиотерапия ТМЗ в сочетании с лучевой терапией в суммарной дозе 20 Гр сопровождалась достоверным циторедукционным эффектом. В группе I к 28-му дню наблюдений опухоль занимала большую часть полушария мозга, что сопровождалось сдавлением, отеком и дислокацией срединных структур мозга, средний размер опухоли составил 233,13 ± 17,11 мм³, в группе II размер опухоли был 123,67 ± 8,8 мм³, что достоверно (p < 0,05) меньше, чем в контроле. Добавление в схему лечения VPA и CXB приводило к уменьшению объема опухоли, а комбинация данных лекарственных средств сопровождалась увеличением выживаемости экспериментальных животных, что подтверждает результаты клинических наблюдений. У крыс группы III

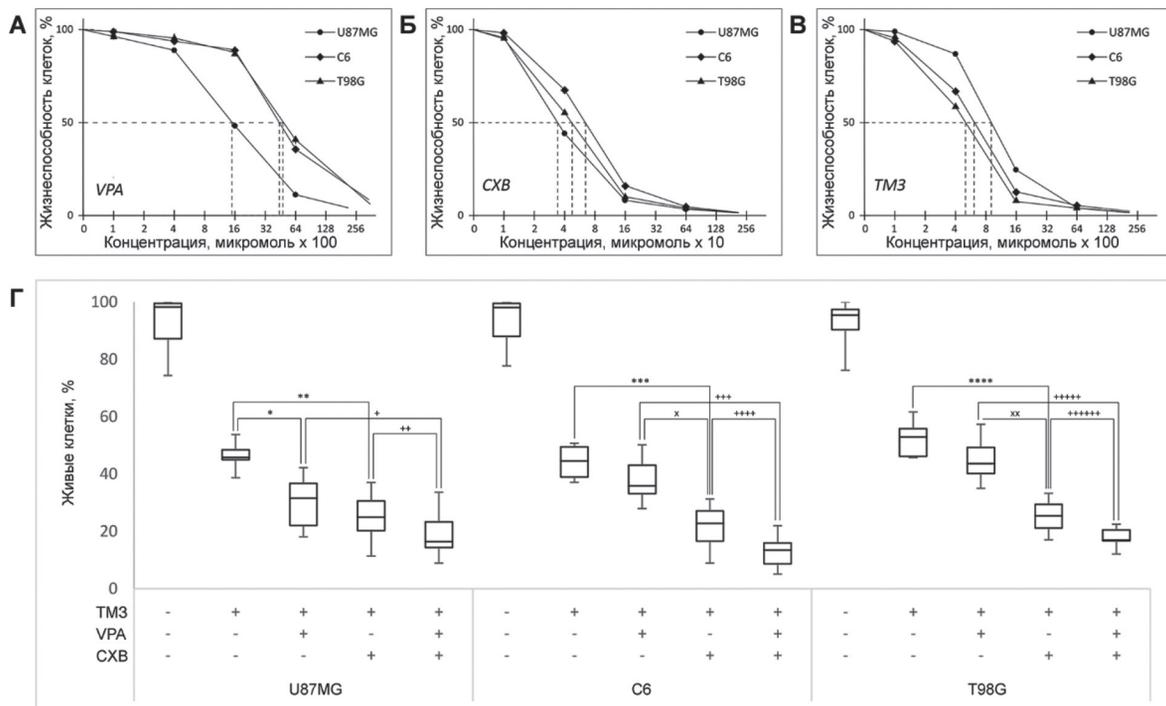


Рис. 2. Результаты экспериментального исследования *in vitro*: IC₅₀ вальпроевой кислоты (А), целекоксиба (Б), темозоломида (В) и комбинации лекарственных средств (Г) в отношении различных клеточных линий глиобластомы. Усиление антиглиомной активности наблюдалось при комбинации VPA с ТМЗ на клетках линии U87 (*), в то же время на клетках двух других линий достоверного различия не было. Комбинация с CXB достоверно (**, ***, ****) усиливала антиглиомное действие ТМЗ в отношении всех протестированных линий. Комбинация VPA и CXB с ТМЗ оказывала более выраженное антиглиомное действие по сравнению с комбинациями ТМЗ с веществами по отдельности (+, ++, +++, +++++, ++++++, ++++++).

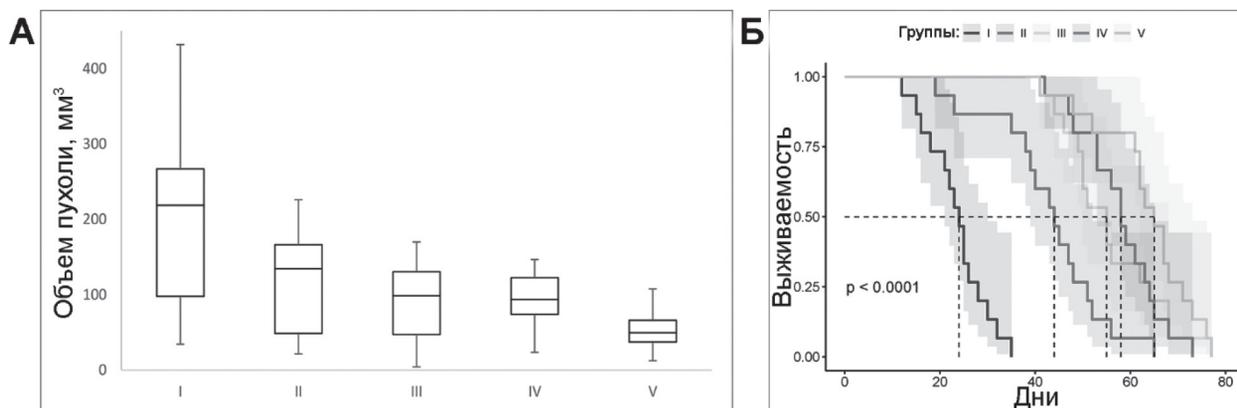


Рис. 3. Динамика объёма опухоли в ходе эксперимента *in vivo*: средний размер опухоли в мозге (А) и выживаемость (Б) экспериментальных животных.

и IV размер опухолевого узла достоверно отличался от животных из группы II и составил $82,23 \pm 6,7\text{мм}^3$ и $85,13 \pm 5,3\text{мм}^3$ соответственно. В группе V размер опухоли составил $60,1 \pm 4,1 \text{мм}^3$. Медиана выживаемости экспериментальных животных группы I составила 24,5 дней, группы II – 44 дня, а группы III и IV составила 55 и 58 дней, в группе V – 65 дней (рис. 3Б).

Обсуждение полученных результатов

Средний возраст пациентов с глиобластомой, задействованных в нашем исследовании, соответствует данным мировой статистики: в большинстве случаев опухоль выявлялась во второй половине жизни одинаково часто как у женщин, так и у мужчин. Хирургическая операция и химиолучевая терапия были и остаются безальтернативными методами лечения глиобластомы, способными обеспечить значимый выигрыш в продолжительности жизни [10].

Отказ хотя бы от одного из компонентов этой программы ограничивает возможности пациентов. В связи с этим для участия в исследовании нами были отобраны только 18 пациентов, получивших полный курс лечения по протоколу Роджера Ступпа и госпитализированных с рецидивом для реоперации, из которых 11 человек получили VPA по поводу судорожных припадков.

Результаты исследования позволяют утверждать, что комбинация VPA с ТМЗ увеличивает выживаемость пациентов, реоперированных по поводу рецидива глиобластомы ($p = 0,044$). Медиана общей выживаемости пациентов, получавших VPA в нашем исследовании, – 22 месяца, что объективно больше, чем у контрольных пациентов. Безусловно, наше исследование выполнено на небольшом контингенте пациентов, однако оно позволяет уточнить и дополнить данные Peng-Yi Lee, связавшего прием противосудорожных средств после адъювантной химиотерапии с более благоприятным прогнозом [11]. Наши данные не противостоят сообщениям Deepthi Valiyaveetil [12] о большей

медиане общей выживаемости пациентов с глиобластомой, получивших полный курс химиолучевого лечения в комбинации с VPA. Увеличение общей выживаемости при комбинации лучевой терапии и ТМЗ с VPA описано Shinichi Watanabe [13], что дополнительно подтверждается результатами эксперимента *in vitro* и *in vivo*.

Как следует из эксперимента, VPA достоверно усиливала антиглиомный эффект ТМЗ в отношении опухолевых клеток линии U87, однако важнейшей особенностью нашего исследования стала комбинация VPA с СХВ, ранее показавшая антиглиомный эффект в сочетании с Wnt-ингибирующей активностью [9]. Прием СХВ с первого дня химиолучевой терапии является вмешательством с низким риском и разумным основанием, что особенно актуально в силу сообщений о способности VPA активировать Wnt-сигналинг в клетках глиобластомы [14].

В эксперименте *in vitro* клетки линии С6 обладали довольно высокой чувствительностью к ТМЗ (рис. 2В). Линия С6 полностью воспроизводит патофизиологические механизмы опухолевого процесса в организме иммунокомпетентных животных [15]. Подобная динамика была характерна и для клеток глиобластомы человека. Конечно, клетки глиобластомы линии U87 обладали более низкой чувствительностью к ТМЗ, однако его цитостатическое действие возрастало в комбинации VPA, что указывает на большую значимость процессов ацетилирования гистонов в регуляции их жизненных процессов [16, 17].

Вероятно, наблюдаемое нами усиление цитотоксического действия ТМЗ в отношении опухолевых клеток линии С6 и Т98G в комбинации с СХВ объясняется высоким содержанием в данных культурах опухолевых стволовых клеток. Особо заслуживает внимания тот факт, что все протестированные линии хорошо откликались на комбинацию VPA и СХВ, что, вероятно, может указывать на существенное расширение антиглиомных возможностей такой комбинации в отношении низкокодифференцированных опухолевых клеток.

Выводы

VPA увеличивает выживаемость пациентов с глиобластомой и в комбинации с СХВ усиливает противоопухолевое действие ТМЗ в эксперименте *in vitro* и *in vivo*. Высокий антиглиомный потенциал комбинации VPA и СХВ с ТМЗ открывает перспективы ее использования для оптимизации существующих подходов к лечению рецидива глиобластомы.

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 – БИС

Сбор и обработка материала – ПОИ, КАА

Статистическая обработка – ЗСВ

Написание текста – БИС, ПОИ

Редактирование – ЗСВ

Литература / References

- McMahon DJ, Gleeson JP, O'Reilly S, Bambury RM. Management of newly diagnosed glioblastoma multiforme: current state of the art and emerging therapeutic approaches. *Medical Oncology*. 2022;39(9):129. doi: 10.1007/s12032-022-01708-w
- Obrador E, Moreno-Murciano P, Oriol-Caballo M, López-Blanch R, Pineda B, Gutiérrez-Arroyo JL, Loras A, Gonzalez-Bonet LG, Martinez-Cadenas C, Estrela JM, Marqués-Torrejón MÁ. Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2529. doi: 10.3390/ijms25052529
- Vaz-Salgado MA, Villamayor M, Albarrán V, Alía V, Sotoca P, Chamorro J, Rosero D, Barrill AM, Martín M, Fernandez E, Gutierrez JA, Rojas-Medina LM, Ley L. Recurrent Glioblastoma: A Review of the Treatment Options. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(17):4279. doi: 10.3390/cancers15174279
- Karve AS, Desai JM, Gadgil SN, Dave N, Wise-Draper TM, Gudelsky GA, Phoenix TN, DasGupta B, Yogendran L, Sengupta S, Plas DR, Desai PB. A Review of Approaches to Potentiate the Activity of Temozolomide against Glioblastoma to Overcome Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3217. doi: 10.3390/ijms25063217
- Valerius AR, Webb LM, Sener U. Novel Clinical Trials and Approaches in the Management of Glioblastoma. *Current Oncology Reports*. 2024;26(5):439–465. doi: 10.1007/s11912-024-01519-4
- Drexler R, Khatri R, Schüller U, Eckhardt A, Ryba A, Sauvigny T, Dührsen L, Mohme M, Ricklefs T, Bode H, Hausmann F, Huber TB, Bonn S, Voß H, Neumann JE, Silverbush D, Hovestadt V, Suvà ML, Lamszus K, Gempt J, Westphal M, Heiland DH, Hänzelmann S, Ricklefs FL. Temporal change of DNA methylation subclasses between matched newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Acta Neuropathologica*. 2024;147(1):21. doi: 10.1007/s00401-023-02677-8
- Damanskienė E, Balnytė I, Valančiūtė A, Alonso MM, Stakišaitis D. Different Effects of Valproic Acid on SLC12A2, SLC12A5 and SLC5A8 Gene Expression in Pediatric Glioblastoma Cells as an Approach to Personalised Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(5):968. doi: 10.3390/biomedicines10050968
- Barciszewska AM, Belter A, Gawrońska I, Giel-Pietraszuk M, Naskręt-Barciszewska MZ. Cross-reactivity between histone demethylase inhibitor valproic acid and DNA methylation in glioblastoma cell lines. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1033035. doi: 10.3389/fonc.2022.1033035
- Lombardi F, Augello FR, Artone S, Ciafarone A, Topi S, Cifone MG, Cinque B, Palumbo P. Involvement of Cyclooxygenase-2 in Establishing an Immunosuppressive Microenvironment in Tumorspheres Derived from TM3-Resistant Glioblastoma Cell Lines and Primary Cultures. *Cells*. 2024;13(3):258. doi: 10.3390/cells13030258
- van den Bent MJ, Geurts M, French PJ, Smits M, Capper D, Bromberg JEC, Chang SM. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2023;402(10412):1564–1579. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01054-1
- Lee PY, Wei YT, Chao KC, Chu CN, Chung WH, Wang TH. Anti-epileptic drug use during adjuvant chemo-radiotherapy is associated with poorer survival in patients with glioblastoma: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2024;20(2):555–562. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_750_22
- Valiyaveetil D, Malik M, Joseph DM, Ahmed SF, Kothwal SA, Vijayaradhil M. Effect of valproic acid on survival in glioblastoma: A prospective single-arm study. *South Asian J Cancer*. 2018 Jul-Sep;7(3):159–162. doi: 10.4103/sajc.sajc_188_17
- Watanabe S, Kuwabara Y, Suehiro S, Yamashita D, Tanaka M, Tanaka A, Ohue S, Araki H. Valproic acid reduces hair loss and improves survival in patients receiving temozolomide-based radiation therapy for high-grade glioma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;73(3):357–363. doi: 10.1007/s00228-016-2167-1. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27889835.
- Ma S, Guo Z, Wang B, Yang M, Yuan X, Ji B, Wu Y, Chen S. A Computational Framework to Identify Biomarkers for Glioma Recurrence and Potential Drugs Targeting Them. *Frontiers in Genetics*. 2022;12:832627. doi: 10.3389/fgene.2021.832627
- Sahu U, Barth RF, Otani Y, McCormack R, Kaur B. Rat and Mouse Brain Tumor Models for Experimental Neuro-Oncology Research. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2022;81(5):312–329. doi: 10.1093/jnen/nlac021
- Liang SP, Wang XZ, Piao MH, Chen X, Wang ZC, Li C, Wang YB, Lu S, He C, Wang YL, Chi GF, Ge PF. Activated SIRT1 contributes to DPT-induced glioma cell parthanatos by upregulation of NOX2 and NAT10. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44(10):2125–2138. doi: 10.1038/s41401-023-01109-3
- Chang HH, Chang YY, Tsai BC, Chen LJ, Chang AC, Chuang JY, Gean PW, Hsueh YS. A Selective Histone Deacetylase Inhibitor Induces Autophagy and Cell Death via SCNN1A Downregulation in Glioblastoma Cells. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4537. doi: 10.3390/cancers14184537

УДК 617.7-085.849.19

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-59-62



Лазерные рефракционные операции в офтальмологии

В.Я. Мельников¹, И.А. Щербаков², Н.В. Филина¹, А.С. Полищук¹, А.В. Чичилимов¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморский центр лазерной коррекции зрения и микрохирургии, Владивосток, Россия

Цель: оценка эффективности хирургического лечения миопии лазерными рефракционными операциями с инновационной технологией – удалением лентикулы Refractive Lenticule Extraction Small-incision Lenticule Extraction (Relex SMILE). **Материалы и методы:** 92 глаза с миопией (сферозэквивалент (S.E.) от $-2,0$ до $-10,0$ дптр и астигматизмом не более $-3,0$ дптр). Основная группа – 21 пациент (42 глаза), им проводилось хирургическое лечение Relex SMILE по методу фемтосекундной ламеллярной экстракции через малый разрез было выполнено билатерально. 25 пациентам (50 глаз) из контрольной группы была выполнена операция стандартным LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis) также билатерально. **Результаты:** через 1 мес. после операции S.E. был $-0,1 \pm 0,2$ дптр, через 3 мес. $-0,13 \pm 0,34$ дптр и $-0,13 \pm 0,40$ дптр через 6 мес. в группе Relex SMILE. В контрольной группе (S.E.) $0,15 \pm 0,31$ дптр был через 1 мес., $-0,09 \pm 0,27$ дптр через 3 мес. и $-0,18 \pm 0,43$ дптр через 6 мес. наблюдения. Через 6 мес. после операции 36% (15 глаз) прибавили 1 строчку по таблице проверки зрения; 48% (20 глаз) без изменений, 14% (6 глаз) потеряли 1 строчку и 1 глаз потерял 2 строчки в группе. В контрольной группе LASIK 28% (14 глаз) прибавили 1 строчку, 62% (31 глаз) без изменений и 10,0% (5 глаз) потеряли 1 строчку. Нет пациентов, потерявших 2 строчки. В группе Relex SMILE все 42 глаза имели через 6 мес. после операции остроту зрения 0,7–0,9 или лучше и 66% (28 глаз) 1,0–1,2. В группе LASIK все 50 глаз имели остроту зрения 0,7–0,9 или лучше и 75% (38 глаз) 0,9–1,0 или лучше. **Заключение:** метод улучшения рефракции Relex SMILE для коррекции миопии средней и высокой степени сравним по эффективности, безопасности и предсказуемости с операцией LASIK, а по стабильности даже превосходит ее.

Ключевые слова: рефракционные операции, Relex SMILE, LASIK

Поступила в редакцию: 14.06.2024. Получена после доработки: 19.06.2024, 24.07.2024, 02.10.2024, 14.10.2024, 25.10.2024, 05.11.2024, 12.11.2024, 28.11.2024. Принята к публикации: 28.11.2024

Для цитирования: Мельников В.Я., Щербаков И.А., Филина Н.В., Полищук А.С., Чичилимов А.В. Лазерные рефракционные операции в офтальмологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-59-62

Для корреспонденции: Полищук Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0006-5130-3839; тел. +7 (914) 726-43-60; e-mail: Nasty210399@yandex.ru

Laser refractive surgery in ophthalmology

V.Y. Melnikov¹, I.A. Shcherbakov², N.V. Filina¹, A.S. Polishchuk¹, A.V. Chichilimov¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorsky Center for Laser Vision Correction and Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of surgical treatment for myopia through laser refractive surgeries utilizing an innovative technology – Refractive Lenticule Extraction/ Small-incision Lenticule Extraction (ReLEx SMILE). **Materials and methods.** The study involved 92 eyes with myopia (spherical equivalent (S.E.) ranging from -2.0 to -10.0 diopters and astigmatism not exceeding -3.0 diopters). The main group consisted of 21 patients (42 eyes) who underwent bilateral surgical treatment using ReLEx SMILE via femtosecond lamellar extraction through a small incision. In the control group, 25 patients (50 eyes) underwent bilateral standard Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASIK) surgery. **Results.** One month after surgery, the S.E. in the ReLEx SMILE group accounted for -0.1 ± 0.2 diopters, -0.13 ± 0.34 diopters at three months, and -0.13 ± 0.40 diopters at six months. In the control group, S.E. comprised 0.15 ± 0.31 diopters at one month, -0.09 ± 0.27 diopters at three months, and -0.18 ± 0.43 diopters at six months of observation. Six months after surgery, 36% (15 eyes) in the ReLEx SMILE group gained one line on the visual acuity chart; 48% (20 eyes) remained unchanged, while 14% (6 eyes) lost one line, and one eye lost two lines. In the LASIK control group, 28% (14 eyes) gained one line, 62% (31 eyes) remained unchanged, and 10% (5 eyes) lost one line. No patients lost two lines. In the ReLEx SMILE group, all 42 eyes achieved a visual acuity of 0.7–0.9 or better six months after surgery, with 66% (28 eyes) achieving 1.0–1.2. In the LASIK group, all 50 eyes had a visual acuity of 0.7–0.9 or better, with 75% (38 eyes) achieving 0.9–1.0 or better. **Conclusion.** The ReLEx SMILE method for refractive correction of moderate to high myopia demonstrates comparable efficacy, safety, and predictability to LASIK surgery, while exhibiting superior stability.

Keywords: refractive surgery, ReLEx SMILE, LASIK

Received 14 June 2024; Revised 19 June, 24 July, 2, 14, 25 October, 5, 12, 28 November 2024; Accepted 28 November 2024

For citation: Melnikov V.Y., Shcherbakov I.A., Filina N.V., Polishchuk A.S., Chichilimov A.V. Laser refractive surgery in ophthalmology. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-59-62

Corresponding author: Anastasia S. Polishchuk, resident at the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0006-5130-3839; phone: +7 (914) 726-43-60; e-mail: Nasty210399@yandex.ru

Миопия является одной из актуальных проблем современной офтальмологии из-за большой ее распространенности, многочисленных способов лечения, без желаемой эффективности восстановления остроты зрения. В связи с этим идет постоянный поиск методов лечения миопии.

Во многих исследованиях показано, что миопией страдает от 25 до 45% населения планеты. В нашей стране миопия среди выпускников средних школ составляет от 13,8 до 32,5% случаев [1].

Лазерные методы лечения офтальмологических пациентов изучались нами ранее [2].

Для достижения качественного зрения у лиц с миопией прежде всего требуется полноценная коррекция данной аномалии рефракции. Традиционный очковый метод коррекции миопии не всегда удовлетворяет пациентов как по причине неэстетичности внешнего вида, так и из-за профессиональных ограничений в различных сферах деятельности. Кроме того, у пациентов с миопией высокой степени не всегда удается получить максимальную остроту зрения с помощью очков.

Ранее выполнялись наиболее распространенные рефракционные операции при миопии, гиперметропии и астигматизме: ФПК (фоторефракционная кератэктомия) и LASIK. В основе данных оперативных вмешательств лежит механизм фотоабляции, т. е. фотохимического испарения роговицы ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 193 нм, позволяющего придать роговице заданную форму за счет изменения ее исходного анатомо-рефракционного профиля.

Лазерная рефракционная хирургия стала активно применяться после опубликования в 1983 году работ о возможности дозированной кератэктомии излучением эксимерного лазера и явилась новым этапом в развитии рефракционной хирургии. За короткий промежуток времени была внедрена в повседневную практику методика ФПК и LASIK, эти технологии позволяют гораздо большему числу пациентов с большой точностью и минимальным реабилитационным периодом проводить коррекцию пациентам с миопией, гиперметропией и астигматизмом [3, 8].

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения миопии лазерными рефракционными операциями инновационной технологией – удалением линтикулы Refractive Lenticule Extraction Small-incision Lenticule Extraction (Relex SMILE).

Материалы и методы

Для сравнительного исследования был проведен целенаправленный отбор на базе Приморского центра лазерной коррекции зрения и офтальмохирургии г. Владивостока 46 пациентов (92 глаза). Критериями отбора явились следующие показатели: возраст от 18 до 40 лет, миопия (S.E.) от $-2,0$ до $-10,0$ дптр и астигматизм не более $-3,0$ дптр. Лучшая корригированная острота зрения была не ниже $0,7-0,8$

со стабильной рефракцией на протяжении последних 12 мес. Минимальная центральная толщина роговицы – не менее 500 мк по данным кератотопографа OCULUS PENTACAM. В исследование не включались пациенты с острыми и хроническими заболеваниями глаз, помутнениями роговицы, перенесенными ранее рефракционными операциями, синдромом сухого глаза, глаукомой, катарактой и макулопатиями.

Исследование одобрено междисциплинарным комитетом по этике Тихоокеанского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 16.12.2019 г.) и соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Пациенты были разделены на 2 группы. Процедура Relex по методу фемтосекундной ламеллярной экстракции через малый разрез была выполнена билатерально 21 пациенту (42 глаза) исследуемой группы. 25 пациентам (50 глаз) из контрольной группы была выполнена операция стандартный LASIK также билатерально. Средний возраст в группе Relex был 30 лет (от 18 до 40 лет) и 27 (от 18 до 40) в контрольной. 38 (91%) женских и 4 (9%) мужских глаза в группе Relex и 42 (84%) женских и 8 (16%) мужских глаз в контрольной группе соответственно.

Операция LASIK в контрольной группе проводилась по стандартному алгоритму с использованием эксимерного лазера MEL 90 (CarlZeissMeditec) с заданной толщиной роговичного лоскута 110–120 мк.

Протокол исследования: наблюдение проводилось на следующий день, через неделю, 1, 3 и 6 мес. Оценивалась некорригированная острота зрения вдаль, лучшая корригированная острота зрения, проводилось топографическое обследование, пахиметрия на кератотопографе (OCULUS PENTACAM).

Статистическая обработка данных с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 проводилась в Приморском центре лазерной коррекции зрения и офтальмохирургии г. Владивостока.

Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$. При этом нами рассчитывались средние показатели: средняя арифметическая (M); дисперсия (средний квадрат отклонения индивидуальных значений признака от средней арифметической), среднее квадратическое (стандартного отклонения (σ)).

Результаты исследования

Результаты нашего исследования оценивались по следующим критериям.

Предсказуемость. В группе Relex SMILE до операции сферический эквивалент (S.E.) был $-5,57$ дптр $\pm 1,49$ SD (от $-8,5$ до $-3,00$), среднее значение сферы $-5,38$ дптр $\pm 1,43$ SD (от $-8,25$ до $-2,75$) и среднее значение миопического астигматизма $-0,40$ дптр $\pm 0,45$ SD (от $-1,50$ до $0,00$). В контрольной группе соответственно

(S.E.) $-5,13 \pm 1,63$ SD (от $-8,13$ до $-2,50$), среднее значение сферы $-4,87 \pm 1,56$ SD (от $-7,50$ до $-2,25$) и среднее значение миопического астигматизма $-0,53 \pm 0,53$ дптр (от $-2,00$ до $0,00$). Через 6 мес. после операции S.E. был $-0,13 \pm 0,34$ дптр в группе Relex SMILE и S.E. $-0,09 \pm 0,27$ в контрольной группе. 86,0% (36 глаза) были $\pm 0,5$ дптр от заданной эмметропической рефракции в исследуемой группе и 90,0% (45 глаза) в группе LASIK. Эмметропическая рефракция 0,0 дптр была достигнута в 63,3% случаев. В 10% небольшая гиперкоррекция (от 0,25 до 0,5 дптр). Гипокоррекция была выявлена в 16,67% (от $-0,25$ до $-0,5$ дптр) при выполнении операции методом Relex SMILE.

Безопасность. Через 6 мес. после операции 36% (15 глаз) прибавили 1 строчку по таблице, 48% (20 глаз) без изменений, 14% (6 глаз) потеряли 1 строчку и 1 глаз потерял 2 строчки по таблице в группе. В контрольной группе LASIK 28% (14 глаз) прибавили 1 строчку, 62% (31 глаз) без изменений и 10,0% (5 глаз) потеряли 1 строчку. Нет пациентов, потерявших 2 строки.

Эффективность. В группе Relex SMILE все 42 глаза имели через 6 мес. после операции остроту зрения 0,7–0,9 или лучше и 66% (28 глаз) 1,0–1,2. В группе LASIK все 50 глаз имели остроту зрения 0,7–0,9 или лучше и 75% (38 глаз) 0,9–1,0 или лучше.

Стабильность. Через 1 мес. после операции S.E. был $-0,1 \pm 0,2$ дптр, через 3 мес. $-0,13 \pm 0,34$ дптр и $-0,13 \pm 0,40$ дптр через 6 мес. в группе Relex SMILE. В контрольной группе SE $0,15 \pm 0,31$ дптр был через 1 мес., $-0,09 \pm 0,27$ дптр через 3 мес. и $-0,18 \pm 0,43$ дптр через 6 мес. наблюдения.

Обсуждение полученных данных

Технология ФПК и LASIK наиболее распространена при коррекции миопии, гиперметропии и астигматизма. В основе данных оперативных вмешательств лежит механизм фотоабляции, т. е. фотохимического испарения роговицы ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 193 нм, позволяющего придать роговице заданную форму за счет изменения ее исходного анатомо-рефракционного профиля. Эти технологии позволяют гораздо большему числу пациентов с миопией, гиперметропией и астигматизмом с большой точностью и минимальным реабилитационным периодом проводить коррекцию. Лазерная энергия применяется для большого числа офтальмологических заболеваний путем воздействия на передний и задний отделы глаза [1, 2, 3].

Хирургические методы лазерной коррекции зрения: ФПК – фоторефракционная кератэктомия, LASIK и ReLex SMILE – были разработаны за прошедшие 30 лет [4].

Об этом сообщали И.В. Дутчин (2007) и Л.Н. Готовцева (2021). ФПК имеет длительный восстановительный период и дискомфорт пациента, тем не менее метод применяется и сегодня. В некоторых случаях врач рекомендует ФПК исходя из клинической картины

заболевания глаза: при тонкой роговице и незначительных дистрофических заболеваниях сетчатки.

LASIK стал очень популярным методом благодаря более быстрому восстановлению зрительных функций после операции. Однако лоскут так и останется отделенным от роговицы и может стать причиной осложнений при механическом воздействии на глаз [5]. Это утверждают А.Н. Андреева и Саркисян в своей работе «Лазерная коррекция зрения. Мифы и реальность». ООО «МЕДИ издательство», г. Санкт-Петербург (2023).

При методе LASIK – лазерном кератомиелизе – формируется лоскут до испарения роговичной ткани на эксимерном лазере.

Relex SMILE – самый современный метод лазерной коррекции зрения, для которого используется только фемтосекундный лазер ZEISS VisuMax. ZEISS VisuMax – один из самых продвинутых и надежных лазеров на сегодня. Позволяет проводить операции по коррекции зрения быстро, персонализированно, без звуков, запахов, независимо от условий окружающей среды.

Это безлоскутная методика, при которой для выполнения всей процедуры лечения требуется всего один лазер. Вторым важным фактором в этой методике – наружный слой роговицы остается преимущественно целым, как результат – сохраняются биомеханические свойства этой самой наружной оболочки глаза, рефракция меняется по заданной предсказуемости и улучшается острота зрения. Это, бесспорно, эффективный способ и соответствует мнению ряда других авторов: А.В. Дога, Г.Ф. Качалиной, Ю.И. Кишкина (2008) [6, 7], а также других [10]. В нашей работе лазерное излучение применялось только на роговую оболочку глазного яблока. Техника Relex SMILE демонстрирует высокую эффективность.

Наши результаты имеют однонаправленные данные с литературными источниками. Вместе с тем на нашем материале после операций Relex SMILE через 6 месяцев большое число пациентов (36%) имели улучшение остроты зрения. Эмметропическая рефракция 0,0 дптр была достигнута в 63,3% случаев. В 10% – небольшая гиперкоррекция (от 0,25 до 0,5 дптр). Гипокоррекция была выявлена в 16,67% (от $-0,25$ до $-0,5$ дптр) при выполнении операции методом Relex SMILE. По эффективности во всей основной группе острота зрения после операции в среднем стала 0,7–0,9 (70–90%) и даже 66% имели остроту зрения 1,0–1,2 (100–120%).

Заключение

Метод улучшения рефракции Relex SMILE для коррекции миопии средней и высокой степени сравним по эффективности, безопасности и предсказуемости с операцией LASIK, а по стабильности даже превосходит ее. Использование только одного фемтосекундного лазера является экономически выигрышным по сравнению с технологией LASIK, когда используются микрокератом и эксимерный лазер. Низкий вакуум, используемый во время проведения процедуры, создает

максимальный комфорт для пациента и уменьшает риск осложнений, связанных со значительным повышением внутриглазного давления. Удаление лентикулы через малый разрез (SMILE) позволяет сохранить механическую прочность каркаса роговицы и уменьшить риск развития послеоперационной кератэктазии.

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 – МВЯ, ЩИА

Сбор и обработка материала – ЩИА, ЧАВ, ПАС

Написание текста – ФНВ, ЧАВ

Редактирование – МВЯ

Литература / References

1. Дутчин И.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Сравнение клинических результатов коррекции миопии стандартным методом LaSiK и методами Femto-LASIK и ReLEx Smile на установке VisuMax. *Практическая медицина*. 2017;1(9):32–5. [Dutchin I.V., Egorov V.V., Sorokin E.L. Comparison of clinical results of myopia correction by the standard LaSiK method and the Femto-LASIK and ReLEx Smile methods on the VisuMax device. *Practical Medicine*. 2017;1(9):32–5. (In Russ.)].
2. Мельников В.Я., Филина Н.В., Кучеренко Т.В. Лазерные методы лечения офтальмологической патологии на Дальнем Востоке России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;(3):92–95. [Melnikov VY, Filina NV, Kucherenko TV. Laser treatment for ophthalmic pathology in the Far East of Russia. *Pacific Medical Journal*. 2023;(3):92–5 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-92-95
3. Готовцева Л.Н. Современные методы лазерной коррекции зрения и различия между методиками выполнения лазерной коррекции. *Студнет*. 2021;(4):123. [Gotovceva LN. Modern methods of laser vision correction and differences between methods of performing laser correction. *StudNet*. 2021;(4):123 (In Russ.)].
4. Шилова Т.Ю. LASIK – второе поколение методов лазерной коррекции зрения. *The EYE ГЛАЗ*. 2020;(3):35–40. [Shilova TYu. LASIK – the second generation of laser vision correction. *The EYE GLAZ*. 2020;(3):35–40 (In Russ.)]. doi: 10.33791/2222-4408-2020-3-35-40
5. Ахмедьянова З.У., Смагулова А.Ш. Сравнительная частота и структура осложнений лазерной коррекции нарушений рефракции с использованием технологий Femto LASIK и ReLEx smile. *Наука и здравоохранение*. 2018;1:49–58. [Akhmedyanova Z.U., Smagulova A.Sh. Comparative frequency and structure of complications of laser correction of refractive errors using Femto LASIK and ReLEx smile technologies. *Science and Healthcare*. 2018;1:49–58 (In Russ.)].
6. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Кишкин Ю.И. Сравнительный абберрационный анализ операций LASIK, выполненных на эксимерлазерных установках «МикроСкан» (Россия), VisX Star S4 (США) и MEL 80 (Германия) *Офтальмохирургия*. 2008;(4):18–22. [Doga AV, Kachalina GF, Kishkin YuI. Comparative aberration analysis of LASIK operations performed on excimer laser installations "MicroSkan" (Russia), VisX Star S4 (USA) and MEL 80 (Germany) *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2008;(4):18–22 (In Russ.)].
7. Дога А.В., Мушкова И.А., Семенов А.Д., Каримова А.Н., Кечин Е.В. Этапы развития и современные аспекты кераторефракционной хирургии. *Практическая медицина*. 2016:37–40. [Doga AV, Mushkova IA, Semenov AD and others. Stages of development and modern aspects of keratorefractive surgery. *Practical Medicine*. 2016:37–40 (In Russ.)].
8. Паштаев Н.П. IntraLASIK в коррекции миопии (сравнительный анализ) / Н.П. Паштаев, Т.З. Патеева // *Офтальмохирургия*. 2010(5):4–12. [Pashtaev NP. IntraLASIK in myopia correction (comparative analysis) N.P. Pashtaev, T.Z. Pateeva. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2010(5):4–12 (In Russ.)].
9. Качанов А.Б., Никулин С.А. Технология ReLEx® SMILE – эволюция хирургической коррекции близорукости. *Офтальмохирургия*. 2017;(3):7–14. [Kachanov AB, Nikulin SA. ReLEx® SMILE technology – the evolution of surgical correction of myopia. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;(3):7–14 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2017-3-31-37
10. Кузбеков Ш.Р., Бикбулатов Р.М., Саматова Р.Р. Лазерная коррекция зрения методом ReLEx SMILE. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;(5):23. [Kuzbekov ShR, Bikbulatov RM, Samatova RR. Laser vision correction by the ReLEx SMILE method technologies in ophthalmology *Sovremennye Tehnologii v Oftal'mologii*. 2019;(5):23 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-196-199

УДК 615.015.8:616.98(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68



Промежуточные результаты оценки лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края

Е.В. Маркелова¹, С.Н. Бениова^{1,2,3}, С.В. Кныш¹, И.С. Горелова^{2,3}, З.В. Огнева¹,
В.С. Елисеева^{1,3}, Е.А. Чагина¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

³ Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Цель: охарактеризовать лекарственную устойчивость и генетическое разнообразие ВИЧ-1 у пациентов, проживающих на территории Приморского края, в 2024 году. **Материалы и методы.** Проведен анализ биологического материала 122 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре СПИД ГБУЗ Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток), с целью выявления лекарственной устойчивости к 4 основным группам антиретровирусных препаратов. **Результаты.** Выявлен высокий удельный вес А6 (44,3%), В (28,7%) и С (8,2%) генетических вариантов ВИЧ-1 у обследованных пациентов, при этом вероятность наличия лекарственной устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы в 10 раз выше при субтипе В, в сравнении с субтипом А6 ($OR = 10,5$). В отношении ингибиторов интегразы значительно чаще лекарственная устойчивость выявлялась в группе пациентов с В субтипом ВИЧ-1 ($OR = 38,1$). В 19,7% случаев в общей выборке пациентов обнаружена устойчивость к одной группе препаратов, в 9% – к 2; в 2,5% – к 3 группам препаратов. В 8,2% случаев выявлялась рекомбинантная форма А6/CRF02_AG. В 10,6% определены различные генетические варианты ВИЧ-1, которые можно классифицировать как новые рекомбинантные или уникальные формы. **Заключение.** Результаты демонстрируют тенденцию к росту рекомбинантных типов ВИЧ-1 в регионе, изменение общего генетического ландшафта субтипов ВИЧ с наличием достоверных различий по связи мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к некоторым группам препаратов антиретровирусной терапии при В и не-В субтипах ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, антиретровирусная терапия, секвенирование, генетические варианты, СПИД

Поступила в редакцию: 28.11.2024. Получена после доработки: 02.12.2024. Принята к публикации: 06.12.2024

Для цитирования: Маркелова Е.В., Бениова С.Н., Кныш С.В., Горелова И.С., Огнева З.В., Елисеева В.С., Чагина Е.А.

Промежуточные результаты оценки лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2024;4:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68

Для корреспонденции: Кныш Сергей Васильевич, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690001, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID 0000-0003-4571-1749; тел.: 8 (423) 245-16-50, e-mail: knysh.sv@igm.ru

Assessment of drug resistance among HIV-infected patients in Primorye Krai: Interim results

E.V. Markelova¹, S.N. Beniova^{2,3}, S.V. Knysh¹, I.S. Gorelova^{2,3}, Z.V. Ogneva¹,
V.S. Eliseeva^{1,3}, E.A. Chagina¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³ Regional hospital № 2, Vladivostok, Russia

Objective. To describe the drug resistance and genetic diversity of HIV-1 among patients in Primorsky Krai in 2024. **Materials and methods.** A biological material analysis was conducted on 122 HIV-infected patients under dispensary observation at the at the AIDS Center of Regional Hospital No. 2 (Vladivostok, Russia) in order to identify the drug resistance to four main classes of antiretroviral agents. **Results.** A high prevalence of genetic variants A6 (44.3%), B (28.7%), and C (8.2%) of HIV-1 was observed among the examined patients. The likelihood of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance was found to be tenfold higher in subtype B compared to subtype A6 ($OR = 10.5$). The integrase inhibitor resistance was significantly more frequently detected in the subgroup of patients with HIV-1 subtype B ($OR = 38.1$). In the overall patient sample, the drug resistance was identified in 19.7% of cases for one group of antiretroviral medications, in 9% for two groups, and in 2.5% for three groups of medications. A recombinant form A6/CRF02_AG was detected in 8.2% of cases. Additionally, 10.6% of cases exhibited various genetic variants of HIV-1 which can be classified as new recombinant or unique forms. **Conclusion.** The results demonstrate a rising trend in recombinant types of HIV-1 within the region, reflecting changes in the overall genetic landscape of HIV subtypes, with significant variations in the mutation patterns associated with drug resistance across certain groups of antiretroviral therapy in both B and non-B subtypes of HIV.

Keywords: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, sequencing, genetic variants, AIDS

Received 28 November 2024; Revised 2 December 2024; Accepted 6 December 2024

For citation: Markelova E.V., Beniova S.N., Knysh S.V., Gorelova I.S., Ogneva Z.V., Eliseeva V.S., Chagina E.A. Antiretroviral resistance testing results in patients with HIV living in the Primorye Krai. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68

Corresponding author: Sergey V. Knysh, PhD, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID 0000-0003-4571-1749; phone: 8 (423) 245-16-50, e-mail: knysh.sv@tgm.ru

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается серьезным вызовом для систем здравоохранения во всем мире. По данным информационного бюллетеня ЮНЭЙДС 2024 года, общее число людей, живущих с ВИЧ, в 2023 году во всем мире составило 39,9 млн человек, при этом новых случаев за прошедший календарный год было выявлено 1,3 млн. Тот факт, что более 30 млн человек находятся на антиретровирусной терапии (АРТ), позволил сократить уровень смертности от связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита заболеваний до 630 000 человек в 2023 году, в то время как в 2004 году это значение составляло 2,1 млн, а в 2010 году – 1,3 млн случаев [1]. Среди препаратов для АРТ выделяют несколько классов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ, NRTI), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ, NNRTI), ингибиторы протеазы (ИП, PI), ингибиторы интегразы (ИИ, INSTI) и ингибиторы слияния. Различные типы препаратов влияют на разные механизмы развития ВИЧ-инфекции и позволяют достигать максимальной эффективности в контроле ВИЧ. Несмотря на это, наблюдается тенденция к росту числа случаев лекарственной устойчивости у ВИЧ, что связано с высокой скоростью репликации и мутаций вируса, а наравне с этим растет число людей, способных к передаче штаммов ВИЧ, резистентных к АРТ [2].

Всех людей, несущих резистентные штаммы ВИЧ, можно условно разделить на две категории: 1) пациенты, кто получал АРТ и у которых развилась резистентность по различным причинам, в частности при нарушении схемы АРТ или недостаточных дозировках; 2) те, кто изначально был инфицирован устойчивыми штаммами ВИЧ. Учитывая высокую скорость мутаций ВИЧ-1 – одна нуклеотидная замена за каждый цикл репликации, – через несколько недель после заражения появляются многочисленные варианты, родственные первоначальному штамму, послужившему причиной для инфекции. При наличии устойчивости к одному противовирусному препарату наблюдается снижение эффективности и других представителей данной группы АРТ [3].

Несмотря на влияние географического фактора на циркуляцию и распространенность схожих штаммов ВИЧ, характер эпидемиологической картины меняется и все больше приобретает картину пандемии. Согласно актуальным рекомендациям, определение лекарственной устойчивости проводится только в случае малоэффективной АРТ. Однако регистрируются гетерогенные штаммы ВИЧ, устойчивые к различным группам противовирусных препаратов [4].

Цель настоящего исследования состояла в характеристике лекарственной устойчивости и генетического разнообразия ВИЧ-1 у пациентов, проживающих на территории Приморского края в 2024 году.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов молекулярно-генетического исследования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ГБУЗ «Краевая клиническая больница» № 2. В изучаемую когорту случайным образом включены пациенты, имеющие вирусологический и иммунологический неуспех терапии, и пациенты, не получавшие АРТ ранее («наивные»). Учитывая продолжающийся набор пациентов в исследование, на момент подготовки публикации были проанализированы данные 122 пациентов. Протокол исследования был одобрен на заседании междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 25.11.2024 г.).

При исследовании лекарственной устойчивости ВИЧ-1 для выделения нуклеиновых кислот, проведения реакции обратной транскрипции (ОТ), полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции циклического секвенирования использована тест-система «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя. Исследованию был подвергнут ген, кодирующий протеазу ВИЧ (1–99-й кодоны), и две трети гена, кодирующего обратную транскриптазу (1–270 кодоны), а также ген, кодирующий интегразу ВИЧ. Для проведения автоматического определения последовательностей методом капиллярного электрофореза использован генетический анализатор АВ 3500 (Applied Biosystems, США). Анализ полученных хроматограмм секвенсов проводился с использованием компьютерной программы «Sequencing Analysis» v 5.4. Для выявления и анализа мутаций лекарственной резистентности ВИЧ использована программа «SeqScape» v 2.7. Полученные консенсусные последовательности сравнивались с референсными с помощью базы данных Стэнфордского университета, находящейся в свободном доступе. Для определения субтипов ВИЧ дополнительно использовались программы «Comet HIV-1» и «REGA HIV-1 Subtyping Tool» v 3.0. Для изучения нуклеотидных последовательностей гена интегразы использовали российскую базу данных «АмплиСенс: Resist», находящуюся в открытом доступе.

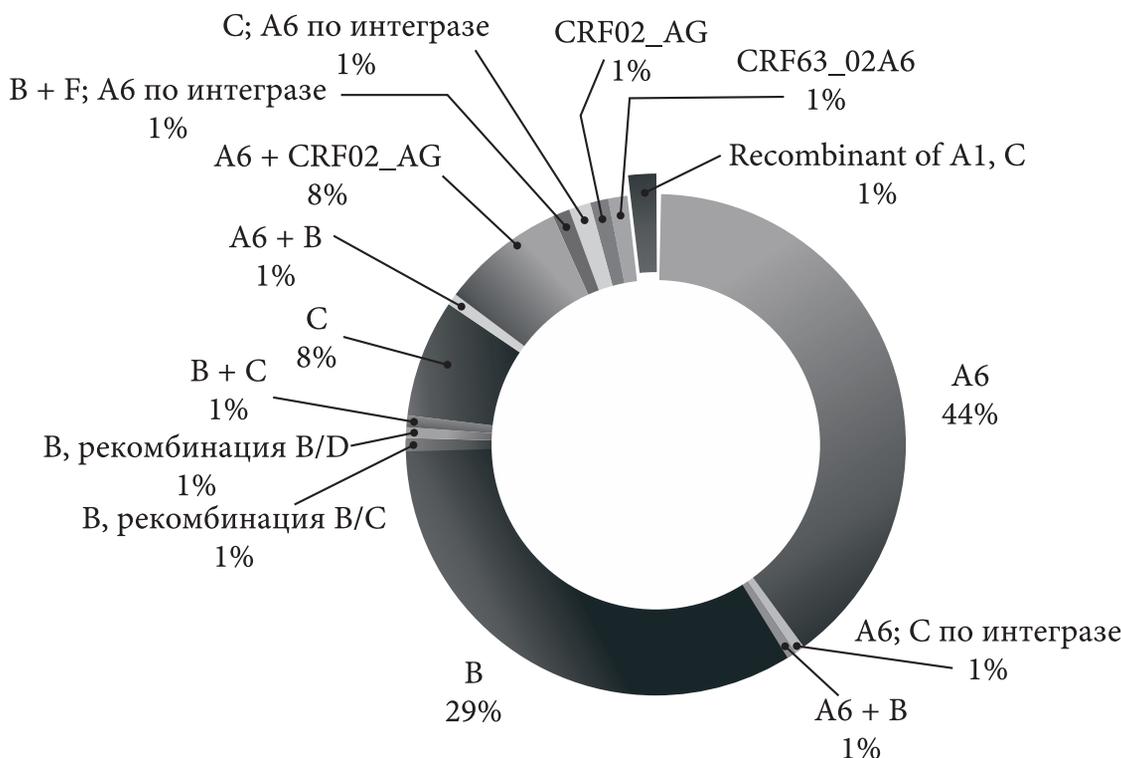


Рис. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 у пациентов, проживающих в Приморском крае.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics методами описательной статистики. В ряде случаев применялись методы непараметрической статистики, описания отношения шансов и корреляционный анализ.

Результаты исследования

При определении генетического варианта ВИЧ в 44,3% случаев определен вариант А6, 28,7% – В; 8,2% – С. Среди рекомбинантных форм наиболее часто встречающимся являлся А6/CRF02_AG, который выявлен у 10 пациентов (8,2%). Общая картина распространения генетических вариантов ВИЧ-1 представлена на рисунке.

При оценке частоты выявления лекарственной резистентности обнаружены 8,2% случая резистентности (10 человек) к ингибиторам протеазы; 7,4% (9 человек) к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы; 18% (22 человека) к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. У 14 человек (11,4%) выявлена лекарственная устойчивость к ингибиторам интегразы, однако в 35,2% случаев результат не был установлен по причине отсутствия ПЦР-продукта.

Учитывая высокую долю случаев А6 и В генетических вариантов ВИЧ-1 у данных пациентов, был проведен анализ встречаемости различных вариантов лекарственной устойчивости в данных группах. Достоверных различий между распространенностью лекарственной устойчивости к ингибиторам протеазы

и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы выявлено не было.

При сравнении встречаемости лекарственной устойчивости к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, вероятность ее наличия в 10 раз выше при генетическом варианте В, в сравнении с вариантом А6 (OR = 10,5). Схожая картина наблюдалась и в отношении ингибиторов интегразы – значительно чаще лекарственная устойчивость наблюдалась в группе пациентов с В генетическим вариантами ВИЧ-1 (OR = 38,1).

В 19,7% случаев в общей выборке пациентов была выявлена устойчивость к одной группе препаратов (24 человека), в 9% – к 2 (11 человек); в 2,5% (3 человека) – к 3 группам препаратов (табл.).

Обсуждение полученных данных

Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в 2024 году различается с ранее полученными в регионе данными [5]. В сопоставимом по выборке исследовании, проведенном в период с 2013 по 2019 г., было установлено преобладание генетического варианта В (54,8%), А1 (22,6%), С (16,9%). На долю иных рекомбинантных вариантов пришлось 5,7% случаев. Данная тенденция демонстрирует выраженное изменение генетического ландшафта ВИЧ-инфекции в Приморском крае как за счет роста рекомбинантных неклассифицированных вариантов, так и изменения общей доли основных генетических субтипов ВИЧ-1. Подобные

Таблица

Случаи сочетанной лекарственной устойчивости

Генетический вариант ВИЧ-1	№	ЛУ к ИП	ЛУ к НИОТ	ЛУ ННИОТ	ЛУ к ИИ
А6	1	Нет	FTC – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – L ETR – PL EFV – H NVP – H DOR – L	Нет
	114	Нет	Нет	RPV – L EFV – H ETR – PL NVP – H DOR – L	BIC – PL DTG – PL EVG – H RAL – PL CAB – L
В	8	ATV/r – PL FPV/r – PL IDV/r – PL LPV/r – PL NFV/r – L SQV/r – PL TPV/r – PL	Нет	Нет	EVG – I RAL – I CAB – L
	126	NFV/r – PL TPV/r – L	Нет	EFV – PL ETR – PL NVP – PL RPV – L	Нет
	167	Нет	TDF – PL FTC – H AZT – I D4T – I DDI – H 3TC – H ABC – I	EFV – H ETR – PL NVP – H RPV – L DOR – I	Нет
	42	Нет	TDF – I FTC – H AZT – H D4T – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – H ETR – H EFV – H NVP – H DOR – PL	EVG – PL RAL – PL
	148	Нет	TDF – H FTC – L D4T – H DDI – H 3TC – L ABC – H	EFV – H ETR – I NVP – H RPV – I	EVG – PL RAL – PL
	135	Нет	Нет	EFV – H NVP – H	EVG – PL RAL – PL
	146	Нет	Нет	ETR – PL RPV – L	EVG – PL RAL – PL
	158	Нет	Нет	EFV – L ETR – PL NVP – I RPV – I DOR – PL	EVG – L RAL – L
	В + С	175	ATV/r – L FPV/r – L IDV/r – I LPV/r – L NFV/r – ISQV/r – I TPV/r – I	TDF – L FTC – H D4T – L DDI – L 3TC – H ABC – I	Нет
С	10	NFV/r – PL TPV/r – L	FTC – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – H ETR – I EFV – H NVP – H DOR – I	Нет

C	145	Нет	TDF – H FTC – H D4T – H DDI – H ЗТС – H ABC – H	EFV – H NVP – H DOR – I	BIC – H DTG – H EVG – H RAL – H CAB – H
---	-----	-----	--	-------------------------------	---

Примечание: степень лекарственной устойчивости: PL – potential low; L – low; I – intermediate; H – high.

Наименование препаратов: ЗТС – ламивудин; ABC – абакавир; ATV/r атазанавир + ритонавир; AZT – азидотимидин; BIC – биктегравир; CAB – каботегравир; D4T – ставудин; DDI – диданозин; DOR – доравирин; DTG – долутегравир; EFV – эфавиренз; ETR – этравирин; EVG – элвитегравир; FPV/r – фосампренавир + ритонавир; FTC – эмтрицитабин; IDV/r – индинавир + ритонавир; LPV/r – лопинавир + ритонавир; NFV/r – нелфинавир + ритонавир; NVP – невирапин; RAL – ралтегравир; RPV – рилпивирин; SQV/r – саквинавир + ритонавир; TDF – тенофовира дизопроксил фумарат; TPV/r – типранавир + ритонавир.

выводы были сделаны В.Е. Екушовым и соавт. [6], но в данном случае выборка в 36 человек не позволяла сделать достоверных заключений. О тенденциях к росту числа случаев рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Приморского края говорят и результаты М.Р. Халикова и соавт. [7]. Среди 127 обследованных за период 2021 и 2023 годов ими было выявлено сравнимое распределение основных вариантов ВИЧ-1 (А6 – 40,9%; В – 29,9%, С – 6,3%), однако количество иных рекомбинантов составило 22,9%.

В целом рост числа случаев А-субтипов ВИЧ-1 является общемировой тенденцией. Так, при оценке генетических вариантов ВИЧ 653 013 человек, живущих с ВИЧ-инфекцией из 122 стран за период 2010–2021, установлен рост субтипа А и С [8]. При этом рост числа случаев не-В субтипов ВИЧ-1 важен не только с позиции оценки эпидемиологического процесса, но и с позиции контроля ВИЧ-инфекции. Описано множество случаев различного терапевтического ответа на АРТ у пациентов с не-В субтипом ВИЧ, которые проявляются в ресупрессии вируса, несмотря на наличие мажорных мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью [9]. Подобные данные подтверждают необходимость углубленного изучения вопроса распространенности мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, фенотипической картины заболевания и терапевтического эффекта АРТ у каждого отдельного пациента.

Нами установлено преобладание мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к ННИОТ, у пациентов с В-генетическим вариантом ВИЧ-1. Однако по данным S. Lambert-Niclot и соавт. [10], именно не-В субтипы чаще имеют подобные мутации. Схожие различия результатов зафиксированы и в отношении ингибиторов интегразы, которые не обладают выраженным генетическим разнообразием, зависящим от субтипа ВИЧ [10].

Заключение

Полученные предварительные результаты оценки генетических вариантов и лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края, за 2024 год демонстрируют тенденцию к росту рекомбинантных типов ВИЧ-1 в регионе,

изменение общего генетического ландшафта субтипов ВИЧ, с наличием достоверных различий по ассоциации мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к некоторым группам АРТ, с генетическим вариантом вируса. Углубленный анализ распространенности мутаций в популяции, оценка фенотипической картины инфекции, эпидемиологических характеристик и клинического ответа на АРТ является актуальным для региональной системы здравоохранения. Комплексный анализ генетического ландшафта ВИЧ на территории различных регионов и стран позволит охарактеризовать общие тенденции в эпидемиологии ВИЧ-инфекции, что может служить источником ценных данных для планирования стратегии применения антиретровирусной терапии в долгосрочной перспективе.

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

Источники финансирования: данное исследование выполнено за счет средств ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МЕВ, БСН, КСВ
Сбор и обработка материала – ЕВС, ГИС, ОЗВ
Статистическая обработка – КСВ, ЧЕА
Написание текста – КСВ, ГИС, ЕВС
Редактирование – МЕВ, БСН

Литература / References

- UNAIDS. Fact sheet 2024. Доступ по ссылке: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (дата обращения: 27.11.2024).
- Kitayimbwa JM, Mugisha JYT, Saenz RA. Estimation of the HIV-1 backward mutation rate from transmitted drug-resistant strains. *Theor Popul Biol.* 2016;112:33–42. doi: 10.1016/j.tpb.2016.08.001
- Sun Z, Lan Y, Liang S, Wang J, Ni M, Zhang X, et al. Prevalence of doravirine cross-resistance in HIV-infected adults who failed first-line ART in China, 2014–18. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022;77:1119–24. doi: 10.1093/jac/dkac016
- Nastri BM, Pagliano P, Zannella C, Folliero V, Masullo A, Rinaldi L, et al. HIV and drug-resistant subtypes. *Microorganisms.* 2023;11:221. doi: 10.3390/microorganisms11010221
- Елисеева В.С., Кругляк С.П., Коваленко Г.В., Коротких Л.А. Характеристика мутаций лекарственной устойчиво-

- сти вируса иммунодефицита человека 1-го типа на территории Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3:71–5. [Eliseeva VS, Kruglyak SP, Kovalenko GV, Korotkich LA. Characterization of the mutations of resistance of HIV-1 on the territory of Primorskiy territory. *Pacific Medical Journal*. 2019;3: 71–5 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.71-75
6. Екушов В.Е., Тотменин А.В., Максименко Л.В., Сивай М.В., Халиков М.Р., Горелова И.С., и др. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Приморского края. *Журнал инфектологии*. 2023;2: 38–9. [Ekushov VE, Totmenin AV, Maksimenko LV, Sivai MV, Khalikov MR, Gorelova IS, et al. Genetic diversity of HIV-1 in the Primorsky Territory. *Journal of Infectology*. 2023;2: 38–9 (In Russ.)].
7. Халиков М.Р., Екушов В.Е., Тотменин А.В., Готфрид Л.Г., Скляр Л.Ф., Соловьева Н.П., и др. Вклад рекомбинационной изменчивости ВИЧ в формирование популяции ВИЧ-1, циркулирующих в Приморском крае. *Юг России: экология, развитие*. 2023;4:125–33. [Halikov MR, Ekushov VE, Totmenin AV, Gotfrid LG, Sklyar LF, Soloveva NP, et al. The role of recombination variability to the formation of the population the HIV-1 population circulating in the Primorsky Kray, Russia. *South of Russia: Ecology, Development*. 2023;4:125–33 (In Russ.)]. doi: 10.18470/1992-1098-2023-4-125-133
8. Nair M, Gettins L, Fuller M, Kirtley S, Hemelaar J. Global and regional genetic diversity of HIV-1 in 2010–21: systematic review and analysis of prevalence. *Lancet Microbe*. 2024;5(11):100912. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00151-4
9. Singh K, Flores JA, Kirby KA, Neogi U, Sonnerborg A, et al. Drug resistance in non-B subtype HIV-1: impact of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Viruses*. 2014;6(9):3535–62. doi: 10.3390/v6093535
10. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, Fofana D, Soulie C, Fourati S, et al. Rilpivirine, emtricitabine and tenofovir resistance in HIV-1-infected rilpivirine-naïve patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1086–9. doi: 10.1093/jac/dkt463

УДК 618.146-006.6-085.37

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75



Метаболически ориентированное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum feldmannii* на формирование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231

О.С. Маляренко, А.О. Зуева, Р.В. Усольцева, А.С. Сильченко, С.П. Ермакова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель: изучить влияние фукоидана из бурой водоросли *S. feldmannii* (SfF2) на метаболизм клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231. **Материалы и методы:** определен биоэнергетический потенциал клеток MDA-MB-231 под воздействием различных факторов (инсулина, эпидермального фактора роста, форболового эфира и рентгеновского излучения), стимулирующих прогрессирование опухолей. С использованием метода мягких агаров определено метаболически ориентированное действие фукоидана SfF2 (200 мкг/мл) на процесс формирования колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 при нормальных условиях и под воздействием различных канцерогенных факторов. **Результаты:** установлено, что SfF2 снижал количество колоний MDA-MB-231 клеток, индуцированных инсулином, эпидермальным фактором роста (EGF) и 12-О-тетрадеcanoил-форбол-13-ацетатом (TPA), более чем на 50% по сравнению с контрольными клетками. **Заключение:** использование фукоидана в качестве дополнения к базовой терапии представляется перспективной стратегией для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды, бурые водоросли, метаболизм, опухолевые клетки

Поступила в редакцию: 13.06.2023. Получена после доработки: 16.06.2023, 20.06.2023, 17.10.2023, 18.04.2024.

Принята к публикации: 29.04.2024

Для цитирования: Маляренко О.С., Зуева А.О., Усольцева Р.В., Сильченко А.С., Ермакова С.П. Метаболически ориентированное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum feldmannii* на формирование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:69-75. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75

Для корреспонденции: Ермакова Светлана Павловна – д-р хим. наук, доцент, зав. лабораторией химии ферментов Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, Владивосток, просп. 100 лет Владивостоку, 159); ORCID: 0000-0002-5905-2046; тел.: (423) 231-07-05; e-mail: swetlana_e@mail.ru

Metabolically oriented effect of fucoidan from brown algae *Sargassum feldmannii* on the formation of MDA-MB-231 breast cancer cell colonies

O.S. Malyarenko, A.O. Zueva, R.V. Usoltseva, A.S. Silchenko, S.P. Ermakova

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Objective. To study the effect of fucoidan from brown algae *S. feldmannii* (SfF2) on the metabolism of MDA-MB-231 breast cancer cells. **Materials and methods.** The bioenergetic potential of MDA-MB-231 cells was assessed under the influence of various factors (insulin, epidermal growth factor, phorbol ester, and X-rays) stimulating tumor progression. The metabolically oriented effect of fucoidan SfF2 (200 µg/ml) on the colony formation process of MDA-MB-231 human breast cancer cells was determined using the soft agar method under normal conditions and under the influence of various carcinogenic factors. **Results.** Fucoidan from brown algae *S. feldmannii* was found to reduce the number of colonies of MDA-MB-231 cells induced by insulin, epidermal growth factor (EGF), and 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) by more than 50% compared to control cells. **Conclusion.** The use of fucoidan as an adjunct to standard therapy appears to be a promising strategy for enhancing the efficacy of anticancer treatment.

Keywords: sulfated polysaccharides, brown algae, metabolism, tumor cells

Received 13 June 2023; Revised 16, 20 June, 17 October 2023, 18 April 2024; Accepted 29 April 2024

For citation: Malyarenko O.S., Zueva A.O., Usoltseva R.V., Silchenko A.S., Ermakova S.P. Metabolically-oriented effect of fucoidan from *Sargassum feldmannii* brown algae on the mda-mb-231 human breast cancer cells. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:69-75. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75

Corresponding author: Svetlana P. Ermakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Enzyme Chemistry, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS (159, Prospect 100-lyet Vladivostoku, Vladivostok, 690022, Russia); ORCID: 0000-0002-5905-2046; phone: (423) 231-07-05; e-mail: swetlana_e@mail.ru

Процесс жизнедеятельности клетки – это сложный комплекс изменений во множестве биохимических реакций. После обнаружения в начале XX века Варбургом факта, что опухолевые клетки используют гликолиз для получения энергии, была надежда, что рак – нарушение гликолитического клеточного метаболизма [1]. Позднее, после открытия структуры и функций молекулярных носителей генетической информации (ДНК и РНК), было показано, что первопричиной рака являются мутации и перестройки генома. Были описаны сигнальные пути, определяющие клеточный рост, злокачественные трансформации и т. д.

Митоген-активируемый протеинкиназный (МАРК) каскад является одним из наиболее важных сигнальных механизмов, который активируется промоторами опухоли и участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [2]. Каскад МАРК включает внеклеточные сигнально-регулируемые протеинкиназы (ERK), c-Jun N-концевые киназы/стресс-активируемые протеинкиназы (JNKs/SAPKs) и p38 киназы. Известно, что индуцирующие рост опухолевые промоторы, такие как 12-О-тетрадеcanoил-форбол-13-ацетат (ТРА), эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), могут эффективно индуцировать фосфорилирование ERKs киназ. С другой стороны, связанные со стрессом опухолевые промоторы, например ионизирующее и УФ-излучение, значительно активируют JNKs/SAPKs и p38 киназы. Однако позже было показано, что большинство ключевых процессов, протекающих в опухоли, оказывают влияние на метаболизм клеток и, в свою очередь, эти процессы находятся под влиянием метаболизма. Поэтому нарушение регуляции энергетики клеток (*deregulating cellular energetics*) было определено как один из ключевых признаков (*hallmarks*) рака [3]. При использовании вместе ингибиторов/активаторов сигнальных молекул и модуляторов клеточного метаболизма появляются новые возможности для предупреждения возникновения и лечения онкологических заболеваний. На сегодня используются две терапевтические стратегии, направленные на эффект Варбурга в раковых клетках. Одна из них предполагает прямое ингибирование гликолиза посредством влияния на активность гликолитических ферментов, а вторая – не прямое ингибирование гликолиза через влияние на сигнальные пути, регулирующие этот процесс [4]. Известно, что полисахариды бурых водорослей участвуют в процессах модуляции функциональных онкобелков и белков-супрессоров, регуляции путей клеточной сигнальной трансдукции (МАРК, PI3K/AKT/mTOR), контроле неопластической трансформации клеток, индукции апоптоза и др. [5, 6, 7, 8]. Низкая токсичность для организма, оригинальность структур и разнообразная биологическая активность полисахаридов бурых водорослей открывают широкие возможности для исследования метаболически ориентированного действия с целью подавления процессов

канцерогенеза. Исследование таких природных соединений, как фукоиданы бурых водорослей, в качестве модуляторов метаболизма представляется перспективной стратегией для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

Реагенты и материалы: DEAE – MacroPrep (Sigma); органические растворители, неорганические кислоты и соли – коммерческие препараты фирмы «Диаэм» (Россия); в работе использовали клетки меланомы SK-MEL-28 (ATCC #HTB-72), карциномы двенадцатиперстной кишки HuTu80 (ATCC #HTB-40) и рака молочной железы человека MDA-MB-231 (ATCC #HTB-26). Наборы «Glucose Uptake Colorimetric Assay Kit» (Sigma Aldrich); «Lactat-Glo™ Assay» и «Glutamate-Glo™ Assay» (Promega).

Культивирование клеток: клетки SK-MEL-28, HuTu80 и MDA-MB-231 культивировали в соответствии с протоколом по культивированию этих клеток с добавлением пенициллина (100 Ед/л) и стрептомицина (100 мкг/л) в инкубаторе MCO-18AIC, SANYO (Япония) при температуре 37 °С, содержание CO₂ – 5%.

Фукоидан Sff2 был выделен из бурой водоросли *Sargassum feldmannii*, как описано ранее [9], Sff2 является сульфатированным (25,3%) галактофуканом (Fuc/Gal = 72/28 mol%). Sff2 построен из 1,3-связанных остатков α-L-Fucp и β-D-Galp с остатками фукозы по положениям C4 и C6 остатков галактозы и C2 остатков фукозы.

Облучение клеток. MDA-MB-231 клетки (5×10^5) рассеивали на чашки Петри (60 мм) и культивировали в 5 мл соответствующей питательной среды при температуре 37 °С, 5% CO₂ в течение 24 ч. Затем клеточные культуры облучали рентгеновским излучением (X-ray) в дозе 1 Гр при комнатной температуре с использованием разовых доз, рентгеновской системой XPERT 80 (Milford, США) и помещали в CO₂-инкубатор на 3 часа. После клетки использовали для определения действия фукоидана на захват глюкозы; формирование и рост колоний раковых клеток.

Метод мягких агаров. Клетки MDA-MB-231 (8×10^3 клеток) обрабатывали 2ДГ (1 мМ), EGF (10 нг/мл), ТРА (10 нг/мл), X-Ray (1Гр) и фукоиданом Sff2 (200 мкг/мл) индивидуально или в сочетании (в соответствии с условиями эксперимента). Затем клетки помещали в ВМЕ агар (0,3%), содержащий 10% FBS, 2 мМ глутамин и 25 мкг/мл гентамицина. Клетки культивировали при 37 °С (5% CO₂) в течение 14 дней. Колонии клеток оценивали с использованием обратного микроскопа Motic AE 20 (Китай) и программы Motic Image Plus.

Статистическая обработка данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента в условиях заданной доверительной вероятности, равной 95% (программа SigmaPlot 2000, вер. 6, SPSS Inc., США).

Результаты исследования

На первом этапе данного исследования был идентифицирован предпочтительный метаболический путь, используемый клетками меланомы SK-MEL-28, рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы двенадцатиперстной кишки человека HuTu80. Определены оптимальные концентрации (SK-MEL-28 – $2,0 \times 10^4$ /мл; MDA-MB-231 – $3,0 \times 10^4$ /мл и HuTu80 – $5,0 \times 10^4$ /мл) и время культивирования исследуемых клеток – 48 часов. Установлено, что клетки SK-MEL-28 способны поглощать 172 пмоль 2ДГ, клетки MDA-MB-231 – 96 пмоль, а клетки HuTu80 поглощают всего 17 пмоль 2ДГ (табл. 1) при одинаковых экспериментальных условиях. Вероятно, для клеток HuTu80 доля энергии, получаемой от аэробного гликолиза, невелика, и предпочтительным метаболическим путём получения энергии является митохондриальное окислительное фосфорилирование. Установлено, что клеткам меланомы SK-MEL-28 и рака молочной железы MDA-MB-231 свойственен повышенный захват глюкозы и высокая скорость аэробного гликолиза, что характерно для клеток с гликолитическим биоэнергетическим фенотипом.

Затем было определено содержание лактата (в образцах клеточных лизатов и образцах питательной среды клеток), конечного продукта гликолиза и глутамата (в образцах клеточных лизатов), накапливающегося в клетках при образовании энергии путем окислительного фосфорилирования.

Показано, что содержание лактата в среде культивирования клеток меланомы SK-MEL-28 достигало 14×10^6 пмоль через 24 ч и 22×10^6 пмоль через 48 ч, в то же время содержание глутамата в образцах клеточных лизатов данного типа клеток составляло $3,6 \times 10^6$ пмоль через 24 ч и $4,0 \times 10^6$ пмоль через 48 ч (рис. 1А). Содержание лактата в питательной среде клеток HuTu80 составляло $2,7 \times 10^6$ пмоль через 24 ч и $3,0 \times 10^6$ пмоль через 48 ч. Содержание глутамата в образцах клеточных лизатов HuTu80 составляло $8,5 \times 10^6$ пмоль через 24 ч и $13,6 \times 10^6$ пмоль через 48 ч (рис. 1Б). Содержание лактата в питательной среде клеток MDA-MB-231 составляло $3,1 \times 10^6$ и $4,9 \times 10^6$ пмоль через 24 и 48 ч соответственно. Содержание глутамата в образцах клеточных лизатов MDA-MB-231 составляло $2,4 \times 10^6$ пмоль через 24 ч и $3,5 \times 10^6$ пмоль через 48 ч (рис. 1В).

Эти результаты согласуются с данными, полученными в ходе определения количества поглощенной глюкозы: для клеток меланомы SK-MEL-28 и клеток рака молочной железы MDA-MB-231 предпочтительным является метаболический путь гликолиза, а для клеток рака двенадцатиперстной кишки HuTu80 – путь окислительного фосфорилирования (табл. 1).

Известно, что клетки трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), к которым относятся клетки MDA-MB-231, обладают способностью перепрограммировать свой метаболизм при использовании некоторых ингибиторов метаболизма [10].

С целью определения биоэнергетического потенциала клеток под воздействием различных факторов, стимулирующих прогрессирование опухолей в клетках MDA-MB-231, представляло интерес исследовать действие инсулина, эпидермального фактора роста (EGF), форболового эфира (ТРА) и рентгеновского излучения (X-ray). Показано, что инсулин в значительной степени ускоряет процесс захвата 2-дезоксиглюкозы (2ДГ) MDA-MB-231 клетками на 19% соответственно по сравнению с базовым потреблением 2ДГ без инсулина. EGF не стимулировал MDA-MB-231 клетки на захват 2ДГ, что, вероятно, связано с отсутствием экспрессии ER, PR, HER2-рецепторов в данном типе клеток (трижды негативный) и соответственно с отсутствием пролиферативного ответа клеток на EGF. Обработка клеток форболовым эфиром тоже не приводила к увеличению захвата 2-дезоксиглюкозы. Следует отметить, что под действием рентгеновского облучения захват 2ДГ увеличивался почти в 2 раза (165 пмоль) по сравнению с контрольными клетками (89 пмоль).

Имеются данные о снижении уровня экспрессии переносчика глюкозы 1 (GLUT1) в клетках MDA-MB-231, которые относятся к ТНРМЖ, после их обработки фукоиданом [11]. Определена способность фукоидана SfF2 оказывать прямое ингибирующее действие на процесс поглощения 2ДГ, стимулированный различными канцерогенными факторами (табл. 2). Установлено, что SfF2 в концентрации 200 мкг/мл ингибирует захват 2ДГ, стимулированный инсулином, EGF, ТРА, X-ray в MDA-MB-231 на 61, 81, 37 и 82% соответственно по сравнению с клетками, обработанными только канцерогенными факторами (табл. 2).

Таблица 1

Поглощение 2-дезоксиглюкозы и секреция лактата и глутамата различными типами опухолевых клеток

Тип клеток	Количество, пмоль		
	2-дезоксиглюкозы (2ДГ)*	лактата**	глутамата***
	н. у.	н. у.	н. у.
SK-MEL-28	172,0 ± 5,1	(22,0 ± 2,3) × 10 ⁶	(4,0 ± 0,1) × 10 ⁶
MDA-MB-231	96,0 ± 3,2	(4,9 ± 0,3) × 10 ⁶	(3,5 ± 0,3) × 10 ⁶
HuTu80	17,0 ± 2,4	(3,1 ± 0,2) × 10 ⁶	(13,6 ± 0,1) × 10 ⁶

Примечание: * – поглощенное клетками в процессе гликолиза; ** – высвобождающегося из клеток в процессе гликолиза (через 48 ч); *** – накапливающегося в клетках в процессе гликолиза (через 48 ч); н. у. – нормальные условия.

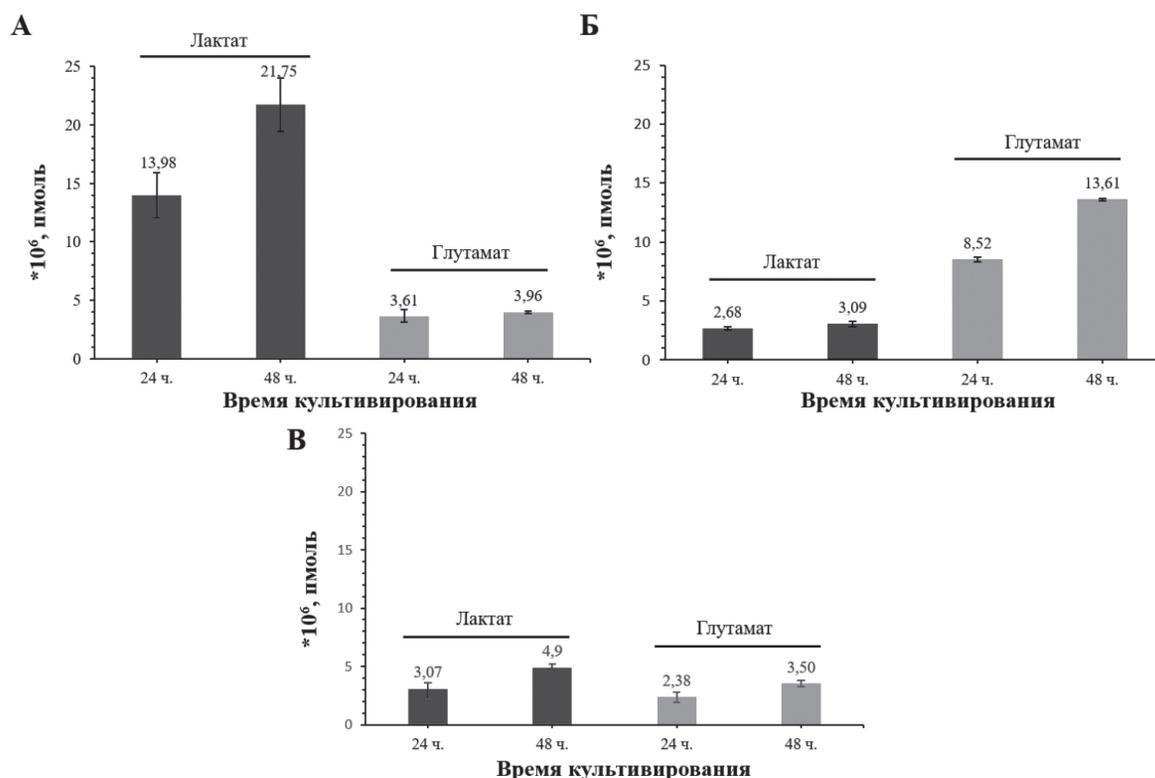


Рис. 1. (А) Секретия лактата и глутамата клетками меланомы человека SK-MEL-28 за 24 и 48 часов культивирования клеток; (Б) Секретия лактата и глутамата клетками рака двенадцатиперстной кишки человека HuTu80 за 24 и 48 часов культивирования клеток; (В) Секретия лактата и глутамата рака молочной железы человека MDA-MB-231 за 24 и 48 часов культивирования клеток.

Таблица 2

Поглощение 2-дезоксиглюкозы под действием различных факторов в клетках MDA-MB-231

Канцерогенные факторы	Количество 2-дезоксиглюкозы (2ДГ)*, пмоль	
	Без обработки клеток MDA-MB-231	Обработка клеток MDA-MB-231 фукоиданом SfF2
н.у.	89,0 ± 6,1	83,0 ± 2,1
Инсулин, 1 мкМ	106 ± 2,3	45,0 ± 5,4
EGF, 10 нг/мл	85,0 ± 7,6	4,0 ± 0,3
ТРА, 10 нг/мл	84,0 ± 3,2	47,0 ± 2,1
X-ray, 1 Гр	165,0 ± 4,0	83,0 ± 3,2

Примечание: * – поглощенное клетками в процессе гликолиза; н. у. – нормальные условия.

Определено метаболически ориентированное действие фукоидана SfF2 из *S. feldmannii* (200 мкг/мл) на процесс формирования колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 при нормальных условиях (рис. 2) и под воздействием различных канцерогенных факторов (рис. 3). Показано, что ингибитор гликолиза 2ДГ (1 мМ) снижает количество колоний MDA-MB-231 клеток на 12% по сравнению с контрольными необработанными клетками (рис. 2А). Фукоидан SfF2 в концентрации 200 мкг/мл усиливает ингибирующее действие 2ДГ и уменьшает количество колоний MDA-MB-231 клеток на 23% по сравнению с контролем соответственно (рис. 2А).

Известно, что инсулин стимулирует аэробный гликолиз опухолевых клеток, индуцируя их пролиферацию. Представляло интерес исследовать влияние инсулина на формирование и рост колоний MDA-MB-231 клеток и способность фукоидана ингибировать данный процесс. Обработка MDA-MB-231 клеток 2ДГ (1 мМ) и инсулином (1 мкМ) индуцировала рост колоний исследуемых клеток на 11% по сравнению с клетками, обработанными 2ДГ (рис. 2Б). Определено, что фукоидан ингибировал инсулин-индуцированное формирование колоний MDA-MB-231 клеток на 51% по сравнению с клетками, обработанными инсулином и 2ДГ (рис. 2Б).

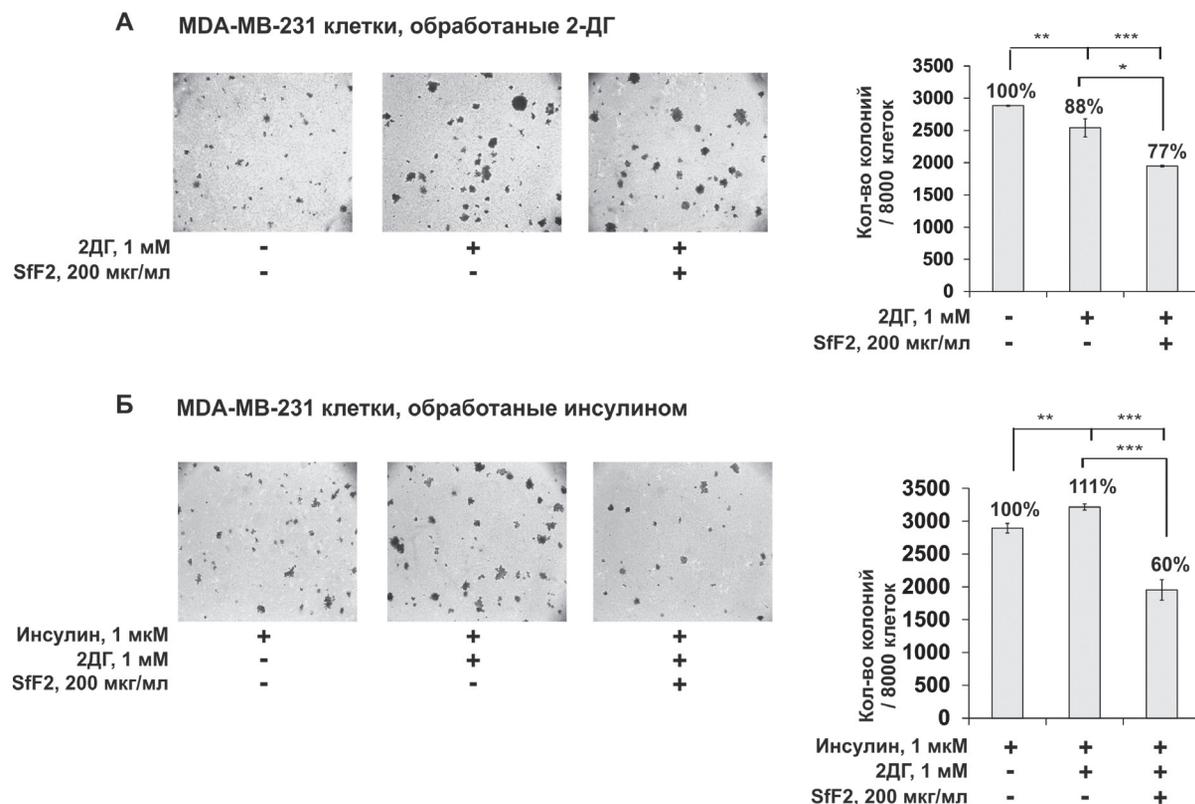


Рис. 2. Метаболически ориентированный эффект 2ДГ в сочетании с фукоиданом из *Sargassum feldmanii* (SfF2) на образование колоний в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 человека при нормальных условиях и индуцированное инсулином. Клетки MDA-MB-231 обрабатывали (А) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл); (Б) 2ДГ (1 мМ) с SfF2 (200 мкг/мл) и инсулином (1 мкМ) в мягком агаре. Количество колоний подсчитывали под микроскопом (при общем увеличении 40×) с использованием программного обеспечения ImageJ. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Критерий Стьюдента использовался для оценки данных со следующими уровнями значимости: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Известно, что такие канцерогенные факторы, как эпидермальный фактор роста (EGF), форболовый эфир (TPA) и ионизирующее излучение (X-ray) способствуют прогрессированию опухолей посредством воздействия на различные молекулярные мишени и запуска сигнальных каскадов, которые играют важную роль в развитии рака. В литературе имеются данные о том, что EGF и TPA стимулируют активность внутриклеточных тирозинкиназ. Белки тирозинкиназы, в свою очередь, передают сигнал внутри клетки, что приводит к различным биохимическим изменениям: повышение концентрации внутриклеточного кальция и усиление гликолиза, увеличение скорости синтеза белка, синтез ДНК, что в конечном счете приводит к усиленному делению клетки [12]. В настоящей работе определено, что EGF (10 нг/мл) или TPA (10 нг/мл) в сочетании с 2ДГ (1 мМ) в значительной степени индуцируют образование колоний MDA-MB-231 клеток (рис. 3А, Б). Количество колоний исследуемых клеток увеличивается на 33 и 27% под воздействием 2ДГ с EGF (рис. 3А) или 2ДГ с TPA (рис. 3Б) соответственно по сравнению с клетками, обработанными только EGF или TPA. Фукоидан SfF2 в концентрации 200 мкг/мл эффективно подавляет EGF-индуцированное формирование колоний MDA-MB-231 клеток на 59% (рис. 3А) и TPA-индуцированное

формирование колоний – на 66% (рис. 3Б) соответственно по сравнению с клетками, обработанными 2ДГ с EGF или 2ДГ с TPA.

Установлено, что обработка MDA-MB-231 клеток низкой дозой рентгеновского облучения X-ray (1 Гр) в сочетании с 2ДГ приводит к увеличению числа колоний тестируемых опухолевых клеток на 13% по сравнению с клетками, обработанными только X-ray (рис. 3В). Показано, что фукоидан SfF2 способен предотвращать X-ray-индуцированное формирование и рост колоний MDA-MB-231 клеток на 36% по сравнению с клетками, обработанными X-ray (1 Гр) с 2ДГ (рис. 3В).

Обсуждение полученных данных

Разработка новых стратегий лечения онкологических заболеваний является актуальной задачей. Раковые клетки, для которых характерен аэробный гликолиз, предпочитают поглощение глюкозы и продукцию лактата даже в присутствии кислорода (эффект Варбурга), тогда как глутамин чрезвычайно важен для окислительного фосфорилирования и окислительно-восстановительной регуляции. Доказано, что сульфатированные полисахариды бурых водорослей, фукоиданы проявляют антипролиферативное,

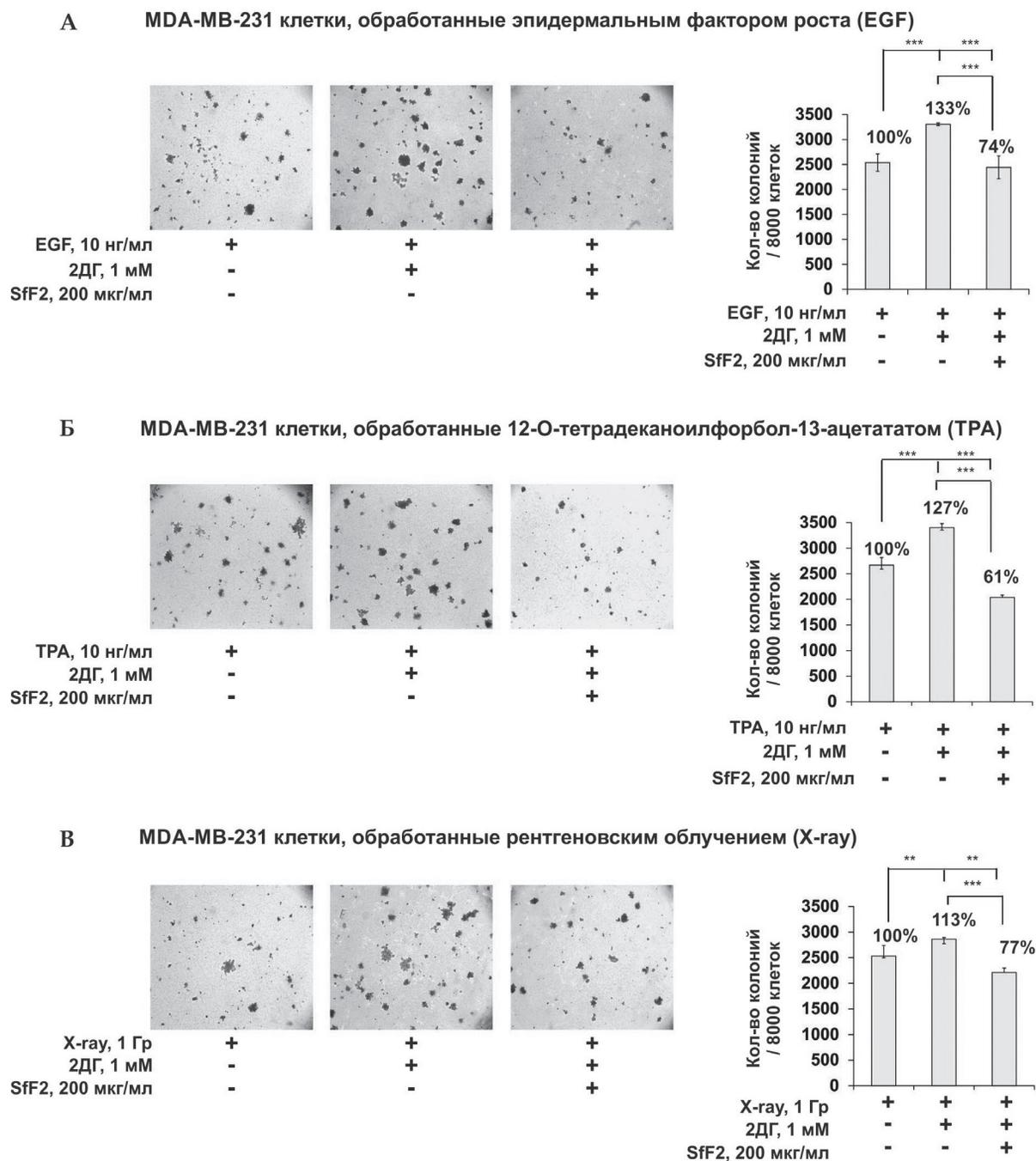


Рис. 3. Метаболически ориентированный эффект 2ДГ в сочетании с фукоиданом из *Sargassum feldmanii* (SfF2) на образование колоний в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 человека, индуцированное различными канцерогенными факторами.

Клетки MDA-MB-231 обрабатывали (А) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и EGF (10 нг/мл); (Б) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и TPA (10 нг/мл); (В) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и X-ray (1 Гр) в мягком агаре. Количество колоний подсчитывали под микроскопом (при общем увеличении 40 × с использованием программного обеспечения ImageJ). Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Критерий Стьюдента использовался для оценки данных со следующими уровнями значимости: *** $p < 0,001$.

антимиграционное, антиметастатическое и метаболическиориентированное действие в отношении раковых клеток человека и могут быть использованы для повышения эффективности терапии рака [13].

В настоящей работе мы подтвердили, что клетки меланомы SK-MEL-28, рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы двенадцатиперстной кишки человека NuTu80 поглощают глюкозу и выделяют лактат

с различной скоростью. Известно, что клетки трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), к которым относятся клетки MDA-MB-231, обладают способностью перепрограммировать свой метаболизм при использовании некоторых ингибиторов метаболизма. Мы впервые обнаружили, что фукоидан из *S. feldmannii* может снижать поглощение 2-дезоксиглюкозы (2ДГ), стимулированное различными

канцерогенными факторами, в клетках MDA-MB-231. Ранее было исследовано влияние фукоиданов из бурых водорослей на поглощение глюкозы с целью оценки их антидиабетического потенциала. Было продемонстрировано, что обработка нормальных адипоцитов 3T3 фукоиданом из бурой водоросли *Undaria pinnatifida* стимулировала поглощение глюкозы и восстанавливала поглощение глюкозы инсулинорезистентными адипоцитами, индуцированными ожирением [14]. Shan и соавт. [15] указали на потенциальное влияние фукоидана из *Ascophyllum nodosum* на регуляцию уровня глюкозы в крови путем прямого ингибирования активности транспортера глюкозы SGLT1, что приводило к заметному снижению транспорта глюкозы и облегчению постпрандиальной гипергликемии.

2ДГ, аналог глюкозы, ингибирующий гликолиз, широко используется в качестве метаболического модификатора для нарушения/ингибирования/остановки пролиферации раковых клеток. Мы предположили, что фукоидан в сочетании с 2ДГ может усиливать ингибирующее действие 2ДГ на образование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231, стимулированное различными канцерогенными факторами.

Заключение

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что фукоидан из бурой водоросли *S. feldmannii* усиливает действие 2ДГ, вызывающее выраженное ингибирование образования колоний клеток MDA-MB-231. Насколько нам известно, настоящее исследование является первым, в котором показано, что фукоидан из бурой водоросли *S. feldmannii* обладает метаболически ориентированным потенциалом на модели формирования колоний клеток рака молочной железы человека.

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

Источники финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №21-14-00321.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МОС

Сбор и обработка материала – МОС, ЗАО, УРВ, САС

Статистическая обработка – САС

Написание текста – МОС, ЗАО, УРВ, САС, ЕСП

Редактирование – ЕСП

Литература / References

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309

2. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene*. 2007;26(22):3279–3290. doi: 10.1038/sj.onc.1210421
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
4. Kishton RJ, Rathmell JC. Novel therapeutic targets of tumor metabolism. *Cancer J*. 2015;21(2):62–69. doi: 10.1097/PPO.0000000000000099
5. Usoltseva RV, Shevchenko NM, Malyarenko OS, Ishina IA, Ivannikova SI, Ermakova SP. Structure and anticancer activity of native and modified polysaccharides from brown alga *Dictyota dichotoma*. *Carbohydr. Polym.* 2018;180:21–28. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.10.006
6. Lee NY, Ermakova SP, Choi HK, Kusaykin MI, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN, Choi HS. Fucooidan from *Laminaria cichorioides* inhibits AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 cells. *Mol. Carcinog.* 2008;47(8):629–637. doi: 10.1002/mc.20428
7. Vishchuk OS, Sun H, Wang Z, Ermakova SP, Xiao J, Lu T, Xue P, Zvyagintseva TN, Xiong H, Shao C, Yan W, Duan Q, Zhu F. PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase is a target of the fucooidan from brown alga *Fucus evanescens* in the prevention of EGF-induced neoplastic cell transformation and colon cancer growth. *Oncotarget*. 2016;7(14):18763–18773. doi: 10.18632/oncotarget.7708
8. Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic Effects of Fucooidan: A Review on Recent Studies. *Mar. Drugs*. 2019;17(9). doi: 10.3390/md17090487
9. Usoltseva RV, Anastyuk SD, Surits VV, Shevchenko NM, Think PD, Zadorozhny PA, Ermakova SP. Comparison of structure and in vitro anticancer activity of native and modified fucooids from *Sargassum feldmannii* and *S. duplicatum*. *IJBM*. 2019;124:220–228. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.223
10. Davis RT, Blake K, Ma D, Gabra MBI, Hernandez GA, Phung AT, Yang Y, Maurer D, Lefebvre A, Alshetaiwi H, Xiao Z, Liu J, Locasale JW, Digman MA, Mjolsness E, Kong M, Werb Z, Lawson DA. Transcriptional diversity and bioenergetic shift in human breast cancer metastasis revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Cell Biol*. 2020;22(3):310–320. doi: 10.1038/s41556-020-0477-0
11. Chen LM, Yang PP, Al Haq AT, Hwang PA, Lai YC, Weng YS, Chen MA, Hsu HL. Oligo-Fucooidan supplementation enhances the effect of Olaparib on preventing metastasis and recurrence of triple-negative breast cancer in mice. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):70. doi: 10.1186/s12929-022-00855-6
12. Zhao M, Jung Y, Jiang Z, Svensson KJ. Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. *Front Physiol*. 2020;11:354. doi: 10.3389/fphys.2020.00354
13. Malyarenko OS, Ermakova SP. Fucooids: anticancer activity and molecular mechanisms of action. J. Venkatesan, S. Anil, S.K. Kim (Eds.). *Seaweed polysaccharides*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017;175–203. doi: 10.1016/B978-0-12-809816-5.00010-4
14. Sim SY, Shin YE, Kim HK. Fucooidan from *Undaria pinnatifida* has anti-diabetic effects by stimulation of glucose uptake and reduction of basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res*. 2019;65:54–62. doi: 10.1016/j.nutres.2019.02.002
15. Shan X, Wang X, Jiang H, Cai C, Hao J, Yu G. Fucooidan from *Ascophyllum nodosum* Suppresses Postprandial Hyperglycemia by Inhibiting Na(+)/Glucose Cotransporter 1 Activity. *Mar. Drugs*. 2020;18(9). doi: 10.3390/md18090485

УДК 616.69-008.14

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-76-81



Клинико-эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае

В.А. Иванис¹, О.В. Иунихина^{2,3}, А.Ф. Попов^{1,3}, Т.Ф. Хомичук⁵, Г.А. Захарова⁵, Г.Г. Компанец³, В.И. Верхотурова⁴, Л.Ю. Перевертень¹, Т.В. Кушнарева¹, М.Ю. Щелканов^{2,3}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

Цель: оценка эпизоотической и клинико-эпидемиологической ситуации по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае в период 2019–2023 гг. **Материалы и методы.** Ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС проведен у 149 пациентов, эпизоотический процесс в популяциях мелких млекопитающих в природных и синантропных очагах изучен согласно общепринятым методикам. **Результаты.** Активность природных очагов ГЛПС, обусловленных циркуляцией 3 ортохантавирусов (Hantaan и его гено-тип Amur, Seoul) сохраняется, причем за счет доминирования носителя Amur в организме восточноазиатской мыши, несмотря на четкую тенденцию снижения заболеваемости (с 4,9 показателя среднего многолетнего уровня до 1,6 на 100 тысяч населения в 2019 г.). Отмечено преобладание тяжелых и осложненных форм инфекции (23,5%), высокая летальность (до 11,5% в 2023 г.). Выявлены некоторые клинико-патогенетические прогностические критерии тяжести ГЛПС в ранние сроки болезни. **Заключение.** Тяжесть течения, трудности первичной диагностики определяет ГЛПС как актуальную инфекцию здравоохранения региона.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ортохантавирусы, эпидемиология, клиника, диагностика

Поступила в редакцию: 02.07.2024. Получена после доработки: 06.07.2024, 09.07.2024, 11.07.2024.

Принята к публикации: 11.10.2024

Для цитирования: Иванис В.А., Иунихина О.В., Попов А.Ф., Хомичук Т.Ф., Захарова Г.А., Компанец Г.Г., Верхотурова В.И., Перевертень Л.Ю., Кушнарева Т.В., Щелканов М.Ю. Клинико-эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:76-81. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-76-81

Для корреспонденции: Попов Александр Федорович – профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); ORCID:0000-0002-5166-5569; тел.: 8 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Clinical and epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Primorsky Krai

V.A. Ivanis¹, O.V. Iunikhina^{2,3}, A.F. Popov^{1,3}, T.F. Khomichuk⁵, G.A. Zacharova⁵, G.G. Kompanets³, V.I. Verkhoturova⁴, L.Yu. Pereverten¹, T.V. Kushnareva¹, M.Yu. Shchelkanov^{2,3}

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somova, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

⁵ Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Territory, Vladivostok, Russia

Objective. To assess the epizootic and clinical-epidemiological situation regarding the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Primorsky Krai in the period 2019–2023. **Materials and methods.** A retrospective clinical and epidemiological study of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome enrolled 149 patients. The epizootic process in populations of small mammals in natural and synanthropic foci was examined according to generally accepted methodologies. **Results.** The activity of natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome, caused by the circulation of three orthohantaviruses (Hantaan virus and its Amur and Seoul genotypes), remains significant, with a predominance of the Amur carrier in the body of the Korean field mouse. This occurs despite a clear downward trend in the incidence (from an average annual rate of 4.9 to 1.6 per 100,000 population in 2019). Severe and complicated forms of the infection notably prevailed (23.5%), with high mortality rates (up to 11.5% in 2023). Some clinical and pathogenetic prognostic criteria for the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome were identified in the early stages of the disease. **Conclusion.** The severity of the disease course and difficulties in primary diagnosis define the hemorrhagic fever with renal syndrome to be a significant public health concern in the region.

© Иванис В.А., Иунихина О.В., Попов А.Ф., Хомичук Т.Ф., Захарова Г.А., Компанец Г.Г., Верхотурова В.И., Перевертень Л.Ю., Кушнарева Т.В., Щелканов М.Ю., 2024

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, orthohantaviruses, epidemiology, clinic, diagnosis

Received 2 July 2024; Revised 6, 9, 11 July 2024; Accepted 11 October 2024

For citation: Ivanis V.A., Iunikhina O.V., Popov A.F., Khomichuk T.F., Zacharova G.A., Kompanets G.G., Verkhoturova V.I., Pereverten L.Yu., Kushnareva T.V., Shchelkanov M.Yu. Clinical and epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Primorsky Krai (2019–2023). *Pacific Medical Journal*. 2024;4:76–81. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-76-81

Corresponding author: Alexander F. Popov, Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID:0000-0002-5166-5569; phone: 8 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является нозоформой острой природно-очаговой хантавирусной инфекции, постоянно регистрируемой на Евразийском континенте [1, 2]. Вторая нозоформа, хантавирусный кардиолегочный синдром (ХКЛС), регистрируется только в странах Северной и Латинской Америки [3]. В России в разные годы ГЛПС занимает лидирующее место среди всех природно-очаговых инфекций [3], с устойчивой тенденцией к снижению заболеваемости в последнее десятилетие (4,9 на 100 тыс. населения).

Возбудителями ГЛПС являются *Orthohantavirus puumalaense* и *Orthohantavirus dobravaense* в европейской части России, носителями которых являются рыжая полевка и кавказская лесная мышь [4, 5]. На территории Приморского края *Orthohantavirus haantanense* (дальневосточный вариант вируса Hantaan и его генотип Amur), природными хозяевами которых являются мыши рода *Arodemus* (восточный подвид полевой и восточноазиатской мыши) и *Orthohantavirus seoulense* в популяции серой крысы [6, 7]. Многолетний клинико-эпидемиологический мониторинг, географическое положение региона, граничащего с Китаем, мировым лидером по заболеваемости, определяет ГЛПС в Приморском крае как актуальную, весьма значимую для практического здравоохранения инфекцию. Особое значение распространение ГЛПС обретает с учетом ее принадлежности к непредсказуемым заболеваниям, частоты тяжелых форм, высокой летальности и трудности клинической диагностики.

Целью работы является оценка эпизоотической ситуации и клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в Приморском крае за последние в период 2019–2023 гг. в зависимости от характера эпидемического очага, генотипа ортохантавируса, клинико-патогенетических проявлений инфекции, особенно в ранние фазы болезни.

Материалы и методы исследования

Ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ проведен у 149 пациентов ГЛПС, находившихся в инфекционных стационарах Приморского края за последние 5 лет. У всех пациентов диагноз подтвержден серологически (непрямой иммунофлуоресцентный анализ с коммерческой тест-системой «Диагностикум ГЛПС, поливалентный», ФГБНУ, г. Москва) и/или иммуноферментным методом обнаружения специфических антител коммерческих наборов ВектоХанта IgM и ВектоХантаIgG (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово).

Косвенное определение генотипа ортохантавируса считали возможным путем подробного изучения эпидемиологии, районирования предполагаемого места заражения, клинической картины каждого случая заболевания ГЛПС.

Для изучения эпизоотического процесса в популяциях мелких млекопитающих (ММ) использовали следующие показатели: численность и инфицированность на 100 ловушко/ночей (л/н) согласно общепринятой методике. Инфицированность ММ определяли по наличию антигена ортохантавируса в легких и/или специфических антител в крови. Для обнаружения специфического антигена в 10% суспензии легких в иммуноферментном анализе (ИФА) использовали коммерческую тест-систему «Хантагност».

Статистический анализ медицинских данных проводили с использованием программы Microsoft Excel с вычислением процентного соотношения критериев оценки.

Результаты исследования

За анализируемый период (2019–2023 гг.) в Приморском крае отмечено значительное снижение уровня заболеваемости ГЛПС: с 2,6 в 2019 году до 1,6 тыс. населения в 2023 году, причем тренд снижения соответствует таковому в России (рис.). Заболеваемость регистрировалась на большинстве территорий: сельский эпидочаг с циркуляцией Hantaan и его геноварианта Amur (97 пациентов) и городской эпидочаг с преимущественной циркуляцией Seoul (52 пациента), хотя такое деление эпидемиологически условно, так как в поселках и пригородах края давно сформирован смешанный очаг трех ортохантавирусов [2].

При сопоставлении уровней заболеваемости в исследуемый период и результатов эпизоотических исследований в природных очагах инфекции отмечен подъем эпидемического процесса в популяциях полевой и восточноазиатской мыши. В 2019 году заболеваемость ГЛПС оставалась на среднемноголетнем уровне (2,7 на 100 тыс. населения), но характеризовалась подъемом эпизоотического процесса в популяциях как полевой, так и восточноазиатской мышей (численность 22,6, инфицированность 0,7 на 100 л/н). Причем при распределении случаев ГЛПС в отдельных районах края (Тернейский, Кавалеровский, Лазовский) заболеваемость была повышенной (соответственно 9,0; 8,4; 7,7 на 100 тыс. населения). В 2020–2021 годах общая заболеваемость ГЛПС резко снизилась (1,53–0,7), но при напряженной эпидситуации в Хорольском районе (22,5), хотя эпизоотический процесс в популяции

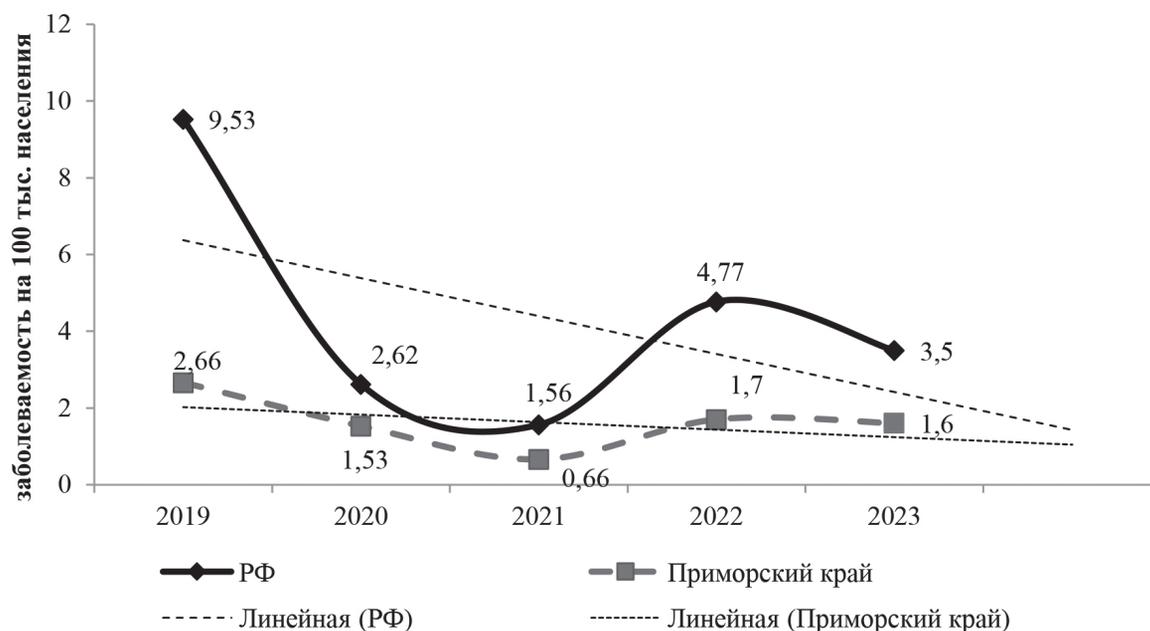


Рис. Динамика заболеваемости ГЛПС в Приморском крае (2019–2023 гг.).

полевой мыши достиг пика с мозаичным включением новых территорий (численность 15,0–19,0 и инфицированность 2,5–4,0 на 100 л/н в Спасском и Ханкайском районах). Продолжающийся подъем инфицированности восточноазиатской мыши (численность и инфицированность 26,6 и 6,7 на 100 л/н) определил высокую заболеваемость в Пожарском и Кавалеровском районах (26,0 и 8,5 на 100 тыс. населения), что характерно для этой популяции [8, 9]. В 2022–2023 общекраевая заболеваемость выросла более чем в два раза на 14 территориях. Во Владивостоке заболеваемость оставалась стабильной, соответствуя среднесноголетней численности серой крысы (численность 10,0; инфицированность 4,5 на 100 л/н.).

Средний возраст заболевших ГЛПС составил $39,9 \pm 3,1$ года, традиционно преобладали мужчины 107 (74,8%). Социальная структура заболевших мало отличалась от таковой в предыдущие годы [9]: сельскохозяйственные и лесные работники, охотники, туристы, сборщики дикоросов. В городском очаге преобладали работники складов, магазинов, мастерских, гаражей. Вся заболеваемость за анализируемый период была спорадическая, вспышек не наблюдалось. Групповая заболеваемость в 2021–2022 гг. составила 9 жителей с. Красный Яр на территории Национального парка «Бикин». Статистика заболеваемости ГЛПС последних лет показывает абсолютное доминирование среднетяжелых (74,5%) и тяжелых (23,5%) форм инфекции (табл. 1), причем сельский очаг традиционно характеризовался более тяжелыми формами (27,8%), чем городской [10]. Легкие формы, склонные к спонтанному выздоровлению, регистрировались редко (2,01%). Приморский край традиционно отличался высокой летальностью в разные годы (3,2–9,5%),

в 2023 году – 11,5%, причем у одного пациента диагноз ГЛПС был установлен и подтвержден на аутопсии. В 2021 году умерших не зарегистрировано, что, возможно, связано с пандемией новой коронавирусной инфекции, характеризующейся тяжелым течением, сходством патогенеза и клинко-морфологического комплекса патологии, вероятностью неправильного статистического учета этих инфекций.

Обсуждение полученных данных

Эпидемиологические аспекты. Низкий уровень заболеваемости обычно связан со снижением популяционной численности и инфицированности грызунов – носителей ортохантавирусов, кинетикой хронической эндогенной инфекции, что обуславливает низкую эпизоотическую активность природных очагов [11]. Исследуемый пятилетний период отличался продолжительным подъемом эпизоотической активности восточноазиатской мыши – природного носителя гено-типа Amur ортохантавируса *Hantaan*. В активной стадии отмечался рост доли зверьков с антигеном в легких и других органах, экскретирующих вирус во внешнюю среду, а также присутствие у значительной части грызунов антител низкой avidности, что отражает факт недавнего инфицирования. В городских очагах наиболее опасным с эпидемической точки зрения остается проживание на нижних этажах многоэтажных домов (23% случаев заражения с обнаружением РНК ортохантавируса получено в пробах воздуха, что четко подтверждает воздушно-пылевой (аэрозольный) путь заражения человека. При инфицировании имеет значение степень загрязнения экскрементами и мочой инфицированных грызунов, длительность

Таблица 1

Характеристика клинических форм по тяжести и принадлежности к эпидемиологическому типу очага

Форма тяжести	Кол-во больных		Сельский эпид. очаг		Городской эпид. очаг	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	3	2,0	0	0	3	5,7
Среднетяжелая	111	74,5	70	72,1	41	78,84
Тяжелая	35	23,5	27	27,8	8	15,4
ВСЕГО	149	100	97	65,1	59	34,9

пребывания там человека [11]. Эти факторы тесно связаны с развитием манифестного течения ГЛПС и являются эпидемиологическими критериями тяжести инфекции. Реальной причиной снижения заболеваемости за последние годы являются и дефекты выявления инфекции. К ним относятся ошибочная клиническая диагностика, отсутствие специфического лабораторного тестирования при жизни пациента и трупного материала, недостаточное обследование эпидочагов.

Клинические аспекты. Полиморфизм клинической симптоматики обуславливает трудность ранней диагностики болезни. Диагноз ГЛПС первоначально установлен у 76,5% пациентов. Клиническая картина у 149 пациентов отражала классический вариант течения болезни: острое начало с манифестацией общетоксического синдрома: лихорадка, головная боль, миалгии, артралгии, общий дискомфорт в самочувствии, связанных с вирусемией и системной продукцией провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием. Известно, что ортохантавирус не обладает цитолитическим эффектом, реплицируясь в эндотелии микроциркуляторного русла органов-мишенях (легкие, почки, печень) без повреждения, вызывая острое иммунное воспаление, реализация которого определяется агрессивностью клеток-эффекторов иммунного ответа макроорганизма [12]. Морфологический маркер иммунного воспаления при ГЛПС – резкое повышение сосудистой проницаемости, преобладание экссудативных

тканевых процессов, инициация геморрагических и ишемических некрозов [13]. Полифункциональность эндотелия обуславливает раннее развитие синдрома гемодинамических микроциркуляторных расстройств (гипотония, обмороки, менингизм, нарушение зрения, характерная гиперемия и одутловатость кожи лица). Кардинальный синдром ГЛПС – острая почечная недостаточность (ОПН) развивается в конце первой недели заболевания. В этот период возникают жажда, рвота, болевой синдром в животе и поясничной области, олигурия, типичные изменения в урограмме: макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, быстрое нарастание азотемии, отек паренхимы на УЗИ почек (синдром «выделенных пирамидок») отмечалась также у большинства пациентов (59,7%) Параллельно с ОПН нарастает геморрагический (ДВС) синдром, проявляющийся петехиальной линейной сыпью и экхимозами на коже, слизистых (у 49 пациентов – 32,8%). Тромбоцитопения является патогномоничным симптомом ГЛПС, маркером ранней фазы даже при легких формах инфекции [14]. Оценка значимости критериев тяжести заболевания определялась не только совокупностью ключевых клинико-патогенетических синдромов, но и ранними сроками их появления, быстрыми темпами их нарастания (табл. 2). Замечено, что при адекватной терапии регресс клинико-лабораторных признаков ОПН довольно быстрый (3–4 дня), что можно считать прогностическим критерием выздоровления.

Таблица 2

Ранние (5–8 дней) прогностические клинико-лабораторные критерии тяжести (абс/%) у больных ГЛПС (n = 149)

Высокая продолжительная (≥ 7 дней) лихорадка	35/ 23,5
Повторная рвота с постоянными позывами, анорексия	20/ 13,4
Интенсивные боли в животе, в поясничной области	29/ 19,5
Неврологические проявления: резкая головная боль, менингизм, двигательное беспокойство, энцефалопатия	35/ 23,5
Стойкая гипотензия ($AD \leq 90/50$ мм рт. ст.), обмороки	29/ 19,5
Инфекционно-токсический шок	18/ 12,1
Выраженный геморрагический синдром: петехии и экхимозы, макрогематурия, носовые и желудочно-кишечные кровотечения	48/ 32,2
Выраженная гипокоагуляция в гемостазиограмме (димер – 10–100 норм, фибриноген 3–5 норм, РФМК 2–3 нормы)	35/ 23,5
Выраженные признаки ОПН (диурез $\leq 500,0$ мл): жажда, «сухой» язык, пастозность лица, олигурия, анурия, икота	35/ 23,5
Гиперлейкоцитоз $\geq 20,0 \times 10^9/л$	29/ 19,5
Гемоконцентрация (гемоглобин ≥ 150 г/л)	75/ 50,3
Цитолиз 2–4 нормы АСТ и АЛТ	35/ 23,5

Диарея (19 пациентов – 12,7%) и цитоллиз (2–3 нормы) в ранний период также отражали тяжесть инфекции. Пульмонарный синдром, свойственный больше ХКЛС, наблюдается и при ГЛПС и расценивается как критерий тяжести течения [15]. Рентгенологические признаки ОРДС I-II степени отмечены у 11 пациентов тяжелыми формами, двусторонняя пневмония и отек легких при аутопсии у 5 умерших больных. Непосредственными причинами смерти у 11 человек в ранние сроки болезни (5–6 дни) был инфекционно-токсический шок (4 пациента), разрывы капсулы почки и массивные желудочно-кишечные кровотечения (2 пациента). У остальных пациентов, умерших в более поздние сроки заболевания (9–16 дни), наблюдалась полиорганная недостаточность с прогрессированием ОПН и ДВС-синдрома.

Лечение ГЛПС до настоящего времени является нерешенной проблемой. Этиотропная терапия рибавирином, особенно при приеме внутрь, малоэффективна и плохо переносится пациентами, больные легкими и среднетяжелыми формами в ней не нуждаются. Стандартная патогенетическая терапия складывается из парентерального введения гипертонических растворов глюкозы (40, 20%) 100,0–200,0 мл (с расчетной дозой инсулина), хлорида натрия (10%) 20,0–40 мл и бикарбоната натрия (4%) 100–200 мл. Причем объем жидкости, введенной внутрь и парентерально в сутки, не должен превышать потери ее с мочой, рвотой и диареей не более 500 мл. Цель таких инфузий – уменьшение сосудистой проницаемости и гипергидратации тканей. Следует предостеречь от раннего назначения любых антибиотиков, введение кортикостероидов, вазопрессоров должно быть обосновано и кратковременно. Важно вовремя определить показания к гемодиализу, при этом тромбоцитопения не является противопоказанием к процедуре.

Заключение

Приморский край является регионом активных очагов ГЛПС (природного и синантропного) с циркуляцией 3 ортохантавирусов: Hantaan, его генотипа Amur и Seoul. Традиционное выделение двух эпидемических очагов является нецелесообразным с учетом расширения городских агломераций с включением лесных территорий. Исследуемый пятилетний период оказался продолжительным подъемом эпизоотической активности восточноазиатской мыши – природного носителя генотипа Amur. Клиническое течение инфекции мало отличалось от наблюдений предыдущих лет с высокой долей тяжелых форм и летальности на фоне относительно низких показателей заболеваемости. Выявление ранних диагностических и прогностических критериев, связанных с системным иммунным воспалением, диктует необходимость применения адекватного патогенетического лечения.

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 – ИВА, ПАФ, КТВ
Сбор и обработка материала – ИОВ, ХТФ, ИВА, ВВИ, ЗГА
Статистическая обработка – ИОВ, ИВА, ХТФ, ЗГА
Написание текста – ИОВ, ИВА, ПАФ, КТВ
Редактирование – ЩМЮ, ПАФ

Литература / References

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Зубова А.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024;(1):113–24. [Savitskaya TA, Ivanova AV, Zubova AA. Hantavirus diseases: review of the epidemiological situation in the world. Analysis of the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024; (1):113–24 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124
2. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infection & Chemotherapy*. 2022;54(1):1–19. doi: 10.3947/ic2021.0148
3. Avšič-Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 21S: e6-e16. doi: 10.1111/1469-0691-12291
4. Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. Характеристика хантавирусов – возбудителей зоонозных геморрагических лихорадок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16, 3(94): 26–32. [Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Morozov VG. Characteristics of Hantaviruses as Causative Agents of the Zoonotic Hemorrhagic Fevers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(3):26–32 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-26-32
5. Kabwe E, Davidyuk Y, Shamsutdinov A. Prevalence of the Puumala orthohantavirus strains in the Pre-Kama Area of the Republic of Tatarstan, Russia. *Pathogens*. 2020;9(9):775 doi: 10.3390/9090775
6. Zhonoxing Wei, Kenta Shimizu, Rakiy S. Sarii pathological studies on Hantaan vires-infected mice simulating severe. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Viruses*.2022;14:2247. doi: 10.3392/v14102247
7. Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Компанец Г.Г. Молекулярная эпидемиология патогенных хантавирусов на Дальнем Востоке России, 2015–2018гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;4:102–8. [Yashina LN, Smetannikova NA., Kompanets GG. Molecular epidemiology of pathogenic hantaviruses in the Russian Far East, 2015–2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019; 4:102–8 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108
8. Kushnareva TV, Slonova RA. The Natural host range of Hantaviruses and their reservoir potential in the dynamic of the epizootic process within the ecosystems of Primorsky Krai. *Contemporary Problems of Ecology*. 2014;7(1):19–25.
9. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Современные эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом: к 85-летию изучения на Дальнем Востоке

- России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3;9–13. [Kompanets GG, Iunikhina OV. Modern epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome: to the 85th anniversary of study in the Russian Far East. *Pacific Medical Journal*. 2018;3;9–13 (In Russ.)].
10. Иванис В.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Верхотурова В.И., Иунихина О.В., Перевертень Л.Ю., Максема И.П. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России: актуальные проблемы диагностики и терапии. *Журнал Инфектологии*. 2015;7(3);51–8. [Ivanis VA, Kushnareva TV, Kompanets GG, Verhoturova VI, Iunikhina OV, Pereverten LJ, Maksema IP. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the south of the Russian Far East: current problems of diagnosis and therapy. *Journal Infectology*. 2015;7(3);51–8 (In Russ.)]. doi: 10.226251/2027-6732-2015-7-3-51-58
 11. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Иунихина О.В. Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Apodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2010;2:38–42. [Slonova RA, Kushnareva TV, Iunikhina OV. Dynamics of detection of hantavirus in the excretory organs of mice of the genus *Apodemus* and its connection with the epidemic manifestation of hantavirus infection. *Problems of Virology*. 2010;2:38–42 (In Russ.)].
 12. Albornoz A, Hoffmann AB, Lozach PY. Early Bunyavirus-Host Cell Interaction. *Viruses*. 2016;8(5): pii E143. doi: 10.3390/v8050143
 13. Risteska-Nejashmikh V, Ristikj-Stomnaroska D, Borevska G. Facing of family doctor with Hantavirus infection. *J. Med. Sci*. 2019;7 (10):1660–4. doi: 10.3889/oamjms.2019.468
 14. Moore RA., Griffen D. Hantavirus Syndrome. Stat Pearls Publishing LLC [Internet]. Author Information. Last Update: May 10, 2019. <https://www.nlm.gov/books/NBK.513243/PMID:30020615>. (available date/25/05/2024)
 15. Dreshaj Sh, Ajazaj L, Hasani NA. Nonfatal case of Dobrava Hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome combined with Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J. Glob. Infect*. 2018;10(1):22–5. doi: 10.4103/jgid. jgid12 17

УДК 616.69-008.1-072.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-82-85



Альтернативная интервальная шкала оценки эректильной функции

В.В. Данилов¹, В.В. Ващенко¹, В.В. Данилов², Д.А. Радько¹, В.В. Данилов¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель: разработать альтернативную систему оценки эректильной функции на основе интервальной шкалы.

Материалы и методы. Сбор материалов проводился в базах данных EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central (Cochrane HTA, DARE, HEED), Google Scholar и поисковой базы Международной платформы клинических исследований ВОЗ. Поисковый запрос включал следующие ключевые фразы: Erectile dysfunction; IIEF-15, IIEF-5, system for assessing clinical symptoms in medicine. **Результаты.** Для разработки альтернативной системы оценки эректильной функции была создана таблица на основе интервальной шкалы. При этом использован подход, применяемый в системе диагностического балла, согласно которому балл присваивается согласно угрозомерической оценке каждой градации симптома в виде однозначного числа, отражающего отношение вероятностей дифференцируемых состояний A2 и A1 и представляющего собой десятичный логарифм этого отношения, умноженный на 5 и округленный до точного значения. **Заключение.** В результате исследования представлена альтернативная система оценки эректильной функции на основе интервальной шкалы, позволяющая количественно определить степень выраженности эректильной дисфункции и отдельных составляющих ее симптомов. Согласно концепции интервальных шкал, использование таблицы позволяет проводить арифметические действия с переменными (симптомами, оцениваемыми в баллах), и применять ее как инструмент при ведении пациентов с нарушениями эрекции и при коррекции нарушения с помощью современных фармакологических средств.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; МИЭФ-15, МИЭФ-5, система оценки клинической симптоматики в медицине

Поступила в редакцию: 08.04.2024. Получена после доработки: 25.04.2024, 02.05.2024, 07.06.2024.

Принята к публикации: 18.06.2024

Для цитирования: Данилов В.В., Ващенко В.В., Данилов В.В., Радько Д.А., Данилов В.В. Альтернативная интервальная шкала оценки эректильной функции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:82–85. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-82–85

Для корреспонденции: Ващенко Владимир Владимирович – аспирант института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0000-8273-0346; тел. +7 (908) 994-79-31, e-mail: vvvashchenko@askl-dv.ru

Alternative interval scale for assessing erectile function

V.V. Danilov¹, V.V. Vashchenko¹, V.V. Danilov², D.A. Radko¹, V.V. Danilov¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Far Eastern Federal University; Vladivostok, Russia

Aim. To develop an alternative system for assessing erectile function based on an interval scale. **Materials and methods.** Materials were collected using the EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central (Cochrane HTA, DARE, HEED), Google Scholar and the WHO International Clinical Trials Platform search databases. The search query included the following key phrases: Erectile dysfunction; IIEF-15, IIEF-5, system for assessing clinical symptoms in medicine. **Results.** To develop an alternative system for assessing erectile function, a table based on an interval scale was created. The approach used in the diagnostic scoring system was used, according to which a score is assigned according to the threatometric evaluation of each symptom gradation in the form of a single-digit number reflecting the ratio of probabilities of differentiated states A2 and A1 and representing the decimal logarithm of this ratio multiplied by 5 and rounded to an exact value. **Conclusion.** The study presents an alternative system for assessing erectile function based on an interval scale that allows quantifying the severity of erectile dysfunction and its individual symptoms. According to the concept of interval scales, the table allows arithmetic operations with variables (symptoms evaluated in points) to be performed, thus representing a tool for managing patients with erectile dysfunction and its correction by modern pharmacological agents.

Keywords: erectile dysfunction; IIEF-15, IIEF-5, system for assessing clinical symptoms in medicine

Received 8 April 2024; Revised 25 April, 2 May, 7 June 2024; Accepted 18 June 2024

For citation: Danilov V.V., Vashchenko V.V., Danilov V.V., Radko D.A., Danilov V.V. Alternative interval scale for assessing erectile function. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:82–85. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-82–85

Corresponding author: Vladimir V. Vashchenko, graduate student, Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0000-8273-0346; tel.: +7 (908) 994-79-31, e-mail: vvvashchenko@askl-dv.ru

Существует два вида функциональных половых расстройств у мужчин: неспособность к оплодотворению (impotentio generandi) и неспособность к совершению полового акта (impotentio coeundi). Зачастую они отражают внутреннюю патологию и существуют независимо друг от друга. Рассматривая проблему

невозможности совершения полового акта, следует признать, что важным ее компонентом является эректильная дисфункция (ЭД) [1]. Последняя характеризуется как неспособность достигнуть и поддерживать эрекцию, необходимую для проведения полового акта.

Эректильная дисфункция является распространенной мужской проблемой в любом возрасте, которая оказывает большое влияние на качество жизни больных и их партнеров. По имеющимся данным, распространенность ЭД в мировой мужской популяции достигает 16%. Частота увеличивается с возрастом и после 50 лет встречается более чем у 50% мужчин, а показатели легкой, умеренной и тяжелой ЭД составляют 17,2, 25,2 и 9,6% соответственно [2, 3].

Появление медикаментозных средств для ведения пациентов с эректильной дисфункцией привело к изменениям не только в коррекции данного заболевания, но и в разработке и проведении клинических испытаний. Применявшиеся методы обследования, такие как платизмография полового члена и ультразвуковая доплерография, не подходят для оценки эффективности пероральных эректогенных средств. В связи с механизмом действия ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) потребовались иные инструменты оценки ЭД, ориентированные на пациента [4].

Широко используемой в урологии системой оценки половой функции у мужчин является таблица Международного индекса эректильной функции-15 (МИЭФ-15), разработанная и валидированная в 1996–1997 годах международной группой экспертов под руководством Rosen RC [5]. Позже, в 1999 году, была разработана сокращенная версия международного индекса эректильной функции из 5 вопросов (МИЭФ-5), путем выбора пунктов, которые лучше всего различают мужчин с эректильной дисфункцией и без нее и соответствуют определению ЭД Национального института здравоохранения [6].

При изучении литературы, посвященной нарушениям эрекции и ее оценке, можно отметить стремление ряда авторов нивелировать недостатки системы МИЭФ-15 и ее сокращенной версии МИЭФ-5. Так, Xi Y, Colonnello E, Ma G отмечают, что МИЭФ-5 дает ложноположительный результат у мужчин с ЭД и преждевременной эякуляцией [7, 8]. Wang C, Zhang H, Liu Z используют дополнительные таблицы (ИЕФ-6, EPIC-26, PEDT) для увеличения достоверности оценки эректильной функции вместе либо вместо таблицы МИЭФ-5 [9]. В связи с вышеизложенным следует отметить, что создание альтернативной системы оценки эректильной функции на основе интервальной шкалы, позволяющей адекватно описывать нарушения, является объективной необходимостью, чему и посвящено данное исследование.

Цель исследования: разработка альтернативной системы оценки эректильной функции на основе интервальной шкалы.

Материалы и методы

Сбор материалов проводился в базах данных EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central (Cochrane HTA, DARE, HEED), Google Scholar и поисковой базы Международной платформы клинических

исследований ВОЗ. Поисковый запрос включал следующие ключевые фразы: Erectile dysfunction; IIEF-15, IIEF-5, system for assessing clinical symptoms in medicine.

Результаты исследования

КВ результате изучения мировой литературы и достижений в области оценки эректильной функции возникла необходимость в создании альтернативной системы оценки эректильной функции на основе интервальной шкалы (см. табл. 1).

Применение интервальной шкалы для создания опросника согласуется с постулатами теории измерений, а именно: идентичности, величины, аддитивности, инвариативности и постулатом нуля [10]. Что, в свою очередь, позволяет математически корректно и логически обоснованно подойти к количественной оценке эректильной функции, а в дальнейшем делать выводы по степени нарушения эрекции в баллах [11].

В ходе обзора литературы и существующих инструментов анкетирования, а также исходя из определения ЭД были определены симптомы, имеющие отношение к нарушению эректильной функции, которые легли в основу альтернативной системы оценки на основе интервальной шкалы [4–6].

1. Эрекция остается достаточно протяженной для проведения полового акта в 90 и более процентах случаев – данный симптом был выбран по причине определения половой конституции пациента либо же дифференцировки органической или психогенной ЭД. Градация баллов от 0 «Достаточна во всех случаях» до 10 баллов при значении «Всегда не достаточна».

2. Ощущение достаточной эрекции, с которой можно провести половой акт на всем его протяжении. Учитывая, что понятие «достаточной эрекции» весьма вариабельно в зависимости от возраста, симптом позволяет большей частью нивелировать различия в эрекции при проведении полового акта для пациентов разного возраста и позволяет проводить количественную оценку при коррекции ЭД при длительном назначении терапии. Градация баллов от 0 «При каждом половом акте» до 10 баллов при значении «отсутствует».

3. Желание полового акта. Необходимость определения и количественной квалификации данного симптома обусловлена требованием оценки результатов тактики ведения пациента с учетом его индивидуальных потребностей и сексуальной активности, а также для диагностики психогенной ЭД. Градация баллов от 0 баллов «2–3 раза в неделю» до 10 баллов при значении «отсутствует».

4. Преждевременная эякуляция. Симптом введен в таблицу для регистрации в составе дисфункции ввиду того, что при наличии данного симптома происходит резкое укорочение полового акта и в результате этого ухудшение половой жизни. Данный подход имеет значение при проведении дифференциальной диагностики типа укорочения полового акта (снижения

Таблица 1

Альтернативная интервальная шкала оценки эректильной функции

1. Эрекция остается достаточно протяженной для проведения полового акта в 90 и более процентах случаев	Достаточна во всех случаях	0
	В одном случае из 5	1
	В каждом третьем случае	2
	В 9/10 случаев	5
	Всегда не достаточна	10
2. Ощущение достаточной эрекции, с которой можно провести половой акт на всем его протяжении	При каждом половом акте	0
	в 1/3 от всех половых актов	2
	в 1/10 от всех половых актов	5
	1 раз в месяц	8
	Отсутствует	10
3. Желание полового акта, с возникновением эрекции	2–3 раза в неделю	0
	1 раз в неделю	2
	1 раз в 2 недели	5
	1 раз в месяц	8
	Отсутствует	10
4. Преждевременная эякуляция	Отсутствует	0
	1 раз в месяц	2
	В 1/10 от всех половых актов	5
	В 1/3 от всех половых актов	8
	При каждом половом акте	10
5. Удовлетворенность половым актом	2–3 раза в неделю	0
	1 раз в неделю	2
	1 раз в 2 недели	5
	1 раз в месяц	8
	Отсутствует	10
Субъективная оценка качества половой жизни самим пациентом	От 0 до 10 баллов	

или потери эрекции, нестабильной эрекцией и укорочения полового акта вследствие преждевременных эякуляций). Градация баллов от 0 баллов «Отсутствует» до 10 баллов при значении «При каждом половом акте».

5. Удовлетворенность половым актом – данный симптом был выбран по причине его значительного влияния на качество половой жизни пациента. Градация баллов от 0 баллов «2–3 раза в неделю» до 10 баллов при значении «отсутствует».

Обсуждение полученных результатов

Основным дефектом, заложенным в таблицу МИЭФ-5, является нарушение принципов классификации, таких как гомогенность, взаимное исключение и полнота [10].

В контексте измерений МИЭФ-5 является инверсной шкалой, то есть с ростом тяжести симптомов балл падает, что является не всегда удобным для оценки тяжести патологии. Отметим, что она построена на принципе монотонного возрастания, ответы располагаются в определенном порядке, который указывает

на улучшение или ухудшение состояния, в результате этого нет возможности количественно определить разницу между переменными. Это характеристика порядковых шкал, где важен порядок (ранжирование), но не точное количественное различие между последовательными значениями [12–14]. Отсутствие конкретной числовой разницы между переменными порядковой шкалы приводит к ограничению в методах математического анализа, доступных для обработки полученных данных [11, 12].

Существующая и широко используемая в настоящее время теория измерений не позволяет рассматривать систему оценки МИЭФ-5, МИЭФ-15 как адекватную. Получаемые вследствие оценки количественные данные, соответственно, не могут оказывать значимое и глубоко ошибочное влияние на результат терапии [13].

Концепция предложенной шкалы основывается на понятии диагностического балла (ДБ), который представляет собой угрозометрическую оценку каждой градации в виде однозначного числа, отражающего отношение вероятностей дифференцируемых

состояний А2 и А1 и представляющего собой десятичный логарифм этого отношения, умноженный на 5 и округленный до ближайшего целого значения [12].

«Месяц» – это минимальная оценка в интервале времени, и если проявления симптома не случается, тогда ДБ = 0. Нормой принято количество половых актов 2–3 раза в неделю.

Возникновение удовлетворения от полового акта, обозначенного как строка определения «в 1/3 от всех половых актов», соотношение вероятностей проявления патологии в сравнении с «нормой» не менее 3:1.

В принятой патометрической шкале это соответствует значению ДБ = 2, как самое близкое значение при вероятности 2,0 ... 3,1. Поэтому первое значение после «0» и определено как «2».

Более выраженный симптом, например «отсутствие удовлетворения от полового акта» может быть определен величиной 10, что по патометрической шкале составляет отношение вероятностей проявления от 80 до 120. Соответственно ДБ = 10 всегда означает, что половой акт не принес удовлетворения.

Количественная система оценки имеет под собой следующую основу: расчет вероятности возникновения симптома строится из временного интервала наблюдения, в течение которого существует вероятность его возникновения. Соответственно, баллы отражают отношения вероятностей и при их суммации можно делать выводы об отношении вероятности появления клинической картины при заболевании и норме [12].

Заключение

В результате исследования представлена разработанная альтернативная система оценки эректильной функции, построенная на основе интервальной шкалы и позволяющая количественно определить степень выраженности ЭД. Система оценки предполагает получение как суммарного количественного показателя, так и оценки отдельных составляющих симптомов.

Согласно концепции интервальных шкал, использование таблицы позволяет математически корректно работать с переменными (симптомами, оцениваемыми в баллах), для применения как инструмента при ведении пациентов с нарушениями эрекции и при коррекции нарушений с помощью современных средств фармакологии.

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 – ДВВ, ДВВ

Сбор и обработка материала – ВВВ, РАД, ДВВ

Написание текста – ВВВ, РАД, ДВВ

Редактирование – ВВВ, РАД, ДВВ

Литература / References

1. Wang CM, Wu BR, Xiang P, Xiao J, Hu XC. Management of male erectile dysfunction: *From the past to the future*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1148834. doi: 10.3389/fendo.2023.1148834
2. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Segraves RT. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016;13(2):144–52. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.034
3. Васильев А.О., Астахов Н.В., Арутюнян П.А., Алиев О.Р., Ходырева Л.А., Пушкарь Д.Ю. Психогенная эректильная дисфункция: мультидисциплинарная проблема. *Здоровье мегаполиса*, 2023;4(3):87–94. [Vasiliev AO, Astakhov NV, Arutyunyan PA, Aliev OR, Khodyreva LA, Pushkar DY. Psychogenic Erectile Dysfunction: A Multidisciplinary Problem. *City Healthcare Journal*, 2023;4(3):87–94 (In Russ)]. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i3;87-94
4. Uckert S, Kütke A, Stief CG, Jonas U. Phosphodiesterase isoenzymes as pharmacological targets in the treatment of male erectile dysfunction. *World J Urol*. 2001;19(1):14–22. doi: 10.1007/pl00007090
5. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822–30. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
6. Neijenhuijs KI, Holtmaat K, Aaronson NK, Holzner B, Terwee CB, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. The International Index of Erectile Function (IIEF)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med*. 2019;16(7):1078–91. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.04.010
7. Xi Y, Colonnello E, Ma G, Limoncin E, Ciocca G, Zhang H, Jannini EA, Zhang Y. Validity of Erectile Function Assessment Questionnaires in Premature Ejaculation Patients: A Comparative Study Between the Abridged Forms of the International Index of Erectile Function and Proposal for Optimal Cutoff Redefinition. *J Sex Med*. 2021;18(3):440–7. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.018
8. Xi Y, Colonnello E, Ma G, Limoncin E, Ciocca G, Zhang H, Jannini EA, Zhang Y. Validity of Erectile Function Assessment Questionnaires in Premature Ejaculation Patients: A Comparative Study Between the Abridged Forms of the International Index of Erectile Function and Proposal for Optimal Cutoff Redefinition. *J Sex Med*. 2021;18(3):440–447. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.018
9. Wang C, Zhang H, Liu Z, Tu X, Zhang Y. A Modified Procedure to Diagnose Erectile Dysfunction Using the International Index of Erectile Function (IIEF-6) Combined With the Premature Ejaculation Diagnosis Tool (PEDT) via an Internet Survey. *Sex Med*. 2022;10(3):100506. doi: 10.1016/j.esxm.2022.100506
10. Bliss H.E., The Organization of Knowledge and the System of the Sciences. – Henry Holt and Company, January 1, 1929. – 459 pp.
11. Хили Дж., Статистика: социологические и маркетинговые исследования: [перевод с английского]; под общ. ред. А.А. Руденко. – 6-е изд. – Москва: DiaSoft: Питер, 2005. – 637 с. [Healey Joseph F. Statistics: sociological and marketing research: [translation from English]; under general editorship A.A. Rudenko – 6th ed – Moscow: DiaSoft: St. Petersburg, 2005. – 637 pp. (In Russ)].
12. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с. [Gubler EV. Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. – Leningrad: Medicina, 1990. – 176 p. (In Russ)].
13. Пфанцангль И., Бауманн В., Хубер Г. Теория измерений. – 2-е изд. – Москва: Мир, 1976. – 248 с. [Pfcangl' I, Baumann V, Huber G. Teorija izmerenij. – 2nd ed. – Moscow: Mir, 1976. – 248 p. (In Russ)].
14. Кротовский Г.С. Медикаментозное лечение эректильных дисфункций – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998 – 128 с. [Krotovskij G.S. Medikamentoznoe lechenie jerektil'nyh disfunkcij – Moscow: ZAO «Izdatel'stvo BINOM», 1998 – 128 p. (In Russ)].

УДК 616.9-085.371

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-86-90



Противопрививочное настроение: снижение коллективного иммунитета, вспышки кори и коклюша в 2023 году

Б.А. Сахabetдинов^{1,2}, К.Н. Сахabetдинова², А.Р. Ибрагимова², В.И. Шпанер², Н.Д. Сафиуллина²¹ Детская городская поликлиника № 6, Казань, Россия² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Цель: проанализировать охват иммунизации, выявить особенности заболеваемости корью, коклюшем у детей в 2023 году. **Материалы и методы.** Анализ амбулаторных карт на базе учреждения «Городская детская поликлиника № 6» г. Казани. Проведено исследование 305 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст – 10,2 ± 0,33 года) за первый квартал 2023 года. Распределение по полу: мальчики – 54,75% ($n = 167$), девочки – 45,25% ($n = 138$). **Результаты.** При анализе амбулаторных карт, сертификатов прививок и осмотра пациентов выяснили, что 228 детей (74,75% обратившихся) прошли полную вакцинацию, 41 ребенок (13,45%) – частичную вакцинацию и 36 детей (11,8%) вовсе не были вакцинированы адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной. Анализ охвата вакцинации против кори показал: 74 ребенка (48,68% обратившихся) прошли полную вакцинацию, 58 детей (38,1%) – частичную вакцинацию и 20 детей (13,5%) вовсе не были вакцинированы против кори. **Заключение.** Снижение коллективного иммунитета до 74,75% определяет необходимость мероприятий по вакцинации населения для увеличения коллективного иммунитета до 95%.

Ключевые слова: дифтерия, корь, коклюш, эпидемия

Поступила в редакцию: 10.05.2024. Получена после доработки: 05.06.2024, 09.06.2024, 16.06.2024, 10.07.2024. Принята к публикации: 04.10.2024

Для цитирования: Сахabetдинов Б.А., Сахabetдинова К.Н., Ибрагимова А.Р., Шпанер В.И., Сафиуллина Н.Д.

Противопрививочное настроение: снижение коллективного иммунитета, вспышки кори и коклюша в 2023 году. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:86–90. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-86-90

Для корреспонденции: Сахabetдинов Булат Айратович – врач-педиатр Детской городской поликлиники № 6 (Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, 420029, г. Казань, ул. Журналистов, 9); ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Казанского государственного медицинского университета (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49); ORCID: 0000-0003-4867-3194, e-mail: b.sahabet@gmail.com

Vaccine hesitancy: Decreased herd immunity, measles and pertussis outbreaks in 2023

Б.А. Sakhabetdinov^{1,2}, К.Н. Sakhabetdinova², А.Р. Ibragimova², V.I. Shpaner², N.D. Safiullina²¹ Children's City Polyclinic No. 6, Kazan, Russia² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Objective. To analyze vaccination coverage and identify the characteristics of measles and pertussis morbidity among children in 2023. **Materials and methods.** The study involved an analysis of outpatient records from the City Children's Polyclinic No. 6 in Kazan. A total of 305 children aged 1 to 18 years (mean age 10.2 ± 0.33 years) were examined during the first quarter of 2023. The distribution by sex was as follows: boys – 54.75% ($n = 167$), girls – 45.25% ($n = 138$). **Results.** The analysis of outpatient records, vaccination certificates, and patient examinations revealed that 228 children (74.75% of those examined) had received complete vaccinations, 41 children (13.45%) had received partial vaccinations, and 36 children (11.8%) had not been vaccinated at all with the adsorbed pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. The analysis of measles vaccination coverage indicated that 74 children (48.68% of those examined) had received complete vaccinations, 58 children (38.1%) had received partial vaccinations, and 20 children (13.5%) had not been vaccinated against measles. **Conclusion.** Reducing herd immunity to 74.75% determines the necessity for vaccination initiatives aimed at increasing herd immunity to the target level of 95%.

Keywords: diphtheria, measles, pertussis, epidemic

Received 5 May 2024; Revised 5, 9, 16 June, 10 July 2024; Accepted 4 October 2024

For citation: Sakhabetdinov B.A., Sakhabetdinova K.N., Ibragimova A.R., Shpaner V.I., Safiullina N.D. Vaccine hesitancy: Decreased herd immunity, measles and pertussis outbreaks in 2023. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:86–90. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-86-90

Corresponding author: Bulat A. Sakhabetdinov – pediatrician, Children's City Polyclinic No. 6 (9 Journalists st., Kazan, 420029, Volga Federal District, Republic of Tatarstan); Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kazan State Medical University (49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia); ORCID: 0000-0003-4867-3194, e-mail: b.sahabet@gmail.com

Корь и коклюш – опасные инфекционные заболевания, до этого времени являющиеся управляемыми благодаря успехам вакцинации [1].

Исторически данные инфекционные заболевания были серьезной проблемой и являлись одной из основных причин смертности детей. К примеру, крупнейшая вспышка дифтерии наблюдалась в Российской Федерации и республиках бывшего Советского Союза в 1990–1998 годах. За представленный период зарегистрировано более 157 000 случаев заболевания и 5000 смертельных исходов. Причиной крупной вспышки послужил массовый отказ от вакцинации детей и ревакцинации взрослых в середине 1980-х, тогда охват вакцинопрофилактики упал до 70%. Однако повсеместная вакцинация позволила снизить уровень летальности и к началу 2000-х годов повысить коллективный иммунитет до 95% [2].

Коклюш, являющийся острым высококонтагиозным инфекционным заболеванием, чаще всего встречается у детей и подростков. В XX веке наблюдалась его эпидемия по всему миру. Однако появление вакцины в 1926 году резко снизило уровень летальности. В 1967 году массовая вакцинация в России позволила предотвратить инфекцию на 50%. Несмотря на повсеместную вакцинацию, коклюш остается значимой причиной детской смертности [3].

Стоит отметить и корь, опасное вирусное заболевание, которое в XX веке характеризовалось самыми большими показателями смертности детей до 1 года и серьезными осложнениями [4].

Успешная вакцинация позволила отнести данные заболевания к «ушедшим» и «забытым» инфекциям. Многие годы могли наблюдаться лишь единичные случаи. Однако сегодня мы наблюдаем их рост. Причинами роста числа заболеваемости могут быть изменение структуры возбудителя, применение неэффективных вакцин, однако лидирующими остаются отказ от вакцинации, ее низкий повсеместный охват и снижение коллективного иммунитета [5].

Поскольку не все вакцины бывают эффективны на 100%, коллективный иммунитет является средством косвенной защиты для всего населения, включая тех, кто подвергается риску заражения и не может быть вакцинирован по объективным причинам (медицинским противопоказаниям). Соответственно страны, которые не достигают порогового значения вакцинопрофилактики, сталкиваются с возрождением многих опасных инфекционных заболеваний, что мы можем наблюдать сегодня [6, 7].

Считается, что 95% вакцинированного населения предотвращает возможность появления инфекционных заболеваний и летальных исходов, «встает на защиту» 5% населения. В таких коллективах возбудитель не способен проявлять свою активность в отношении неиммунных [8]. Но в случае если процент привитых снижается, риск заражения повышается в отношении невакцинированных лиц, следствием которого является снижение популяционного иммунитета [9].

Наблюдая вспышку кори в начале 2023 года и вспышку коклюша во второй половине 2023 года, мы провели исследование с целью выявления причин данных эпидемий и возможности возникновения новой вспышки для дальнейшего ее предотвращения.

Цель исследования – проанализировать охват иммунизации, выявить особенности заболеваемости корью, коклюшем у детей в 2023 году и выяснить возможность возникновения вспышки дифтерии в XXI веке (на основании данных о вспышках кори и коклюша), а также выяснить причины отказов родителей от вакцинации их детей.

Материалы и методы

Анализировались амбулаторные карты на базе ГАУЗ «Городская детская поликлиника № 6» г. Казани. Проведено исследование 305 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст – $10,2 \pm 0,33$ года) за первый квартал 2023 года. Распределение по полу: мальчики – 54,75% ($n = 167$), девочки – 45,25% ($n = 138$).

На той же базе проведен сравнительный анализ результатов вакцинации и ревакцинация среди детей от 1 года до 18 лет за 2022 и 2023 годы и опрос среди 867 родителей, отказавшихся от вакцинации, с целью выяснения причин (возраст от 18 до 46 лет, средний возраст – $31,5 \pm 0,63$ года) с января 2023 по март 2024 года.

Критерий включения в группу исследования – возраст ребенка от 1 года до 18 лет.

Критерии исключения из группы исследования – возраст ребенка до 1 года, отказ родителей от участия в исследовании.

Статистический анализ медицинских данных осуществляли с использованием программы Microsoft Excel с вычислением процентного соотношения критериев оценки. В зависимости от распределения средние данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). Статистическую значимость различий признаков анализировали с помощью критерия Стьюдента в доверительном интервале 95%. Анализ статистической значимости различий осуществляли с помощью критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Результаты

На основании исследования пациентов, обратившихся в период с января 2023 года, с целью выявить охват иммунизацией была сформирована выборка из 305 детей.

При анализе амбулаторных карт, сертификатов прививок и осмотра пациентов выяснили, что 228 детей (74,75% обратившихся) прошли полную вакцинацию, 41 ребенок (13,45%) – частичную вакцинацию и 36 детей (11,8%) вовсе не были вакцинированы адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС-вакциной).

К тому же был проведен анализ амбулаторных карт, сертификатов прививок и осмотра пациентов с целью анализа охвата вакцинации против кори, были получены данные: 74 ребенка (48,7% обратившихся) прошли полную вакцинацию, 58 детей (38,2%) – частичную вакцинацию и 20 детей (13,1%) вовсе не были вакцинированы против кори.

Среди исследованных детей и подростков, переболевших коклюшем, – 37 (16,2%) пациентов, корью – 0. Для верификации диагноза использовался метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) для обнаружения *Bordetella pertussis* в назофарингеальном секрете. Тяжесть заболевания в 35 случаях (94,6%) – легкая, в 2 случаях (5,4%) – средняя, что потребовало госпитализацию в инфекционную больницу. Стоит заметить следующее: из 37 детей, переболевших коклюшем, 18 (48,6%) не были вакцинированы АКДС-вакциной, 9 (24,3%) прошли только первую вакцинацию АКДС, 6 (16,2%) – прошли три вакцинации АКДС, 5 (13,4%) – прошли ревакцинацию АКДС. Таким образом, сравнивая уровень вакцинации АКДС-вакциной, риск инфицирования *Bordetella pertussis* уменьшается в два раза от первой вакцинации ($p = 0,009$; $\chi^2 = 14,47$), в 3 раза от третьей вакцинации ($p = 0,012$; $\chi^2 = 14,23$), 3,6 раза от ревакцинации ($p = 0,021$; $\chi^2 = 12,71$).

Лечение при легкой степени тяжести проводилось амбулаторно и заключалось в антибиотикотерапии (азитромицин в терапевтических дозах), жаропонижающей терапии (при температуре тела выше 38,5 °C – парацетамол 10–15 мг/кг, ибупрофен 5–10 мг/кг), ингаляциях глюкокортикостероидными препаратами с целью купирования бронхообструктивного синдрома (будесонид в терапевтической дозе), противокашлевая терапия (препараты подбирались индивидуально). В 10 случаях (28,6%) лечение дополнялось назначением иммуномодулирующих препаратов, эффективность не оценивалась.

Проведен сравнительный анализ результатов вакцинации и ревакцинации АКДС, АДС-М, КПК среди

детей от 1 года до 18 лет за 2022 и 2023 годы, среди которых: 2108 детей до 1 года, 5821 ребенок в возрасте до трех лет, 1038 детей в возрасте от трех до шести лет, 24 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, 1 ребенок в возрасте от 15 до 18 лет. Всего 6 884 ребенка в возрасте до 18 лет. Так, выявлено снижение относительного показателя вакцинированных, прошедших полный курс АКДС на $1,2 \pm 0,06\%$ (95,4% – 2022 год, 94,2% – 2023 год), снижение относительного показателя ревакцинированных АДС-М на $1,4 \pm 0,07\%$ (95,2% – 2022 год, 93,8% – 2023 год), рост относительного показателя вакцинированных КПК на $0,3 \pm 0,015\%$ (95,5% – 2022 год, 95,8% – 2023 год) ($p = 0,043$; $\chi^2 = 14,21$).

Несомненно, имеется взаимосвязь между вакцинопрофилактикой детей и позицией родителя в данном вопросе. Поэтому мы решили провести опрос среди родителей и проанализировать причины отказов.

На основании анкетирования родителей в период с января 2023 по март 2024 года была сформирована выборка из 867 родителей, отказавшихся от вакцинации. При анализе результатов выяснено, что отказы по медицинским противопоказаниям составили: постоянным (сильная реакция или осложнение, возникшее после введения предыдущей дозы препарата) – 1,3%, временным (острые заболевания и обострение хронических болезней, требующие отсрочки вакцинации до исчезновения симптомов) – 37,7%. По субъективным причинам отказались 61,2%.

Среди субъективных причин отказа от прививок в 30,4% случаев (265 родителей) – убежденность в отсутствии защиты от инфекции данных вакцин, в 27,1% случаев (236 родителей) – страх осложнений, 9,3% (81 родитель) – совет знакомых, 12,9% (112 родителей) – убежденность родителей в том, что лучше переболеть инфекционными заболеваниями в детском возрасте, 8,1% (70 родителей) не были уверены в качестве вакцин, 12,2% (106 родителей) причин отказов послужила информация из сети Интернет. В таблице представлены данные частоты отказов от вакцинации в зависимости от возрастов.

Таблица

Частота субъективных причин родителей от вакцинации детей в зависимости от возраста родителей

Субъективные причины отказов родителей от вакцинации ребенка	Возраст родителей до 30 лет, n = 533	Возраст родителей старше 30 лет, n = 334	Тестовая статистика
Качество вакцины	9% (50/533)	12,27% (41/334)	$p = 0,023$ $\chi^2 = 10,22$
Совет знакомых	9,58% (53/533)	8,38% (28/334)	$p = 0,014$ $\chi^2 = 12,56$
Страх осложнений	26,76% (148/533)	25,44% (85/334)	$p = 0,032$ $\chi^2 = 9,74$
Информация из сети Интернет	7,96% (44/533)	18,56% (62/334)	$p = 0,019$ $\chi^2 = 13,34$
Отсутствие эффективности	29,3% (162/533)	30,84% (103/334)	$p = 0,024$ $\chi^2 = 10,83$
Предпочтение детской иммунизации через болезни	17,4% (96/533)	4,5% (15/334)	$p = 0,013$ $\chi^2 = 20,32$

При оценке отказов матерей от вакцинации было выявлено, что женщины в возрасте 16–20 лет реже других отказываются от вакцинации, причем родители, отказывающиеся от вакцинации, чаще сами не были вакцинированы в детстве (78,1%). Было отмечено, что матери в определенных возрастных группах чаще отказываются от вакцинации, а именно: 22–24 (21,2% от общего количества отказов от вакцинации) и 31–33 года (19,8% от общего количества отказов от вакцинации) ($p = 0,023$; $\chi^2 = 11,24$).

Выявлена зависимость от возраста удельного веса объективных и субъективных отказов от иммунопрофилактики детей: с увеличением возраста растет доля отказов по объективным причинам и падает – по субъективным. Поэтому все меры, направленные на борьбу с антипрививочным настроением, должны быть направлены на молодых родителей на стадии планирования и после рождения детей.

Важную роль в профилактике заболеваний у детей и подростков играют уровень образования родителей (у родителей с низким уровнем образования отказы встречались чаще всего), уровень дохода, возраст (молодой возраст связан с низкой готовностью пройти вакцинацию), рабочий статус (у безработных было меньше принятия).

Необходимо отметить существование антипрививочного движения, которое ранее активно распространялось в различных источниках СМИ, дезинформировало и формировало ошибочное представление населения о вакцинопрофилактике.

Обсуждение полученных данных

Основываясь на данных 1990-х годов, когда произошла вспышка дифтерии, коллективный иммунитет составлял 70%, что и привело к увеличению зараженных и вызвало эпидемию дифтерии. Это произошло из-за массового отказа от вакцинации, что и снизило коллективный иммунитет [10].

На данный момент статистика такова: за 2022 год прирост числа случаев коклюша составил 1714 человек. Также ВОЗ сообщает, что в 2021 году во всем мире было подтверждено 128 000 смертельных случаев от кори среди невакцинированных детей в возрасте до 5 лет [11].

На сегодня наблюдается увеличение числа заболевших как корью, так и коклюшем. Например, в 2010 году число заболевших коклюшем в России составляло 4,8 тыс. человек, а в 2019-м – уже 14,4 тыс. человек [12]. Заболеваемость корью возросла с 0,1 тыс. человек за 2010 год до 4,5 тыс. человек за 2019 год [13]. Недавние эпидемии подчеркивают необходимость возобновления усилий по лучшему пониманию дифтерии и других детских инфекций и повышению готовности к новым эпидемиям [14].

Наблюдая вспышку кори в начале 2023 года и вспышку коклюша во второй половине 2023 года, мы провели исследование с целью выявления причин данных

эпидемий и возможности возникновения новой вспышки для дальнейшего ее предотвращения.

Заключение

При проведении исследования был выявлен низкий уровень коллективного иммунитета, который ранее вызывал вспышки коклюша и дифтерии, а также впоследствии может вызвать очередную эпидемию дифтерии. Выявлена степень влияния вакцинации на вероятность инфицирования *Bordetella pertussis*.

Среди возможных причин снижения коллективного иммунитета стоит выделить: отказ родителей от вакцинации и ревакцинации детей, неполное выполнение прививочного графика, а также недостаточную осведомленность родителей о важности вакцинации против инфекционных заболеваний.

Выяснены причины отказа родителей проводить вакцинацию своих детей. Среди них субъективные причины составили около 62,3%. Из них мы выделили основные, такие как: убежденность в низком риске заражения и недостаточности защиты вакцин, религиозные убеждения, влияние социальных сетей и других СМИ, страх поствакцинальных осложнений, различные мнения людей (советы от знакомых и родственников), отсутствие прививок у родителей ребенка.

Для профилактики дифтерии происходит разработка новых и современных подходов, всесторонне обновляются клинические и эпидемиологические показатели, способствуя улучшению клинической практики и поддерживая альтернативные стратегии реагирования на будущие вспышки дифтерии. 08.02.2023 г. было утверждено Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации о массовой вакцинопрофилактике, регламентирующее охват 95% населения.

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 – СБА, СКН, ИАР

Сбор и обработка материала – ШВИ, СБА, СКН

Статистическая обработка – СНД

Написание текста – СБА, ШВИ, ИАР

Редактирование – СНД

Литература / References

1. Ben A, Alex B. Herd immunity. *Current Biology* M. 2021;31(4): 174–7. doi: 10.1016/j.cub.2021.01.006
2. Абрамов И.А., Чернявская О.П., Абрамов А.А. Методика оценки риска завоза и распространения инфекционного заболевания на территории субъектов Российской Федерации на примере кори в 2018 г. *Анализ риска здоровью*. 2020;1:108–17. [Abramov IA, Chernyavskaya OP, Abramov AA. Procedure for assessing risks of an infectious disease being imported and spread in the RF regions exemplified with measles in 2018. *Health Risk Analysis*. 2020;1:108–17 (In Russ.)] doi: 10.21668/health.risk/2020.1.12.eng

3. Таточенко В.К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):78–82. [Tatochenko VK. Pertussis – infection not under complete control. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):78–82 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v13i2.975
4. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Булина О.В., Назарова А.Н., Леоничева О.А., Тимофеева Е.В. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей. *Журнал инфектологии*. 2015;7(1):39–46. [Timchenko VN, Pavlova EB, Bulina OV, Nazarova AN, Leonicheva OA, Timofeeva EV. Clinical and epidemiological evolution of modern therapy and measles in children. *Journal Infectology*. 2015;7(1):39–46 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46
5. Папина Г.В. Развитие эпидемического процесса дифтерии в России. *Медицинская сестра*. 2018; 20 (5): 38–42. [Papina GV. Development of the epidemic process of diphtheria in Russia. *Meditsinskaya Sestra*. 2018; 20 (5): 38–42 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25879979-2018-05-10
6. Шмелева Е.А., Мелехова А.В., Сафронова А.В. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных (Cd tox+) и нетоксигенных (Cd tox-) коринебактерий дифтерии (C.diphtheriae). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):85–92. [Shmeleva EA, Melekhova AV, Saphronova AV. Population and epidemiological aspects of carriage of toxigenic (Cd tox+) and non-toxigenic (Cd tox-) diphtheria corynebacteria (C.diphtheriae). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):85–92 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92
7. Белов А.Б. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;5:12–9. [Belov AB. Diphtheria: lessons from past epidemics and prospects for controlling the epidemic process. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2012;5:12–9 (In Russ.)].
8. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, Lessler J. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):89–97. doi: 10.1093/cid/ciz808
9. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, Lessler J. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):89–97. doi: 10.1093/cid/ciz808
10. Семененко Т.А., Русакова Е.В., Щербачев А.Г., Гайдаренко А.Д., Готвянская Т.Л., Евсеева Л.Ф. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;6:10–5. [Semenenko T.A., Rusakova E.B., Shcherbakov A.G., Gaidarenko A.D., Gotvaynskaya T.L., Evseeva L.F., etc. Herd immunity against controlled infections (according to the materials of the serum bank). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012;6:10–5 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-117-124
11. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Measles in 2019 – Going Backward. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2185–7. doi: 10.1056/NEJMp1905099
12. Чагина И.А., Борисова О.Ю., Кафарская Л.И., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Несвижский Ю.В., Афанасьев М.С., Алешкин А.В., Юсуф Е.В., Москвина Т.И., Пономарева Л.И., Караулов А.В. Состав популяции штаммов возбудителя дифтерии, циркулирующих в России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;5:50–60. [Chagina IA, Borisova OYu, Kafarskaya LI, Afanasyev SS, Aleshkin VA, Nesvizhsky YuV, Afanasyev MS, Aleshkin AV, Yusuf ELV, Moskvina TI, Ponomareva LI, Karaulov AV. Composition of diphtheria pathogen strains circulating in Russia. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;5:50–60 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-2016-5-50-60
13. Бахмутская Е.В., Миндлина А.Я., Степенко А.В. Коклюш – заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных европейских странах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;2(99):71–82. [Bakhmutskaya EV, Mindlina AY, Stepenko AV. Whooping cough – incidence, immunization tactics and diagnostic methods in various European countries. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;2(99):71–82 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2073-3046-2018-10011
14. Еремушкина Я.М., Вдовина Е.Т., Котив С.И., Кускова Т.К. Алгоритм диагностики кори в сложной эпидемической ситуации. Анализ клинических данных. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;4(13):76–82. [Eremushkina YM, Vdovina ET, Kotiv SI, Kuskova TK. Algorithm for diagnosing measles in a complex epidemic situation. Analysis of clinical data. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2015;4(13):76–82 (In Russ.)].

УДК 616.322-002-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-91-96



Гуморальные и клеточные факторы мукозальной системы респираторного тракта в оценке эффективности лечения пациентов с хроническим тонзиллитом

А.Ю. Курбанова¹, И.А. Василенко^{1,2}, В.И. Егоров¹¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия² Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина, Москва, Россия

Цель – оценить эффективность различных видов комплексной терапии пациентов с хроническим тонзиллитом, используя в качестве критериев динамику уровней лизоцима, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А и продуктов нетоза в смывах с поверхности лакун небных миндалин. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 120 пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом хронический тонзиллит, составивших 3 группы по 40 человек в каждой. Пациентам 1-й группы проводили двухэтапное вакуумное и ручное промывание небных миндалин с последующим интралакунарным введением масляного раствора хлорофиллипта. Во 2-й группе процедуры дополняли воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения; в 3-й – интралакунарным воздействием экзогенного оксида азота. Показатели гуморальных (лактоферрин, лизоцим и сывороточный иммуноглобулин А (IgA)) и клеточных (продукты нетозной трансформации лейкоцитов) факторов мукозальной системы респираторного тракта оценивали до лечения, через 1, 6 и 12 месяцев после терапии. Статистический анализ данных проводили с помощью прикладных программ Statistica 12. Рассчитывали медиану, 1-й и 3-й квартили $Me [LQ; UQ]$, среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистические различия между группами оценивали при помощи U -теста Манна – Уитни, точного критерия Фишера. Для всех видов анализа уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$. **Результаты.** Установлено статистически значимое улучшение показателей гуморальных факторов (лактоферрин, лизоцим, IgA) мукозальной системы в группах комбинированного лечения с применением физиотерапевтических методов. Число пациентов с отсутствием продуктов нетоза через 1 месяц после курса терапии составило 27,5%, 37,5 и 40%, через 12 месяцев – 22,5%, 40% ($p < 0,05$) и 35% ($p < 0,05$) против исходных 17,5, 20 и 17,5% в группах 1, 2 и 3 соответственно. Количество пациентов со средним и высоким уровнем продуктов нетоза в первой группе через 1, 6 и 12 месяцев после курса терапии снизилось на 10, 5 и 10% ($p < 0,05$), во второй – на 19% ($p < 0,05$), 14,3% ($p < 0,05$) и 33,3% ($p < 0,05$), в третьей – на 33,3% ($p < 0,05$), 23,8% ($p < 0,05$) и 47,4% ($p < 0,05$) соответственно. **Заключение.** При выборе алгоритма консервативного лечения преимущества на стороне комбинированного подхода, включающего комплекс ирригационно-элиминационных мероприятий с физиотерапевтическими методами воздействия, в частности лазеро- и ИО-терапией, эффективность которого может быть объективно подтверждена динамикой показателей гуморальных и клеточных факторов мукозальной системы респираторного тракта.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, продукты нетоза, лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, ИО-терапия, монооксид азота, низкоинтенсивное лазерное излучение

Поступила в редакцию: 30.07.2024. Получена после доработки: 01.08.2024, 14.10.2024, 28.10.2024.

Принята к публикации: 11.10.2024

Для цитирования: Курбанова А.Ю., Василенко И.А., Егоров В.И. Гуморальные и клеточные факторы мукозальной системы респираторного тракта в оценке эффективности лечения пациентов с хроническим тонзиллитом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:91–96. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-91–96

Для корреспонденции: Курбанова Алина Юрьевна – аспирант кафедры оториноларингологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2); ORCID: 0000-0003-1016-2268; тел.: +7 (909) 986-57-16; e-mail: aukurbanova@gmail.com

Humoral and cellular factors of the mucosal system of the respiratory tract in assessing the treatment efficacy in patients with chronic tonsillitis

А.Ю. Kurbanova¹, И.А. Vasilenko^{1,2}, В.И. Egorov¹¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia² A.N. Kosygin Russian State University, Moscow, Russia

Objective. To assess the efficacy of various types of comprehensive treatment for patients with chronic tonsillitis, using the dynamics of lysozyme, lactoferrin, secretory immunoglobulin A (IgA), and NETosis products in smears from the surface of the palatine tonsil lacunae as criteria. **Materials and methods.** The study enrolled 120 patients aged 18–65 years diagnosed with chronic tonsillitis. All patients were divided into three groups of 40 individuals each. Group 1 patients underwent a two-stage vacuum and manual lavage of the palatine tonsils, followed by intralacunar administration of an oil solution of chlorophyllipt. In Group 2, the procedures were supplemented with exposure to low-intensity laser radiation. In Group 3, intralacunar administration of exogenous nitric oxide was additionally applied. The levels of humoral factors (lactoferrin, lysozyme, and se-

rum immunoglobulin A [sIgA]) and cellular factors (products of neutrophil extracellular trap transformation) of the mucosal system of the respiratory tract were evaluated before treatment, and 1, 6, and 12 months after therapy. Statistical analysis was conducted using Statistica 12 software. The median, first and third quartiles of $Me [LQ; UQ]$, mean value and standard deviation ($M \pm \sigma$) were calculated. Statistical differences between groups were assessed using the Mann-Whitney U test and Fisher's exact test. A significance level of $p < 0.05$ was accepted for all analyses. **Results.** Statistically significant improvement in humoral factors (lactoferrin, lysozyme, sIgA) of the mucosal system was observed in the combined treatment groups utilizing physiotherapeutic methods. The proportion of patients with no NETosis products at 1 month after the course of therapy accounted for 27.5%, 37.5% and 40%, at 12 months – 22.5%, 40% ($p < 0.05$) and 35% ($p < 0.05$) against the initial 17.5%, 20% and 17.5% in Groups 1, 2 and 3, respectively. In Group 1, the number of patients with moderate and high levels of NETosis products decreased by 10%, 5%, and 10% ($p < 0.05$) in one, six, and twelve months after therapy, respectively; in Group 2, it reduced by 19% ($p < 0.05$), 14.3% ($p < 0.05$), and 33.3% ($p < 0.05$); in Group 3, this number declined by 33.3% ($p < 0.05$), 23.8% ($p < 0.05$), and 47.4% ($p < 0.05$), correspondingly. **Conclusion.** When selecting a conservative treatment algorithm, the advantages lie with a combined approach that includes a comprehensive irrigation-elimination regimen alongside physiotherapeutic methods, particularly laser therapy and nitric oxide therapy, the efficacy of which can be objectively confirmed by the dynamics of humoral and cellular factors of the mucosal system of the respiratory tract.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, neutrophil extracellular traps, lactoferrin, lysozyme, secretory immunoglobulin A, nitric oxide therapy, nitrogen monoxide, low-intensity laser radiation

Received 30 July 2024; Revised 1 August, 14, 28 October 2024; Accepted 4 November 2024

For citation: Kurbanova A.Yu., Vasilenko I.A., Egorov V.I. Humoral and cellular factors of the mucosaal system of the respiratory tract in assessing the effectiveness of treatment of patients with chronic tonsillitis. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:91–96. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-91–96

Corresponding author: Alina Yu. Kurbanova, graduate student of department of otorhinolaryngology, Faculty of postgraduate medical education, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), (61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia); ORCID: 0000-0003-1016-2268; phone: +7 (909) 986-57-16; e-mail: aukurbanova@gmail.com

Хронический тонзиллит (ХТ) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний ЛОР-органов в амбулаторной практике врача-отоларинголога [1]. Формирование хронического очага местного воспаления, изнуряющее рецидивирующее течение, высокий риск развития метатонзиллярных осложнений, приводящих к снижению социальной активности, а нередко, и к инвалидизации пациентов, диктуют настоятельную необходимость решения вопроса выбора наиболее эффективного и адекватного лечения заболевания [2].

В качестве радикального метода большинство специалистов рассматривают двустороннюю тонзиллэктомию [3]. Однако при принятии решения об оперативном вмешательстве необходимо тщательно соизмерять потенциальный эффект и возможные риски, связанные с угрозой кровотечений, рубцовыми изменениями, болевыми ощущениями, дискомфортом и даже развитием депрессивных состояний [4, 5].

Важная роль небных миндалин (НМ) в реализации обучающей, информационной и регуляторной функций иммунокомпетентных структур мукозальной системы определяет актуальность совершенствования консервативных методов лечения ХТ и поиска информативных биомаркеров, способных помочь в выборе лечебной тактики.

Цель работы – оценить эффективность различных видов комплексной терапии пациентов с хроническим тонзиллитом используя в качестве критерия динамику показателей лизоцима, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А и продуктов нетоза в смывах с поверхности лакун небных миндалин.

($Me [LQ; UQ]$) 36 [30; 44] лет) с диагнозом хронический тонзиллит, получавших в течение 2022–2023 гг. амбулаторное лечение в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)» и Клинике Доктора Загера (ООО «МЕГАИНФО»). Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (протокол № 14 от 12 ноября 2020 г.).

Критериями включения в исследование служили: возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании, наличие как минимум двух местных признаков ХТ, отсутствие предшествующих курсов консервативной терапии ХТ за последние 2 года, отказ от тонзиллэктомии. Критерии невключения/исключения: возраст меньше 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании, онкологические заболевания в анамнезе, аллергия на хлорофиллипт, проводимые ранее курсы консервативной терапии ХТ, высевающийся с поверхности лакун *S. pyogenes*.

Пациенты рандомно были разделены на 3 сопоставимые группы по 40 человек. Курс терапии в каждой группе включал 10 процедур, проводимых через день. Пациентам 1-й группы проводили вакуумное промывание небных миндалин 40 мл раствора 0,9% NaCl аппаратом «Тонзиллор-ММ» (НПП «Метромед», Россия) и ручное промывание по методу Н.В. Белоголового 40 мл раствора 0,9% NaCl с последующим введением 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта в лакуны НМ. У больных 2-й группы каждая лечебная процедура включала аналогичное двухэтапное промывание НМ и воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) аппаратом «Матрикс» (НИЦ «Матрикс», Россия) [6] с последующим введением в лакуны НМ 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. В 3-й группе

Материалы и методы

Под наблюдением находились 120 пациентов (99 женщин (82,5%) и 21 мужчина (17,5%)) в возрасте 18–65 лет

после двухэтапного промывания НМ интралакунарно воздействовали экзогенным оксидом азота с использованием аппарата «Плазон» (ООО «ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э. Баумана», Россия) по 30 секунд на небную миндалину (5 секунд на каждую лакуну) с последующим введением в лакуны НМ 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. Повторный курс лечения повторяли с профилактической целью через 6 месяцев.

В качестве критериев эффективности проводимого лечения использовали показатели гуморальных (лактоферрин, лизоцим и сывороточный иммуноглобулин А (sIgA)) и клеточных (продукты нетозной трансформации лейкоцитов) факторов мукозальной системы респираторного тракта. Результаты учитывали до лечения, через 1 месяц после курса терапии, далее через 6 и 12 месяцев.

Для определения уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в лакуны НМ вводили 5 мл физиологического раствора, согретого до 37 °С, который затем аспирировали в пустой шприц и переливали в стерильный лоток, из которого забирали 2 мл раствора без казеозных пробок, центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту, надосадочную жидкость разливали в эппендорфы по 0,2 мл, замораживали и хранили при температуре -20 °С. Оценка анализов проводили с использованием реактивов Human Lactoferrin ELISA kit (HycultBiotech, Нидерланды), IDK sIgA ELISA (Germany), Lysozyme ELISA (Germany) на иммуноферментном анализаторе «StatFax 4300» (Awareness Technology, США).

Активность нетозной трансформации лейкоцитов в мазках с поверхности лакун НМ оценивали, подсчитывая в 10 полях зрения абсолютное число продуктов нетоза (ПН) – сетеподобных внеклеточных элементов (ДНК-ловушек) – с помощью комплекса автоматизированной микроскопии с функцией телемедицины МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», Россия) [7]. При ПН в количестве 0–1 структуры в полях зрения, результат оценивали как норму; 2–5 – характеризовал низкий уровень ПН; 6–15 структур – средний уровень и более 15 структур – высокий уровень ПН. По уровню ПН стратифицировали пациентов в каждой клинической группе.

Статистический анализ данных проводили с помощью прикладных программ Statistica 12. Рассчитывали медиану, 1-й и 3-й квартили $Me [LQ; UQ]$, среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистические различия между группами оценивали при помощи U -теста Манна – Уитни, точного критерия Фишера. Для всех видов анализа уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты оценки факторов гуморального иммунитета у обследованных нами пациентов через 1, 6 и 12 месяцев от начала наблюдения представлены в таблице 1.

До начала терапии уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ у пациентов в первой группе составил 435,15 [426,12; 450,35] нг/мл, во второй – 420,30 [415,31; 430,38] нг/мл, в третьей – 421,93 [416,97; 431,39] нг/мл. Через месяц значения показателя снизились на 1,7% ($p = 0,0311$), 2,5% ($p = 0,0272$) и 3% ($p = 0,0068$), через 6 месяцев – на 5,7% ($p < 0,0001$), 5,4% ($p = 0,0083$) и 12,6% ($p < 0,0001$), через 12 – на 13,6% ($p < 0,0001$), 15,4% ($p < 0,0001$) и 14,5% ($p < 0,0001$), в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Исходное содержание sIgA в смывах с поверхности лакун НМ у пациентов первой группы составило 6,57 [6,15; 7,39] мкг/мл, второй – 7,61 [6,93; 9,08] мкг/мл, третьей – 6,1 [4,55; 7,27] мкг/мл. Через месяц после лечения уровень sIgA снизился на 5% ($p = 0,0025$), 9% ($p = 0,0343$) и 16% ($p = 0,0045$), через 6 месяцев – на 3,5% ($p = 0,0183$), 20,7% ($p = 0,0014$) и 22,6% ($p = 0,0064$) соответственно. Спустя 12 месяцев уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ оказался ниже исходных значений на 13,5% ($p = 0,0170$), 35,5% ($p = 0,0026$) и 28,7% ($p = 0,0031$).

Медиана концентрации лизоцима до начала терапии составила в первой группе 205,00 [202,33; 215,48] нг/мл, во второй – 226,67 [215,65; 260,19] нг/мл, в третьей – 226,67 [215,53; 259,07] нг/мл. Через месяц уровень лизоцима увеличился на 4% ($p = 0,1364$), 10% ($p = 0,4217$) и 12% ($p = 0,3273$). Спустя 6 месяцев тенденция к увеличению показателя сохранялась, а к 12 месяцам повышение уровня лизоцима по отношению к исходным значениям достигало 25% ($p < 0,0001$), 23% ($p < 0,0001$) и 24% ($p < 0,0001$) в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Динамика уровней ПН в мазках с поверхности лакун НМ у пациентов в группах, спустя 1, 6 и 12 месяцев от начала наблюдения отражена в таблице 2.

До начала терапии отсутствие продуктов нетоза было выявлено всего у 17,5, 20 и 17,5% пациентов в 1, 2 и 3-й группах. После курса лечения число пациентов с отсутствием ПН увеличилось до 27,5, 37,5 и 40% пациентов, а через 12 месяцев отсутствие ПН было зарегистрировано уже у 22,5, 40 и 35% соответственно. Наиболее значимые изменения выявлены в отношении среднего и высокого уровней ПН. Так, количество пациентов с 6–15 и более структурами нетозной трансформации лейкоцитов в первой группе через 1, 6 и 12 месяцев после курса терапии снизилось на 10, 5 и 10% ($p < 0,05$), во второй – на 19% ($p < 0,05$), 14,3 ($p < 0,05$) и 33,3% ($p < 0,05$), в третьей – на 33,3% ($p < 0,05$), 23,8% ($p < 0,05$) и 47,4% ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что улучшение лабораторных показателей коррелировало с положительной динамикой клинических проявлений и фарингоскопической картиной обследованных пациентов [8].

Обсуждение

В исследовании проведен сравнительный анализ трех способов патогенетического лечения ХТ с учетом отдаленной перспективы их эффективности:

Таблица 1

Динамика гуморальных факторов мукозального иммунитета респираторного тракта у пациентов с хроническим тонзиллитом, получавших различную терапию, в течение 12 месяцев наблюдения (Ме [LQ; UQ])

Показатель	Время наблюдения (месяцы)	Группы сравнения			p по отношению к исходным значениям показателя
		1	2	3	
Лактоферрин (нг/мл)	0	435,15 [426,12; 450,35]	420,30 [415,31; 430,38]	421,93 [416,97; 431,39]	-
	1	427,65 [405,22; 437,48]*	409,78 [388,05; 420,07]**	408,58 [400,07; 421,79]***	*0,0311 **0,0272 ***0,0068
	6	410,31 [377,22; 420,32]*	397,62 [370,51; 412,86]**	368,61 [356,84; 378,68]***	* < 0,0001 **0,0083 *** < 0,0001
	12	375,98 [360,62; 400,13]*	355,66 [358,79; 381,41]**	360,79 [351,22; 375,74]***	* < 0,0001 ** < 0,0001 *** < 0,0001
sIgA (мкг/мл)	0	6,57 [6,15; 7,39]	7,61 [6,93; 9,08]	6,1 [4,55; 7,27]	-
	1	6,24 [5,47; 7,24] *	6,92 [6,16; 8,23]**	5,11 [4,03; 7,04]***	*0,0025 **0,0343 ***0,0045
	6	6,34 [5,3; 7,71] *	6,03 [5,79; 6,96]**	4,72 [4,04; 6,24]***	*0,0183 **0,0014 ***0,0064
	12	5,68 [4,78; 7,36] *	4,91 [4,06; 7,02]**	4,35 [4,05; 5,29]***	*0,0170 **0,0026 ***0,0031
Лизоцим (нг/мл)	0	205,00 [202,33; 215,48]	226,67 [215,65; 260,19]	226,67 [215,53; 259,07]	-
	1	214,00 [204,18; 235,48]*	229,95 [214,01; 246,94]**	253,87 [247,18; 278,16]***	*0,1364 **0,4217 ***0,3273
	6	208,31 [201,66; 222,14]*	230,20 [216,54; 242,19]**	255,98 [247,05; 280,15]***	*0,6105 **0,4685 ***0,0311
	12	256,61 [238,56; 285,46]*	279,47 [253,43; 285,79]**	281,21 [270,19; 296,67]***	* < 0,0001 ** < 0,0001 *** < 0,0001

промывание лакун НМ и его комбинация с дополнительным воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) или экзогенным оксидом азота. Поскольку неотъемлемым звеном патогенеза ХТ является развитие иммунодефицитного состояния, в качестве критериев оценки были использованы гуморальные (лактоферрин, лизоцим, sIgA) и клеточные (продукты нетоза) факторы врожденного иммунитета, осуществляющие протективную функцию и оперативно реагирующие на бактериальные антигены [8].

Полученные результаты динамики уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA отражают не только истощение резервных возможностей мукозального иммунитета в условиях прогрессирования хронического воспаления, но и его восстановление на фоне терапии ХТ, что полностью согласуется с мнением исследователей [9, 10]. Однако участие клеточного звена мукозального иммунитета в патогенезе ХТ изучено недостаточно. Нейтрофилы, являясь активными участниками воспалительно-инфекционного процесса,

реализуют защитные функции посредством различных механизмов, один из которых – формирование сетевых структур, представленных сложным комплексом из нитей ДНК и иммобилизованных молекул ферментов и гранулярных белков [11]. Повышенная активность нетозной трансформации при рецидивах ХТ усугубляет нейтрофильно-опосредованное повреждение ткани небных миндалин, провоцирует развитие воспалительной и аутоиммунной реакций, вызывает окклюзию сосудов и протоков [12].

Использование гуморальных и клеточных показателей локального иммунитета в мониторинге состояния больных с ХТ в течение 12 месяцев наблюдения убедительно продемонстрировали преимущества комбинированного подхода при консервативном лечении заболевания. Промывание лакун НМ ручным и/или вакуумным способом с использованием антисептических и иммуномодулирующих растворов способствует эрадикации и элиминации бактерий, удалению казеозных масс, улучшению дренажной

Таблица 2

Динамика уровней продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом, получавших различную терапию, в течение 12 месяцев наблюдения

Группы сравнения	Время наблюдения (месяцы)	Уровень продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ обследованных пациентов (n (%))			p по отношению к исходным значениям
		Отсутствие продуктов нетоза	Низкий уровень продуктов нетоза	Средний и высокий уровень продуктов нетоза	
Группа 1	0	45	13 (32,5)	20 (50,0)	
	1	11 (27,5)*	11 (27,5)**	18 (45,0)***	*0,0683 **0,3275 ***0,0117
	6	9 (22,5)*	12 (30,0)**	19 (47,5)***	*0,0859 **0,3124 ***0,068
	12	9 (22,5)*	13 (32,5)**	18 (45,0)***	*0,0863 **0,9451 ***0,0277
Группа 2	0	8 (20,0)	11 (27,5)	21 (52,5)	–
	1	15 (37,5)*	8 (20,0)**	17 (42,5)***	* < 0,0001 **0,3015 *** < 0,0001
	6	13 (32,5)*	9 (22,5)**	18(45,0)***	*0,00785 **0,5293 ***0,0435
	12	16 (40,0)*	10 (25,0)**	14 (35,0)***	* < 0,0001 **0,8625 *** < 0,0001
Группа 3	0	7 (17,5)	12 (30,0)	21 (52,5)	–
	1	16 (40,0)*	10 (25,0)**	14 (34,5)***	* < 0,0001 **0,6172 *** < 0,0001
	6	11 (27,5)*	13 (32,5)**	16 (4,0)***	*0,0058 **0,8561 ***0,0003
	12	14 (35,0)	12 (30,0)	11 (27,5)***	* < 0,0001 **0,9637 *** < 0,0001

функции, уменьшению воспалительных явлений [13]. Объединение ирригационно-элиминационных мероприятий с физиотерапевтическими методами воздействия (лазеро- и НО-терапией) значительно повышает эффективность лечения ХТ. При этом более быстрые и стабильные результаты получены при использовании монооксида азота, которой не только обладает активными антибактериальными свойствами, но и является одним из регуляторов мукоцилиарного клиренса, принимая участие в формировании тканевого гомеостаза, улучшении процессов микроциркуляции и регенерации тканей [14, 15].

Заключение

Важная роль небных миндалин в поддержании иммунного гомеостаза, многообразии механизмов патогенеза ХТ, путей развития декомпенсации общих и местных иммунных реакций повышают значимость органосберегающего подхода и актуализируют поиск наиболее

эффективных способов терапии. При выборе алгоритма консервативного лечения преимущества на стороне комбинированного подхода, включающего комплекс ирригационно-элиминационных мероприятий с физиотерапевтическими методами воздействия, в частности, лазеро- и НО-терапией, эффективность которого может быть объективно подтверждена динамикой показателей гуморальных и клеточных факторов мукозальной системы респираторного тракта.

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 – ЕВИ, ВИА
Сбор и обработка материала – КАЮ

Статистическая обработка – КАЮ

Написание текста – КАЮ

Редактирование – ЕВИ, ВИА

Литература / References

1. Дворянчиков В.В., Миронов В.Г., Ким А.С., Синельникова А.Г., Банников С.А., Синельников Р.И., Бачурина О.И. Факторы прогрессирования хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2023;22(6):24–30. [Dvoryanchikov VV, Mironov VG, Kim AS, Sinelnikova AG, Bannikov SA, Sinelnikov RI, Bachurina O. Factors in the progression of chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(6):24–30 (In Russ.)]. doi: 10.18692/1810-4800-2023-6-24-30
2. Шишкунова Т.М. Современные методы диагностики и консервативного лечения хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2022;21(3):96–111. [Shishkunova TM. Modern methods of diagnosis and conservative treatment of chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(3):96–111 (In Russ.)]. doi: 10.18692/1810-4800-2022-3-96-111
3. Товмасын А.С., Голубева Л.И., Зотова П.К., Муратов Д.Л., Шведов Н.В., Головатюк А.А., Филина Е.В., Крюкова М.С., Рамазанов С.Р. Влияние тонзиллэктомии на качество жизни пациентов с хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(2):67–73. [Tovmasyan AS, Golubeva LI, Zotova PK, Muratov DL, Shvedov NV, Golovatyuk AA, Filina EV, Kryukova MS, Ramazanov SR. The effect of tonsillectomy on the quality of life of patients with chronic tonsillitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(2):67–73 (In Russ.)].
4. Schafer A, Worobetz N, Lukens J, Bourgeois T, Onwuka A, Elmaraghy C, Chiang T. Assessing the Relationship Between Infection Frequency and Risk of Post-Tonsillectomy Hemorrhage. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132(11):1424–1429. doi: 10.1177/00034894231159328
5. Chang HC, Lu HY, Guo YC, Lin CY, Chen SJ, Gau SY. Depression risk in chronic tonsillitis patients underwent tonsillectomy: a global federated health network analysis. *Int J Med Sci*. 2024;21(5):949–957. doi: 10.7150/ijms.93977
6. Наседкин А.Н. Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 208 с. [Nasedkin AN, Moskvina SV. Laser therapy in otorhinolaryngology. Moscow, Tver: Triada Publishing House ООО, 2011. 208 p. (In Russ.)].
7. Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Кассина Д.В., Василенко И.А. Особенности нетотической активности лейкоцитов у больных с хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология*. 2023;22(4):38–47. [Kurbanova AYu, Egorov VI, Kassina DV, Vasilenko IA. Features of non-totic activity of leukocytes in patients with chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(4):38–47 (In Russ.)]. doi: 10.18692/1810-4800-2023-4-38-47
8. Песчаный В.Г. Хронический тонзиллит: современные возможности диагностики и иммуотропной терапии. *Национальное здоровье*. 2022; 1:47–51. [Peschany VG. Chronic tonsillitis: modern diagnostic capabilities and immunotropic therapy. *National Health*. 2022; 1:47–51 (In Russ.)].
9. Dierick M, Vanrompay D, Devriendt B, Cox E. Lactoferrin, a versatile natural antimicrobial glycoprotein that modulates the host's innate immunity. *Biochem Cell Biol*. 2021;99(1):61–65. doi: 10.1139/bcb-2020-0080
10. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Коррекция мукозального иммунитета и противовирусная терапия часто рецидивирующих хронических тонзиллитов/фарингитов с локальной репликацией герпесвирусов. *Иммунология*. 2020;41(6):540–548. [Shchubelko R.V., Zuikova I.N., Shulzhenko A.E. Correction of mucosal immunity and antiviral therapy of frequently recurring chronic tonsillitis/pharyngitis with local replication of herpesviruses. *Immunologiya*. 2020;41(6):540–548 (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-540-548
11. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in Modulating Acute and Chronic Inflammation. *Blood* 2019;133(20):2178–85. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530
12. Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(2):194–211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7
13. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Панасов С.А. Консервативное лечение больных хроническим тонзиллитом с использованием современной ирригационной терапии. *Московская медицина*. 2019;6(34):59. [Kryukov AI, Tsarapkin GYu, Tovmasyan AS, Panasov SA. Conservative treatment of patients with chronic tonsillitis using modern irrigation therapy. *Moskovskaja Medicina*, 2019;6(34):59 (In Russ.)].
14. Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю. Локализация NO-синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(3):63–69. [Pavlush D.G., Matveeva N.Yu. Localization of NO synthase and small apoptotic molecules in the mucous membrane of the nasal cavity in polypous rhinosinusitis. *Pacific Medical Journal*. 2022;(3):63–69 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-63-69
15. Wu M, Lu Z, Wu K, Nam C, Zhang L, Guo J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *J Mater Chem B*. 2021;9(35):7063–7075. doi: 10.1039/d1tb00847a

УДК 616.155.392-07 + 616.72-002

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-97-100



Дебют острого лимфобластного лейкоза под маской ювенильного идиопатического артрита

В.А. Лапина^{1,2}, Э.Б. Белан^{1,3}, М.А. Чуева^{1,3}¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Детская клиническая больница №8, Волгоград, Россия³ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, Волгоград, Россия

Костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего пациента с острым лимфобластным лейкозом. В некоторых случаях артралгии и артрит являются первым и единственным проявлением заболевания. Это затрудняет диагностический поиск и ведет к запоздалой постановке правильного диагноза. Представлен клинический случай дебюта острого лейкоза у ребенка с поражением костно-суставной системы. Развитие суставного синдрома при остром лимфобластном лейкозе актуализирует внимательное изучение анамнеза, клинических и лабораторных данных пациентов с предполагаемым диагнозом ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: острый лейкоз, ювенильный идиопатический артрит, дифференциальная диагностика

Поступила в редакцию: 16.06.2024. Получена после доработки: 28.06.2024, 03.07.2024. Принята к публикации: 16.09.2024

Для цитирования: Лапина В.А., Белан Э.Б., Чуева М.А. Дебют острого лимфобластного лейкоза под маской ювенильного идиопатического артрита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-97-100

Для корреспонденции: Чуева Мария Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии, Волгоградского государственного медицинского университета (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1); ORCID: 0000-0002-5521-7915, тел.: +7 (927) 502-32-78; e-mail: chuevamaría2008@yandex.ru

Onset of acute lymphoblastic leukemia simulating juvenile idiopathic arthritis

V.A. Lapina^{1,2}, E.B. Belan^{1,3}, M.A. Chueva^{1,3}¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² Children's Clinical Hospital No. 8, Volgograd, Russia³ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2, Volgograd, Russia

The bone and joint syndrome is observed in one out of every three patients with acute lymphoblastic leukemia. In some cases, arthralgia and arthritis comprise the first and only manifestations of the disease. This complicates the diagnostic process and leads to a late diagnosis. The study presents a clinical case of the onset of acute leukemia in a child with bone and joint involvement. The development of joint syndrome in acute lymphoblastic leukemia highlights the necessity for careful examination of the medical history, clinical findings, and laboratory data in patients with a suspected diagnosis of juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: acute leukemia, juvenile idiopathic arthritis, differential diagnosis

Received 16 June 2024; Revised 28 June, 3 July 2024; Accepted 16 September 2024

For citation: Lapina V.A., Belan E.B., Chueva M.A. The debut of acute lymphoblastic leukemia under the guise of juvenile idiopathic arthritis. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-97-100

Corresponding author: Maria A. Chueva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University (1 pl. Pavshih Borcov, Volgograd, 400131, Russia); ORCID: 0000-0002-5521-7915; phone: +7 (927) 502-32-78; e-mail: chuevamaría2008@yandex.ru

Остеоартралгия, связанная с гемобластозом, зачастую неотличима от ревматических заболеваний по данным визуализации и лабораторных исследований [1, 2]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) в продромальной стадии может проявляться персистирующей артралгией длительностью более 1 месяца, повышением температуры тела, отсутствием выраженных изменений в общеклиническом анализе крови, но с высокими показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и острофазовых воспалительных белков. Это обстоятельство позволяет в первую очередь заподозрить

ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системными проявлениями [3, 4].

Длительность анамнеза заболевания ОЛЛ от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет до нескольких недель или месяцев [5]. У детей с ОЛЛ и артритом, с подозрением на ЮИА, может возникнуть значительная задержка в установлении диагноза ОЛЛ. Это связано с использованием препаратов группы кортикостероидов, которые облегчают симптомы, но влияют на клеточную типологию костного мозга,

снижая последующий ответ на химиотерапию [6–8]. У некоторых пациентов с гемобластомом и остеоартралгиями наблюдается частичный и преходящий ответ на антибактериальную терапию, что также ведет к ошибочному диагнозу [2].

В настоящей работе представлен клинический случай манифестации ОЛЛ под «маской» дебюта ЮИА.

Клинический случай

Пациентка О., 3 года 9 месяцев, проживающая в республике Калмыкия, 11.03.2023 г. поступила в педиатрическое отделение № 1 ГУЗ «Детская клиническая больница № 8» г. Волгограда с жалобами на боли в голеностопных суставах, припухлость в области пястно-фаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев левой кисти.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что в феврале 2023 г. на фоне полного здоровья девочка пожаловалась на боли и припухлость правого голеностопного сустава. Во время обращения к травматологу по месту жительства (г. Элиста) отмечались болезненность при пальпации правого голеностопного сустава, местная эритема, отек. Пациентка направлена в педиатрическое отделение № 2 БУ «Республиканский детский медицинский центр» г. Элисты, где проходило стационарное лечение с 11.02.2023 г. по 17.02.2023 г. с диагнозом: «Реактивная артропатия правого голеностопного сустава. Острый фарингит». Выполнялась компьютерная томография обеих голеней 11.02.2023 г.: патологических изменений не выявлено. Исключена хирургическая патология. Проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон), нестероидные противовоспалительные препараты, компрессы с димексидом на область правого голеностопного сустава. После проведенного лечения девочка с улучшением выписана под амбулаторное наблюдение. Через неделю после выписки из стационара появились жалобы на боли и припухлость левого голеностопного сустава, далее появилась припухлость фаланг пальцев левой кисти. Родители ребенка самостоятельно обратились за консультацией к ревматологу ГУЗ ДКБ № 8 г. Волгограда. Ребенок был госпитализирован по экстренным показаниям в педиатрическое отделение 11.03.2023 г. с подозрением на ЮИА.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-ой беременности, протекавшей без патологии, роды самостоятельные в 40 недель. По шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении – 3260 г, закричала сразу. После выписки из роддома проходила стационарное лечение с диагнозом «Желтуха новорожденных» в течение 10 дней. Грудное вскармливание до 1 года, прикорм с 6 месяцев. Нервно-психическое и физическое развитие соответствует возрастным нормам. Профилактические прививки – согласно национальному календарю прививок. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез по аутоиммунным и онкогематологическим заболеваниям не отягощен. На диспансерном учете не состоит.

Трансфузионный анамнез: гемотрансфузий не было. Операций и травм не было. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 1 год, ОРЗ за 2022 год 1 раз в месяц, последний эпизод в декабре 2022г. с повышением температуры тела до 39 °С в течение 5 дней, проводилась антибактериальная (цефиксим) и симптоматическая терапия.

При проведении объективного осмотра состояние средней тяжести за счет выраженного суставного синдрома. Рост ребенка 98 см, вес 13 кг. Физическое развитие соответствует возрасту. Температура 36,7 °С, частота дыхания – 20 в минуту, пульс – 92 в минуту. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Лимфатические узлы: шейные, подчелюстные 0,5 × 0,5 см, единичные, безболезненные, эластичные, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями. Конечности пропорциональны туловищу. Наблюдалась артритическая походка с прихрамыванием на правую ногу. Визуальных изменений коленных суставов не наблюдалось, движения сохранены в полном объеме. Отмечалась небольшая сглаженность левого голеностопного сустава с сохранением движений. Выявлена выраженная припухлость проксимальных фаланг: на левой кисти 2-й и 3-й палец, на правой – 2, 3, 4-й палец. Также отмечалась припухлость в области запястно-пястных суставов 1, 2, 3, 4 и 5-го пальцев правой руки с сохранением движений. Энтезопатий не выявлено. Живот мягкий, симметричный, принимает активное участие в дыхании, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Со стороны других органов – без патологии. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В педиатрическом отделении ГУЗ «ДКБ № 8» были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования:

Общий анализ крови от 13.03.2023 г.: патологии со стороны красной и белой крови не наблюдалось, маркеры воспаления отсутствовали (эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$ (N 3,8–5,8 $\times 10^{12}/л$), гемоглобин – 122 г/л (N 115–148 г/л), лейкоциты – $7,81 \times 10^9/л$ (N 4,5–13,5 $\times 10^{12}/л$), лимфоциты – 54,4% (N 19–37%), СОЭ 10 мм/ч (N 2–15 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) < 5 мкг/л (N < 5 мкг/л).

ЭКГ от 13.03.2023 г.: синусовый ритм, ЧСС 117 уд/мин, нормальная электрическая ось сердца.

ЭхоКГ от 16.03.2023 г.: ложная хорда в левом желудочке.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 13.03.2023 г.: органы брюшной полости без структурных изменений, дисметаболическая нефропатия, кальцинат/точечный фиброз? в правой почке.

УЗИ тазобедренных, коленных и голеностопных суставов от 13.03.2023 г.: патологических изменений не выявлено.

Рентгенография лучезапястных суставов, кистей рук от 15.03.2023 г.: без патологических изменений.

Рентгенография голеностопных суставов, стоп от 17.03.2023 г.: без патологических изменений.

Рентгенография голеностопных суставов от 17.03.2023 г.: без патологических изменений.

В соответствии с клиническими рекомендациями [3] был выставлен предварительный диагноз: «Реактивная артропатия (полиартрит). ФНС-1. Дебют ювенильного идиопатического артрита, полиартикулярный вариант? Дисметаболическая нефропатия». Проводилось лечение: ибупрофен 5 мл 2 раза в день после еды, зодак 5 кап. 2 раза в день, местно компрессы с димексидом 1:4, физиотерапевтическое лечение. Отмечалось уменьшение выраженности суставного синдрома на фоне проводимой терапии.

Однако с 18.03.2023 г. появилось ухудшение состояния: боли в левом голеностопном суставе и ограничение движений. С 19.03.2023 г. на 20.03.2023 г. поднялась температура тела до субфебрильных значений, появились боли и отечность левого коленного сустава, боли и сглаженность левого голеностопного сустава и невозможность наступить на левую ногу. При объективном осмотре левого коленного сустава отмечалась отечность, повышение местной температуры, ограничение движений, болезненность при пальпации. Также наблюдалась сглаженность левого голеностопного сустава, движения в нем были ограничены, болезненны. Отмечалась припухлость проксимальных фаланг практически всех пальцев обеих кистей рук.

По данным лабораторных исследований от 20.03.23 г., уровень СРБ повысился до 250 мкг/л, СОЭ – 33 мм/ч, эритроциты – $4,01 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 113 г/л, лейкоциты – $7,39 \times 10^9/л$, лимфоциты – 67%. Учитывая отрицательную динамику со стороны суставного синдрома, заподозрен дебют ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, лимфопролиферативное заболевание. К лечению был добавлен цефотаксим 350 мг 2 раза в день внутривенно капельно, отменен курс физиотерапии.

После проведения назначенной терапии отмечалась положительная динамика в отношении суставного синдрома: ребенок стал ходить, объем движений в левом коленном и левом голеностопном суставе увеличился, купирован суставной синдром в области пястных суставов левой кисти.

При проведении рентгенография обоих коленных суставов от 21.03.2023 г. выявлен равномерный умеренный околосуставной остеопороз, больше выраженный в правом коленном суставе, других патологических костных изменений коленных суставов рентгенологически не отмечено; суставные поверхности ровные; отмечалось частичное затенение физиологического просветления ромбовидного пространства правого и левого коленного сустава (выпот?). Заключение: рентгенологические признаки ювенильного ревматоидного артрита, I-я стадия.

По данным лабораторных исследований от 22.03.23 г. отмечалось снижение показателей СРБ до 150 мкг/л, однако по данным гемограммы появилась лейкопения $2,93 \times 10^9/л$, анемия – эритроциты $3,49 \times 10^{12}/л$,

гемоглобин – 100 г/л, лимфоцитоз до 75%, повышение СОЭ до 54 мм/ч.

Для исключения лимфопролиферативного заболевания выполнена костномозговая пункция 23.03.23 г.: предварительно был получен результат о наличии в пунктате бластных клеток.

С подозрением на острый лейкоз ребенок был переведен для дальнейшего лечения в детское онкологическое отделение ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», где было проведено лабораторное обследование.

Миелограмма от 27.03.2023 г. (лаборатория ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России): недифференцированные бласты 83%, пунктат со сниженной клеточностью, тотально инфильтрирован анаплазированными бластными клетками, имеющими морфологические черты лимфоидной линии дифференцировки, все ростки кроветворения редуцированы.

Иммунофенотипирование костного мозга от 27.03.2023 г. (лаборатория ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России): иммунофенотип бластной популяции CD10⁺ CD19⁺ CD22⁺ CD24⁺ CD38⁺ CD58⁺ cytCD79a⁺, соответствует острому лимфобластному лейкозу, В-II вариант.

На основании дообследования у пациентки верифицирован диагноз «Острый лимфобластный лейкоз».

Ребенку назначено лечение в соответствии действующими клиническими рекомендациями Национального общества детских гематологов и онкологов «Острый лимфобластный лейкоз у детей», 2020 г. [5].

Заключение

Несмотря на современные возможности лабораторных и инструментальных методов исследования, существуют серьезные трудности в проведении дифференциальной диагностики между ОЛЛ и ЮИА. В начале заболевания у детей с ОЛЛ могут наблюдаться артралгии или даже признаки ЮИА. При появлении артралгий и артрита и отсутствии эффекта от проводимой стандартной терапии необходимо помнить о необходимости исключения острого лейкоза, поскольку ранняя диагностика этого заболевания является одним из наиболее важных прогностических факторов. Исследование костного мозга является обязательным условием в диагностике ОЛЛ в случаях со скелетно-мышечными симптомами и отсутствием бластов в периферической крови. В связи со схожими клиническими проявлениями обоих заболеваний также необходимо воздержаться от преждевременного назначения кортикостероидов до того момента, пока диагноз острого лейкоза не будет полностью исключен, так как лечение стероидами временно уменьшает количество бластных клеток и тем самым маскирует симптомы. Настороженность врача и необходимость исключения заболеваний системы кроветворения у пациентов с предполагаемым диагнозом ЮИА будет способствовать своевременной и правильной диагностике

и, соответственно, увеличит шансы пациента на благоприятный исход.

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 – БЭБ, ЛВА

Сбор и обработка материала – ЛВА

Написание текста – БЭБ, ЛВА, ЧМА

Редактирование – БЭБ, ЧМА

Литература / References

1. Tafaghodi F, Aghighi Y, Rokni Yazdi H, Shakiba M, Adibi A. Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(11):1253–8. doi: 10.1007/s10067-009-1221-0
2. Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Ohshima J, Cho Y, Yamada M, Iguchi A, Kobayashi I, Ariga T. Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):108–13. doi: 10.1080/14397595.2017.1332474
3. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом у детей (Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация детских ревматологов). Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2021. [Clinical recommendations. Juvenile arthritis with systemic onset in children (Developer of the clinical recommendation: Association of Pediatric Rheumatologists) Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2021 (In Russ.)]. URL: https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/ddb/KP%20cЮИА_АДР.pdf (Accessed 05.06.2024).
4. Brix N, Rosthoj S, Glerup M, Hasle H, Herlin T. Identifying acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis in children. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237530. doi: 10.1371/journal.pone.0237530
5. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз (Разработчик клинической рекомендации: Национальное общество детских гематологов и онкологов). Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2020. [Clinical recommendations. Acute lymphoblastic leukemia (Developer of the clinical recommendation: National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/496_1 (Accessed 03.06.2024).
6. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*. 2010 Mar;89(3):249–54. doi: 10.1007/s00277-009-0826-3
7. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1665–9. doi: 10.1590/s1807-59322011001000001
8. Raetz EA, Loh ML, Devidas M, Maloney K, Mattano LA Jr, Larsen E, Carroll A, Heerema NA, Gastier-Foster JM, Wood B, Borowitz MJ, Winick N, Hunger SP, Carroll WL. Impact of corticosteroid pretreatment in pediatric patients with newly diagnosed B-lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2019;104(11):e517–e520. doi: 10.3324/haematol.2018.215616

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

