



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Том 11 № 2/2020
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 11 № 2 2020
(апрель–июнь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 11 № 2 2020
(april–june)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.
344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25. Тел.: (863) 263-05-56
Дата выхода в свет 30.06.2020 Зак. № 455. Тираж 100.
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2020

*Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена
любым способом без предварительного согласования с издателем.*

*Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов
на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство
и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия,
14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда;
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.*

*Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям,
регламентированным ВАК.*

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)
DSc. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С.
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПАТОГЕНЕЗЕ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА 6–18
- ▶ Стрельцов Е.А.
СИНДРОМ МЮНХГАУЗЕНА 19–22
- ▶ Айвазян Ш.Г., Элланский Ю.Г., Мирзоян Е.С., Ильяхин Р.Г., Комаревцев А.А.
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РОЛИ ВРАЧА
В РОССИЙСКОЙ И ИНОСТРАННОЙ ПРАКТИКЕ. 23–29

Оригинальные статьи

- ▶ Буйнова М.О., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Стрельникова Е.Г., Баранов В.Л.
РОЛЬ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ
ПО ПОВОДУ КОРТИКОСТЕРОМЫ..... 30–37
- ▶ Волкова Н.И., Набока Ю.Л., Ганенко Л.А., Оксенюк О.С.
ОСОБЕННОСТЬ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ
ОЖИРЕНИЯ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 38–45
- ▶ Кононенко А.А., Водяницкая С.Ю.
О ХАРАКТЕРИСТИКЕ «ВНУТРЕННИХ» И «ВНЕШНИХ» ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ
НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ 46–54
- ▶ Лебеденко А.А., Левчин А.М., Ершова И.Б., Глушко Ю.В.
ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С РАЗНОЙ
КОГНИТИВНОЙ УСПЕШНОСТЬЮ 55–61
- ▶ Лобэ А.О., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Сизякина Л.П., Харитонов М.В., Шлык С.В.
АДИПОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ВКЛАД ИЗМЕНЕНИЙ
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА 62–70
- ▶ Малюжинская Н.В., Степаненко К.В., Волчанский Е.И.
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДЕТЕЙ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА..... 71–80
- ▶ Николаенко М.В., Кижеватова Е.А., Дробот Н.В.
РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ ЭЭГ..... 81–93
- ▶ Полеева М.В., Чемисова О.С., Меньшикова Е.А., Сагакянц М.М., Курбатова Е.М.
ИЗУЧЕНИЕ БИОПЛЕНК ШТАММОВ V.CHOLERAЕ НА ПОВЕРХНОСТЯХ БИОТИЧЕСКИХ
И АБИОТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ С ПОМОЩЬЮ MALDI-TOF МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ..... 94–101
- ▶ Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В.
АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ
И УРОВНЕМ ВЫСОКО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ФРАКТАЛКИНА/СХЗСЛ1
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ 102–110
- ▶ Хайруллина Г.Р., Дружкова Е.Б., Фаткуллина Л.С., Фаткуллин Ф.И., Будак Ю.В.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ ПО ПОВОДУ РАННЕГО
ПОСЛЕРОДОВОГО МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН..... 111–116

Клинические случаи

- ▶ Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Сапронов Р.С..
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ ПОСЛЕ
ПЕРЕНОСЕННОГО РАННЕЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА..... 117–121

Обмен опытом

- ▶ Дерижанова И.С., Балышев О.О.
К ВОПРОСУ О ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ СТРОЕНИИ САРКОМЫ КАПОШИ 122–128
- ▶ Чмырёв И.В., Бутрин Я.Л.
КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖОГОВ ЛИЦА..... 129–133

Юбилей

- ▶ Чаплыгина Е.В., Маркевич А.В., Евтушенко А.В.
К ПАМЯТНОЙ ДАТЕ 70-ЛЕТИЯ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
КОНДРАШЕВА АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВИЧА 134–135

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rummyantseva Z.S.
THE ROLE OF CYTOKINES IN BONE REMODELING AND THE PATHOGENESIS OF POSTMENOPAUSAL
OSTEOPOROSIS6–18
- ▶ Strel'tsov E.A.
MUNCHAUSEN'S SYNDROME 19–22
- ▶ Ajvazyan S.G., Ellanskiy Y.G., Mirzoyan E.S., Ilyukhun R.G., Komarevtsev A.A.
FEATURES OF THE FORMATION OF THE PROFESSIONAL ROLE OF A DOCTOR IN RUSSIAN
AND FOREIGN PRACTICE. 23–29

Origins

- ▶ Buinova M.O., Vorokhobina N.V., Velikanova L.I., Strelnikova E.G., Baranov V.L.
THE ROLE OF HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN THE FUNCTIONAL STATE
OF THE ADRENAL GLANDS BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT FOR CORTICOSTEROMA 30–37
- ▶ Volkova N.I., Naboka Y.L., Ganenko L.A., Oksenuk O.S.
A FEATURE OF THE MICROBIOTA OF THE COLON IN PATIENTS WITH DIFFERENT
PHENOTYPES OF OBESITY (PILOT STUDY)..... 38–45
- ▶ Kononenko A.A., Vodyanitskaya S.Yu.
ABOUT THE CHARACTERISTICS OF "INTERNAL" AND "EXTERNAL" EPIDEMIOLOGICAL RISKS
IN THE TERRITORY ROSTOV REGION 46–54
- ▶ Lebedenko A.A., Levchin A.M., Ershova I.B., Glushko Ju.V.
THE DYNAMICS OF THE QUALITY OF LIFE OF PRIMARY SCHOOLCHILDREN WITH DIFFERENT
COGNITIVE SUCCESS 55–61
- ▶ Lobe A.O., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Shlyk S.V..
ADIPOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN STENTING OF
THE CORONARY ARTERIES: CONTRIBUTION OF CHANGES IN PSYCHOEMOTIONAL STATUS 62–70
- ▶ Malyuzhinskaya N.V., Stepanenko K.V., Volchansky E.I.
ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE MICROVASCULATURE IN CHILDREN
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 71–80
- ▶ Nikolaenko M.V., Kizhevatova E.A., Drobotya N.V.
EARLY DETECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH HYPERTENSION
AND EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS ACCORDING TO EEG DATA..... 81–93
- ▶ Poleeva M.V., Chemisova O.S., Menshikova E.A., Sagakyants M.M., Kurbatova E.M.
STUDY OF BIOFILMS BY V. CHOLERAЕ STRAINS ON THE SURFACES OF BIOTIC AND ABIOTIC
SUBSTRATES USING MASS SPECTROMETRY 94–101
- ▶ Polunina E.A., Kuzmichev K.Yu., Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V.
ANALYSIS OF THE LINKS BETWEEN ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION INDICATORS
AND THE LEVELS OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AND FRACTALKINE/CX3CL1
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME 102–110
- ▶ Khayrullina G.R., Druzhkova E.B., Fatkullina L.S., Fatkullin F.I., Budyak Y.V.
EFFICIENCY OF ORGAN-SAVING OPERATIONS CONDUCTED ABOUT EARLY POST-PARTUM
UTERINE BLEEDING AND THEIR INFLUENCE ON THE QUALITY OF WOMEN'S LIVES 111–116

Clinical cases

- ▶ Kantsurova M.R., Rymashevsky A.N., Sapronov R.S.
FEATURES OF THE STATE OF A WOMAN'S REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER PREVIOUSLY
UNDERGOING ORGAN-PRESERVING SURGICAL HEMOSTASIS 118–121

Experience exchange

- ▶ Derizhanova I.S., Balyshev O.O.
ON THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF KAPOSИ'S SARCOMA.DERIZHANOVA I.S.,
BALYSHEV O. O. ON THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF KAPOSИ'S SARCOMA..... 122–128
- ▶ Chmyrev I.V., Butrin Ya.L.
CONSERVATIVE TREATMENT OF FACIAL BURNS 129–133

Anniversary

- ▶ Chaplygina E.V., Markevich, A.V.
EVTUSHENKO TO THE MEMORABLE DATE OF THE 70TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH
OF PROFESSOR KONDRASHEV ALEXANDER VASILIEVICH..... 134–135

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 611.018.4:616.71]-097

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза

Г.А. Игнатенко¹, И.Г. Немсадзе¹, Е.Д. Минович¹, А.В. Чурилов¹,
Э.А. Майлян¹, И.С. Глазков², З.С. Румянцева³

¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, ДНР

²Симферопольский клинический родильный дом № 2, Симферополь, Россия

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Около 20 лет назад была обозначена новая область научных знаний – остеоиммунология, – которая изучает закономерности взаимодействия иммунной и костной систем в норме и патологии. Достижения остеоиммунологии кардинально изменили представления о патогенезе заболеваний скелета человека, в том числе остеопороза. В настоящем обзоре литературы представлена ключевая роль цитокинов в процессах ремоделирования костной ткани в физиологических и патологических условиях. Подробно освещены вопросы взаимодействия посредством цитокинов остеобластов и остеокластов в процессе ремоделирования костной ткани. Охарактеризовано решающее значение увеличенной продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками в развитии постменопаузального остеопороза. При подготовке статьи осуществлялся системный поиск литературы по базам данных Pubmed, Scopus, Web of Science, MedLine, eLIBRARY.RU и др.

Ключевые слова: остеоиммунология, цитокины, остеобласты, остеокласты, остеопороз, обзор.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

Контактное лицо: Эдуард Апетнакович Майлян, mea095@yandex.ru.

The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis

G.A. Ignatenko¹, I.G. Nemsadze¹, E.D. Mirovich¹, A.V. Churilov¹,
E.A. Maylyan¹, I.S. Glazkov², Z.S. Rumyantceva³

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

²Simferopol Clinical Maternity Hospital № 2, Simferopol, Russia

³S.I. Georgievsky Medical Academy named after, Simferopol, Russia

About 20 years ago osteoimmunology was identified as new field of scientific knowledge. It studies patterns of immune and bone system interactions in normal and pathological conditions. The osteoimmunology achievements have fundamentally changed our ideas about the pathogenesis of human skeleton diseases, including osteoporosis. This review presents cytokines key role in physiological and pathological bone remodeling. The issues of interaction between cytokines, osteoblasts and osteoclasts are described in detail. The crucial role of proinflammatory cytokines increased production by immunocompetent cells in the postmenopausal osteoporosis development has been characterized. Pubmed, Scopus, Web of Science, MedLine, eLIBRARY.RU databases were used for systematic literature search.

Key words: osteoimmunology, cytokines, osteoblasts, osteoclasts, osteoporosis, review.

For citation: Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rumyantceva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):6-18. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

Corresponding author: Edward A. Maylyan, mea095@yandex.ru.

Введение

В начале 70-х гг. прошлого столетия появились первые доказательства наличия тесной связи между иммунной системой и костной тканью. J.E. Horton и соавт. [1] продемонстрировали в своих новаторских исследованиях способность иммунокомпетентных клеток выделять факторы, которые стимулируют функцию остеокластов и приводят к усилению резорбции кости. В 1990-х гг. была установлена ключевая роль в регуляции остеокластов и в ремоделировании костной ткани цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG [2]. В 2000 г. американские ученые J.R. Arron и Y. Choi [3] предложили термин «Остеоиммунология». И этим термином была обозначена новая область научных знаний, которая изучает закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии.

Бурное развитие и существенные успехи остеоиммунологии позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной системы и существенно пересмотреть представления о механизмах развития различных заболеваний скелета, в том числе остеопороза. В последние годы, благодаря доказательствам ключевой роли иммунных механизмов, остеопороз стали называть хроническим иммуноопосредованным заболеванием [4,5]. А в 2018 г., учитывая важнейший вклад иммунной системы в патогенез остеопороза, R.K. Srivastava и соавт. [6] научно обоснованно ввели термин «Иммунопороз».

В настоящее время уже не вызывает сомнений то, что участие иммунных механизмов в патогенезе костной патологии не менее актуально, чем при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, аллергии. Более того, остеоиммунология бурно развивается, с каждым годом демонстрируя новые сведения о патогенезе заболеваний скелета и открывая новые перспективы для профилак-

ки и лечения такой широко распространенной патологии человека как остеопороз. С целью отражения уже достигнутых успехов в области остеоиммунологии и исследования роли цитокинов в патогенезе остеопороза, для обоснования необходимости дальнейшего научного поиска в этом направлении, в том числе разработки прикладных решений, и подготовлен данный обзор литературы.

Цитокины в регуляции дифференцировки остеобластов

Остеобласты (ОБ) происходят из мезенхимальных стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые клетки расположены в костном мозге и способны созревать в различные типы клеточных элементов, в частности в хондроциты, адипоциты и ОБ [7]. Дифференцировка их именно в ОБ обусловлена высокоспецифичным сочетанием комплекса факторов, основные из которых представлены на рис. 1.

Точный перечень факторов, участвующих в созревании ОБ, окончательно не определен [8,9]. Не до конца изучена и биологическая роль каждого из них. Однако уже сейчас ясно, что в дифференцировку ОБ большой вклад вносят иммунные факторы. Так, показано, что $\gamma\delta$ лимфоциты ускоряют пролиферацию и дифференцировку ОБ путем усиления секреции интерлейкина (IL)-17A [10]. Макрофаги подавляют активность линии остеобластных клеток путем продукции фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и макрофагального воспалительного белка 1- α (CCL-3), которые являются мощными ингибиторами дифференцировки вышеуказанных клеток [11]. Угнетается процесс образования ОБ цитокином IL-3, а также повышенными уровнями глюкокортикоидных гормонов [12].

Положительное влияние на развитие ОБ оказывают такие цитокины как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), костные морфогенетические белки суперсе-

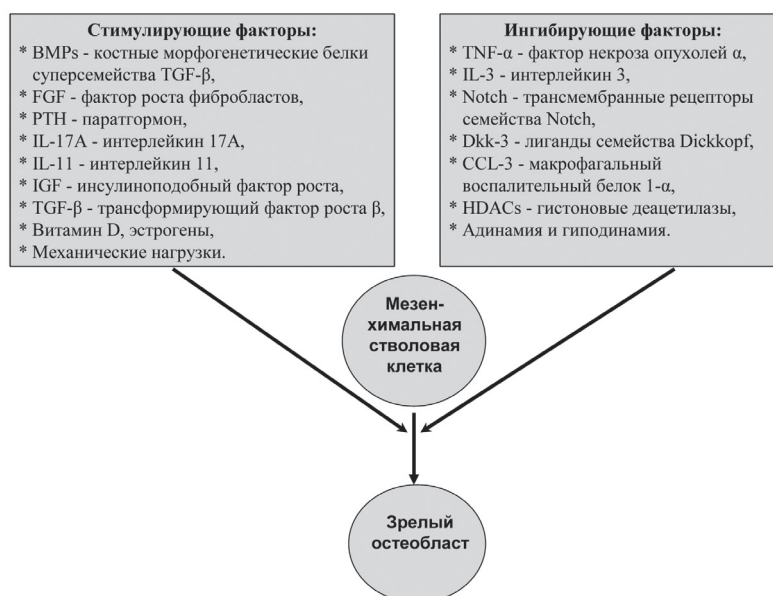


Рисунок 1. Основные факторы в регуляции дифференцировки остеобластов.

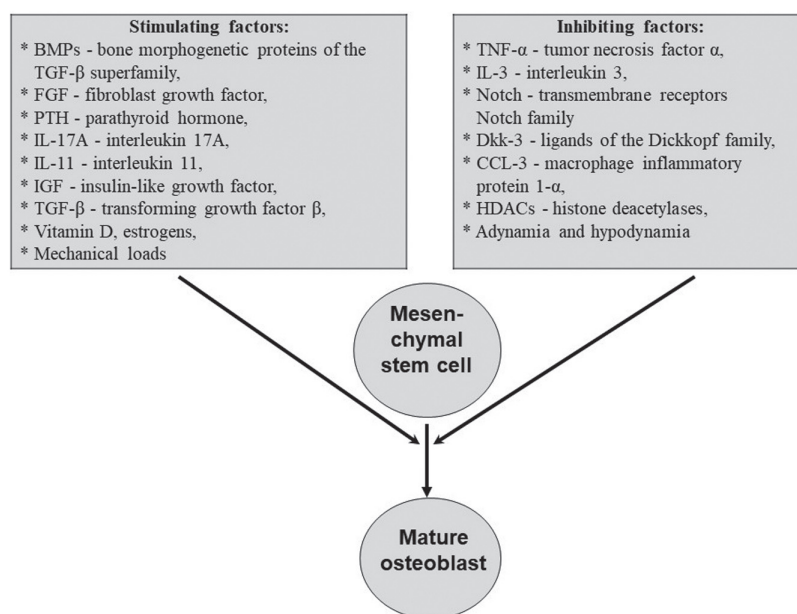


Figure 1. The main factors in osteoblast differentiation regulation.

мейства TGF- β (BMPs), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), IL-11. Недавно выполненными исследованиями было показано участие в процессе дифференцировки ОБ противовоспалительного цитокина IL-10 [13]. IL-10 был идентифицирован как важный цитокин, который усиливает остеобластогенез.

Витамин D и эстрогены также являются важными факторами, оказывающими стимулирующее действие на ОБ и образование кости в целом [14,15]. При этом следует учитывать, что дефицит витамина D и женских половых гормонов сопровождается ослаблением не только прямых их эффектов на костные клетки. Более важным в патогенезе остеопороза считается то, что снижение концентраций вышеуказанных гуморальных факторов обуславливает изменения в иммунной системе. Эти изменения характеризуются повышенной секрецией ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-17 и др.), которые в конечном итоге и приводят к усилению резорбции костной ткани [16].

Цитокины в регуляции ремоделирования костной ткани в физиологических условиях

Процесс ремоделирования кости в физиологических условиях требует постоянного и активного взаимодействия трех основных типов клеток — остеоцитов, ОБ и остеокластов (ОК). Этими клетками обеспечивается эффективная регуляция остеобластогенеза, остеокластогенеза и ангиогенеза, вследствие чего костная ткань, постоянно обновляясь, сохраняет свою структуру и свойства [17,18]. Установлено, что взаимодействие между ОБ и ОК может осуществляться посредством прямого контакта или через внеклеточные везикулы [19]. При этом передача информации между клетками происходит путем обмена молекулами низкой молекулярной массы, в том числе цитокинами [2].

Следует отметить, что молекулярные механизмы точной коммуникации между ОБ и ОК являются одними из наиболее важных в биологии костных клеток и ремоделировании кости в физиологических условиях. Причем, взаимосвязь между вышеуказанными клетками осуществляется на различных стадиях их дифференцировки. При этом центральное внимание уделяется ОБ, которым отводится ключевая роль в обеспечении созревания ОК, контроле их активности и регуляции ремоделирования кости в целом. В последние годы появляется все больше доказательств и сильных обратных связей, посредством которых ОК влияют на созревание и активность ОБ [20,21].

И именно от перекрестных связей между остеобластами и остеокластами зависит гомеостаз кости и процессы ее ремоделирования в физиологических условиях. А взаимодействие и кооперация ОБ и ОК, обеспечение их функционального баланса обуславливается многими факторами, гормонами и сигнальными путями.

Регуляция остеобластами функции ОК осуществляется благодаря их способности секретировать ряд гуморальных факторов [2,17], основными из которых являются следующие:

- макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF, цитокин) — стимулирует остеокластогенез;
- лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL, цитокин суперсемейства TNF) — стимулирует остеокластогенез;
- остеопротегерин (OPG, цитокин суперсемейства TNF) — ингибирует остеокластогенез;
- моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, цитокин) — стимулирует остеокластогенез;
- семафорин 3A (SEMA3A) — ингибирует остеокластогенез;
- лизофосфатидная кислота (LPA) — стимулирует остеокластогенез;

- лиганд к рецептору апоптоза Fas (FasL, цитокин суперсемейства TNF) — вызывает апоптоз остеокластов.

Остеоциты являются источником склеростина (SOST), который обладает выраженным ингибирующим действием на дифференцировку ОБ благодаря свойству блокировать WNT-сигнальный путь [22]. Необходимо отметить, что и ОК в определенных условиях также способны синтезировать SOST и тем самым уменьшать костеобразующий потенциал ОБ [23].

Кроме того, ОК продуцируют такие мощные ингибиторы остеобластогенеза, как белок Atp6v0d2 и семафорин 4D (Sema4D). Синтезируемые же остеокластами C3a и C5a компоненты комплемента, наоборот, стимулирует дифференцировку ОБ [20, 24]. Результаты нескольких последних исследований подчеркивают остеонабологический потенциал и сфингозин-1-фосфата (S1P). S1P идентифицируется как ключевой мессенджер (система обмена мгновенными сообщениями), связанный с ОК и локально повышающий костеобразующую способность ОБ [25]. Молекулы SLIT3 (Slit guidance ligand 3 — щелевой направляющий лиганд 3), которые продуцируются остеокластами, усиливают миграцию и пролиферацию ОБ путем активации β -катенина и в то же время подавляют остеокластогенез аутокринным путем [26].

Кроме того, ОК секретируют костный морфогенетический белок BMP6, CTHRC1 (collagen triple helix repeat containing 1), EFN2 (ephrin-B2 protein), WNT10B (белок WNT-сигнального пути), CT-1 (кардиотропин-1, цитокин), которые участвуют в регуляции ОБ и остеоцитов и тем самым влияют на остеогенез [27].

Каждый из вышеуказанных гуморальных факторов играет важную роль во взаимодействиях ОБ и ОК. Однако ключевое значение в регуляции ремоделирования костной ткани и в остеокластогенезе отводят двум цитокинам

[28]. Обязательным условием для образования зрелых ОК является воздействие на их предшественников M-CSF и RANKL (рис. 2).

Образование комплекса M-CSF с рецептором C-fms на предшественниках ОК является необходимым условием для ранней стадии дифференциации вышеуказанных клеток. M-CSF стимулирует экспрессию в ОК молекул RANK (активатор рецептора ядерного фактора κ B) и повышает пролиферативную активность ОК. Кроме того, M-CSF увеличивает жизнеспособность ОК благодаря способности ингибировать их апоптоз.

Молекулы RANKL относятся к цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, которая выполняет ключевую роль в активации NF- κ B-сигнального пути и регуляции остеокластогенеза [30]. А нарушения в этой системе являются ведущими в патогенезе постменопаузального ОП [31].

RANKL связывается с рецептором RANK на предшественниках или зрелых ОК [9,18,31–34]. Воздействие образующегося при этом комплекса RANKL-RANK на клетки осуществляется через ряд факторов транскрипции с участием TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей, TNF receptor-associated factor 6), NF- κ B, c-Fos, фосфолипазы $C\gamma$ (PLC γ), транскрипционного фактора NFATc1 (ядерный фактор активированных T-клеток c1). В итоге образование комплекса RANKL-RANK приводит к повышенной экспрессии генов TRAP (тарtrat-устойчивая кислая фосфатаза), катепсина K, интегрина β 3, остеокласт-ассоциированного рецептора (OSCAR) и других генов, необходимых для образования активных ОК и обеспечения их функции.

Важным третьим компонентом системы RANKL/RANK/OPG является остеопротегерин (OPG), который также относится к цитокинам суперсемейства TNF. OPG обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани и активации ОК, являясь раствори-

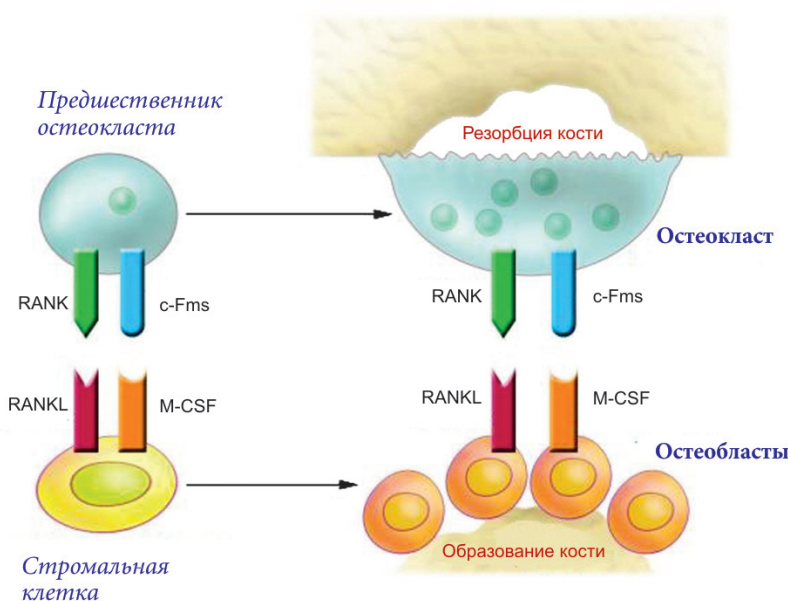


Рисунок 2. Центральная роль лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) в дифференцировке и регуляции активности остеокластов в физиологических условиях (адаптировано по M.N. Weitzmann, 2006 [29]).

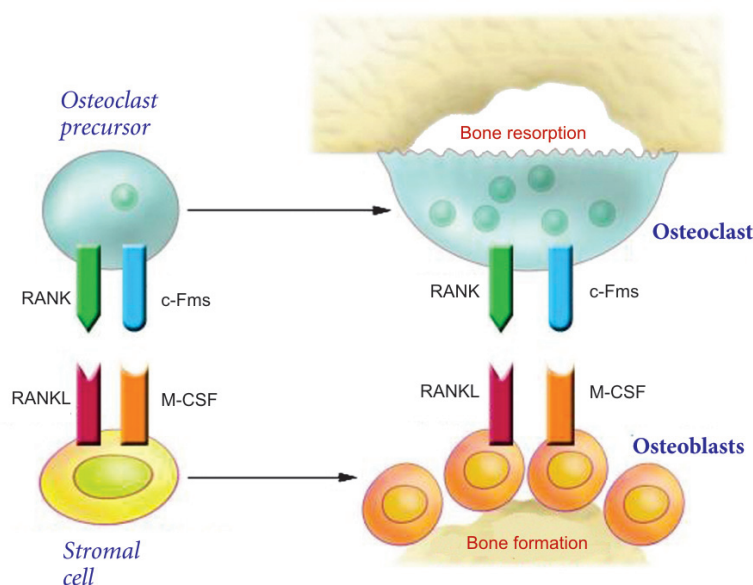


Figure 2. The central role of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) and macrophage colony stimulating factor (M-CSF) in differentiation and regulation of osteoclast activity under physiological conditions (adapted from M.N. Weitzmann, 2006 [29]).

Примечание: RANK — активатор рецептора ядерного фактора κ B; C-fms — специфический рецептор для M-CSF.
Note: RANK — receptor activator of nuclear factor κ B; C-fms — specific receptor for M-CSF.

мым «рецептором-ловушкой» для RANKL [31,35]. В итоге степень активации ОК определяется количественным соотношением продукции молекул RANKL и OPG. В отсутствие патологии соотношение OPG/RANKL находится в определенном равновесии. При остеопорозе соотношение нарушается в сторону превалирования уровней RANKL. Многочисленные эксперименты на животных демонстрируют, что сверхэкспрессия OPG приводит к увеличению плотности костной ткани — остеопетрозу, — а сниженная продукция вышеуказанных молекул — к остеопорозу. Необходимо отметить, что экспрессия OPG в ОБ регулируется рядом гормонов, цитокинов и факторов роста, среди которых важное значение имеют эстрогены, витамин D и TNF.

Как было ранее указано, в физиологических условиях источником важных для остеокластогенеза цитокинов M-CSF, RANKL и OPG являются главным образом зрелые ОБ и остециты, в меньшей степени — предшественники ОБ, мезенхимальные стромальные клетки. В связи с этим в норме именно эти клетки играют решающую роль в регуляции дифференцировки предшественников ОК и в обеспечении контроля активности уже зрелых ОК. Поэтому в значительной степени регуляция ремоделирования костной ткани в физиологических условиях ограничивается системой «Остеоцит-ОБ-ОК». Цитокиновой же системе RANKL-RANK-OPG отводят при этом ключевое значение во взаимодействиях ОБ и ОК, а также в остеокластогенезе.

Цитокины и нарушение костного ремоделирования при остеопорозе

Система RANKL/RANK/OPG играет важную роль не только в остеокластогенезе, но и в развитии и функционировании иммунных органов человека, в том числе

лимфатических узлов, тимуса, костного мозга, селезенки, а также в регуляции иммунного ответа [31, 36, 37]. А экспрессия RANKL свойственна не только ОБ. Выраженная продукция цитокина RANKL отмечена и иммунокомпетентными клетками — активированными Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и др. У В-клеток обнаружено свойство секретировать и OPG. На В-лимфоциты приходится 64 % от общего производства OPG в костном мозге [38].

При этом необходимо учитывать, что в физиологических условиях роль иммунокомпетентных клеток в активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости не существенна [39]. Однако при патологических состояниях, обусловленных рядом аутоиммунных и воспалительных заболеваний, эндокринными нарушениями, в том числе дефицитом эстрогенов в постменопаузе и т.д., и сопровождающихся активацией иммунной реактивности, происходит выраженное увеличение продукции различными типами иммунокомпетентных клеток молекул RANKL (рис. 3). Вследствие этого потенцируется остеокластогенез, повышается активность ОК и усиливается резорбция кости.

Кроме того, активация иммунных клеток, которая может быть обусловлена у женщин в постменопаузе недостаточностью эстрогенов, приводит к увеличению продукции не только RANKL, но и других провоспалительных цитокинов [37,40,41]. И это представляется даже более важным в патогенезе постменопаузального остеопороза. Именно таким провоспалительным цитокинам как IL-1, IL-6, IL-7, IL-17, TNF отводят роль основных медиаторов ускоренной потери костной массы у женщин в постменопаузе. Результаты многочисленных научных работ, проведенных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, в

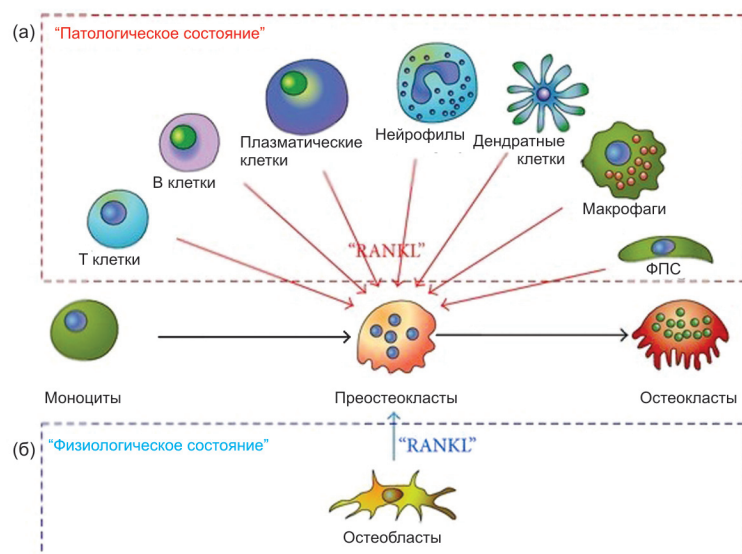


Рисунок 3. Продукция лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) в норме и патологии (адаптировано по S.M. Jung и соавт., 2014 [39]).

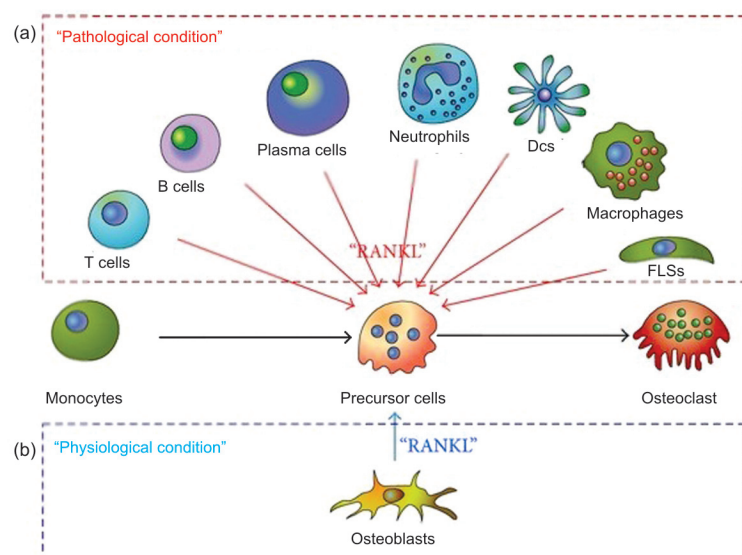


Figure 3. Expression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) in normal and pathological conditions (adapted from S.M. Jung et al., 2014 [39]).

Примечание: ФПС — фибробластоподобные синовиоциты.

Note: ФПС — fibroblast-like synoviocytes (FPS).

том числе на моделях животных, доказали, что IL-1, IL-6, IL-7, IL-17, TNF, M-CSF и ряд других цитокинов иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и др.) способны усиливать остеокластогенез и потенцировать резорбцию костной ткани [42]. Основные цитокины, участвующие в ремоделировании кости, и их эффекты [4,6,9,31,32,39,42,43] представлены ниже:

- **IL-1.** Прорезорбтивный эффект стимулирует созревание остеокластов RANKL-независимым пу-

тем посредством стимуляции экспрессии TRAF6, NF- κ B-сигнального пути; в синергизме с RANKL усиливает дифференцировку ОК; увеличивает секрецию RANKL стромальными клетками и ОБ; опосредует вызванный TNF- α остеокластогенез; увеличивает экспрессию прорезорбтивного простагландина E2; является важным медиатором постменопаузального остеопороза.

- **IL-4.** Антирезорбтивный эффект ингибирует RANKL-зависимый и TNF- α -зависимый остеокла-

- стогенез; ингибирует эффект IL-1 и экспрессию c-Fos и NFATc1; снижает экспрессию RANKL; стимулирует образование OPG. *Прорезорбтивный эффект* индуцирует экспрессию TNF-α макрофагами посредством IL-6; увеличивает синтез ИЛ-1.
- **IL-6.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует выработку RANKL стромальными клетками; индуцирует RANKL-зависимый остеокластогенез; обладает синергизмом при совместном действии с IL-1, TNF-α и простагландинами в остеокластогенезе; ингибирует дифференцировку ОБ; индуцирует генерализованное воспаление; является важным медиатором постменопаузального остеопороза. *Антирезорбтивный эффект* подавляет дифференцировку ранних клеток-предшественников ОК и уменьшает образование ОК; подавляет канал сигнализации RANK; индуцирует образование OPG.
 - **IL-7.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; активирует Т и В-клетки; усиливает продукцию RANKL и других остеокластогенных цитокинов Т-клетками; обладает синергизмом при совместном действии с IL-1, TNF-α и IFN-γ в остеокластогенезе. *Антирезорбтивный эффект* угнетает остеокластогенез прямым действием на ОК.
 - **IL-8.** *Прорезорбтивный эффект* увеличивает продукцию RANKL. *Антирезорбтивный эффект* увеличивает образование оксида азота.
 - **IL-10.** *Антирезорбтивный эффект* стимулирует созревание ОБ, увеличивает образование оксида азота; усиливает выработку OPG; ингибирует экспрессию RANKL; ингибирует NF-κB-сигнальный путь; стимулирует противовоспалительную дифференцировку клеток Th1; ингибирует выработку провоспалительных и проosteокластогенных цитокинов. *Прорезорбтивный эффект* в синергизме с IL-4 увеличивает экспрессию TNF-α.
 - **IL-11.** *Прорезорбтивный эффект* увеличивает соотношение RANKL/OPG. *Антирезорбтивный эффект:* действует как антагонист IL-6.
 - **IL-12.** *Прорезорбтивный эффект* индуцирует выработку ИЛ-1 и цитокинов клетками Th1. *Антирезорбтивный эффект* подавляет индуцированный Т-клетками остеокластогенез; обладает прямым ингибирующим действием на ОК; обладает синергизмом при совместном действии с IFN-γ и IL-18.
 - **IL-13.** *Прорезорбтивный эффект* ингибирует активность ОБ и минерализацию кости. *Антирезорбтивный эффект:* подавляет активность ОК.
 - **IL-15.** *Прорезорбтивный эффект* усиливает дифференцировку ОК; обладает синергизмом при совместном действии с TNF-α.
 - **IL-17.** *Прорезорбтивный эффект* повышает продукцию RANKL остеобластами, синовиальными клетками и фибробластами; повышает чувствительность ОК к RANKL; усиливает синтез матричных металлопротеиназ — MMP; индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1, IL-6, IL8 и др.; усиливает остеокластогенез через стимуляцию продукции простагландина E2 остеобластами; обладает синергизмом при совместном действии с TNF-α, IL-1 и простагландинами в остеокластогенезе; является важным медиатором постменопаузального остеопороза. *Антирезорбтивный эффект* подавляет образование ОК при высоких концентрациях; ингибирует остеокластогенез путем индукции GM-CSF.
 - **IL-18.** *Антирезорбтивный эффект* повышает продукцию OPG стромальными клетками, GM-CSF и IFN-γ Т клетками; ингибирует RANKL/RANK-сигнализацию.
 - **IL-23.** *Прорезорбтивный эффект* увеличивает пул предшественников ОК; увеличивает популяцию клеток Th17; стимулирует продукцию IL-17 и RANKL; активирует ОК при воспалительных процессах. *Антирезорбтивный эффект* ингибирует созревание предшественников ОК и активность зрелых ОК в физиологических условиях; обладает синергизмом при совместном действии с IL-18 в ингибировании остеокластогенеза.
 - **IL-27.** *Антирезорбтивный эффект* блокирует NF-κB-сигнальный путь — RANK-зависимый остеокластогенез; ингибирует образование ОК.
 - **IL-31.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-8, хемокинов и матричных металлопротеиназ (MMP).
 - **IL-32.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов; индуцирует дифференцировку предшественников ОК. *Антирезорбтивный эффект* ингибирует созревание ОК.
 - **IL-33.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует экспрессию TNF-α; обладает синергизмом при совместном действии с IL-6 в усилении резорбции кости. *Антирезорбтивный эффект* обладает синергизмом при совместном действии с IL-4 в ингибировании активности предшественников остеокластов и остеокластов.
 - **TNF-α.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует продукцию RANKL, M-CSF и c-Fms на остеокластах; независимо от RANKL или в синергизме с RANKL усиливает дифференцировку ОК; активирует в ОК транскрипционные факторы TRAF2, NF-κB; ингибирует апоптоз ОК; ингибирует созревание предшественников ОБ и активность ОБ; индуцирует апоптоз ОБ; ингибирует Wnt-сигнальный путь; подавляет активность генов щелочной фосфатазы, рецептора витамина D, рецептора паратормона, участвующих в формировании костей; является важным медиатором постменопаузального остеопороза.
 - **TGF-β.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует RANKL-зависимый остеокластогенез. *Антирезорбтивный эффект* подавляет процесс активации Т-клеток; подавляет эффекты провоспалительных цитокинов; стимулирует апоптоз ОК; стимулирует дифференцировку и миграцию предшественников ОБ; потенцирует продукцию остеобластами OPG.
 - **INF-γ.** *Прорезорбтивный эффект* стимулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса на антиген-представляю-

щих клетках; усиливает презентацию антигена и активирует Т-клетки; повышает продукцию остеокластогенных цитокинов. *Антирезорбтивный эффект* снижает продукцию катепсина К остеокластами; подавляет остеокластогенез, опосредованный паратиреоидным гормоном и IL-1; действует как антагонист TNF- α .

- **M-CSF.** *Прорезорбтивный эффект* регулирует экспрессию RANK предшественниками ОК; стимулирует дифференцировку клеток моноцитарно-макрофагальной линии; увеличивает пул предшественников ОК; в синергизме с RANKL участвует в образовании зрелых ОК.

Важно отметить, что вышеуказанные провоспалительные цитокины в силу своих биологических свойств как напрямую могут оказывать стимулирующее воздействие на остеокластогенез, в том числе RANKL-независимым путем [44], так и опосредованно — путем индукции синтеза друг друга, а также потенцируя экспрессию RANKL. Причем, наиболее мощные резорбтивные эффекты характерны для TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-17. В связи с этим указанные цитокины получили название проостеокластогенных и были отнесены к наиболее значимым медиаторам постменопаузального остеопороза.

Следует указать, что среди клеток иммунной системы ключевую роль в нарушениях регуляции ремоделирования кости отводят Т-лимфоцитам [4,6]. Снижение продукции эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде сопровождается активацией вышеуказанных клеток и ростом секреции ими как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (рис. 4). Конечный эффект Т лимфоцитов на костную ткань зависит от количественных и функциональных соотношений различных их популяций, фенотипов (CD4⁺ или CD8⁺, Th1, Th2, Treg или Th17 и т.д.) и, конечно же, от интенсивности продукции ими тех или иных цитокинов.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных в последние годы исследований существенно расширили представления о роли цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе остеопороза. На данный момент на клеточном и молекулярном уровнях доказана ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани, в том числе при постменопаузальном остеопорозе. Накопленные за последние годы

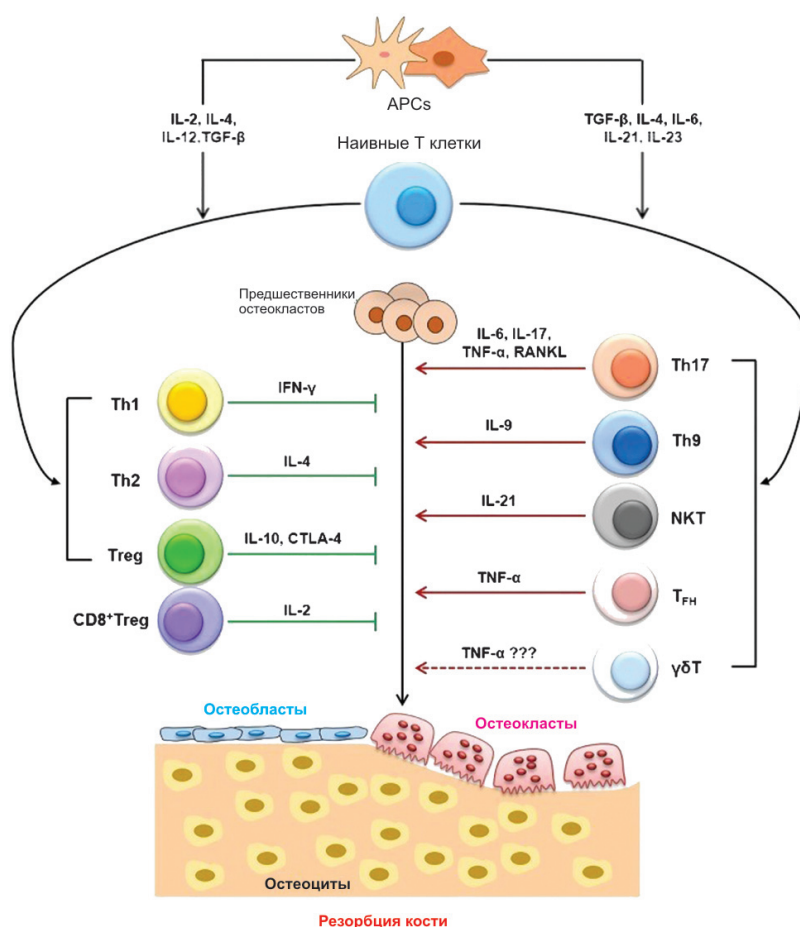


Рисунок 4. Роль Т лимфоцитов и их цитокинов в регуляции остеокластогенеза (адаптировано по R.K. Srivastava и соавт., 2018 [6]).

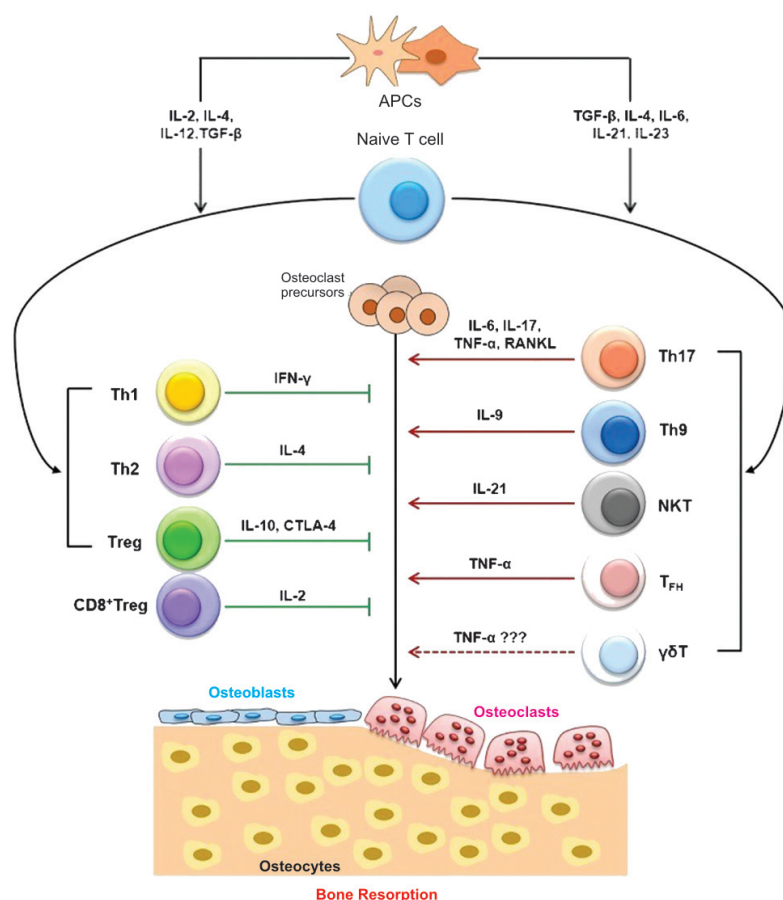


Figure 4. The role of T lymphocytes and their cytokines in osteoclastogenesis regulation (adapted from R.K. Srivastava et al., 2018 [6]).

Примечание: APCs — антиген-представляющие клетки; IL — интерлейкин; TGF-β — трансформирующий ростовой фактор бета; Th1, Th2, Th9, Th17 — Т хелперы 1, 2, 9 и 17 типов; Treg — Т лимфоциты регуляторные; CD8+Treg — регуляторные Т цитотоксические лимфоциты; NKT — натуральные киллерные Т клетки; Tfh — фолликулярные Т хелперы; γδT — γδT лимфоциты; IFN-γ — интерферон гамма; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа; RANKL — лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB; CTLA-4 — ассоциированный с цитотоксическими Т лимфоцитами протеин 4.

Note: APCs — antigen-presenting cells; IL — interleukin; TGF-β — transforming growth factor beta; Th1, Th2, Th9, Th17 — T helpers of types 1, 2, 9 and 17; Treg — T lymphocytes regulatory; CD8+ Treg — regulatory T cytotoxic lymphocytes; NKT — natural killer T cells; Tfh — follicular T helpers; γδT — γδT lymphocytes; IFN-γ — interferon gamma; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; RANKL — receptor activator of nuclear factor κB ligand; CTLA-4 — protein 4 associated with cytotoxic T lymphocytes.

данные о роли иммунных механизмов в патогенезе заболеваний костной системы имеют важную научную ценность и частично применяются в практической медицине. Уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки и для дальнейшего более широкого использования результатов научных изысканий при разработке новых подходов в профилактике и терапии постменопаузального остеопороза, в том числе исходя из того, что остеопороз у женщин в постменопаузе является хроническим воспалительным заболеванием, а центральное значение в его патогенезе имеет степень активации иммунокомпетентных клеток и уровень экспрессии ими провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При этом в качестве фармакологических мишеней в будущих терапевтических стратегиях по предотвращению потери костной массы и переломов могут быть как сами клеточ-

ные источники вышеуказанных медиаторов, так и непосредственно те или иные цитокины. Однако далеко не все аспекты остеоиммунологии изучены достаточно полно. В ряде случаев полученные результаты являются неоднозначными, спорными или не до конца решенными. Поэтому требуются дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов регуляции костного ремоделирования иммунными факторами в норме и патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Horton J.E., Raisz L.G., Simmons H.A., Oppenheim J.J., Mergenhagen S.E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes // *Science*. – 1972. – V.177. – P.793-795. <https://doi.org/10.1126/science.177.4051.793>
- Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions // *Connect Tissue Res.* – 2018. – V.59, №2. – P.99-107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
- Arron J.R., Choi Y. Bone versus immune system // *Nature*. – 2000. – V.408. – P.535-536. <https://doi.org/10.1038/35046196>
- Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond // *Curr. Med. Chem.* – 2016. – V.23, №33. – P.3754-3774. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160907162546>
- Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss // *Curr Pharm Des.* – 2017. – V.23, №41. – P. 6272-6278. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170511124459>
- Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells // *Front Immunol.* – 2018. – V.9. – P.657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00657>
- Hu L., Yin C., Zhao F., Ali A., Ma J., Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment // *Int J Mol Sci.* – 2018. – V.19, №2. – P.360. <https://doi.org/10.3390/ijms19020360>
- Chen Q., Shou P., Zheng C., Jiang M., Cao G. et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? // *Cell Death Differ.* – 2016. – V.23, №7. – P.1128-1139. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.168>
- Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System // *Front Immunol.* – 2020. – V.11. – P.58. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00058>
- Ono T., Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing // *Curr Osteoporos Rep.* – 2017. – V.15, №4. – P.367-375. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0381-0>
- Gong L., Zhao Y., Zhang Y., Ruan Z. The macrophage polarization regulates MSC osteoblast differentiation *in vitro* // *Ann Clin Lab Sci.* – 2016. – V.46, №1. – P.65-71. PMID: 26927345
- Han L., Wang B., Wang R., Gong S., Chen G., Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor // *Stem Cell Res Ther.* – 2019. – V.10, №1. – P.377. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1498-0>
- Vallés G., Bensiamar F., Maestro-Paramio L., García-Rey E., Vilaboa N., Saldaña L. Influence of inflammatory conditions provided by macrophages on osteogenic ability of mesenchymal stem cells // *Stem Cell Res Ther.* – 2020. – V.11, №1. – P.57. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1578-1>
- Поворозник В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // *Репродуктивная эндокринология*. – 2014. – Т.15, №1. – С.14-18.
- Майлян Э.А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани // *Медицинский вестник Юга России*. – 2017. – Т.8, №1. – С.12-20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20>
- Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // *Проблемы остеологии*. – 2015. – Т.18, №2. – С.3-11.
- Han Y., You X., Xing W., Zhang Z., Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts // *Bone Res.* – 2018. – №6. – P.16. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0019-6>
- Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972;177:793-795. <https://doi.org/10.1126/science.177.4051.793>
- Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99-107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
- Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408:535-536. <https://doi.org/10.1038/35046196>
- Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem.* 2016;23(33):3754-3774. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160907162546>
- Liu H, Luo T, Tan J, Li M, Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des.* 2017;23(41):6272-6278. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170511124459>
- Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00657>
- Hu L, Yin C, Zhao F, Ali A, Ma J, Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):360. <https://doi.org/10.3390/ijms19020360>
- Chen Q, Shou P, Zheng C, Jiang M, Cao G, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ.* 2016;23(7):1128-1139. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.168>
- Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00058>
- Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):367-375. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0381-0>
- Gong L, Zhao Y, Zhang Y, Ruan Z. The macrophage polarization regulates MSC osteoblast differentiation *in vitro*. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46(1):65-71. PMID: 26927345
- Han L, Wang B, Wang R, Gong S, Chen G, Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):377. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1498-0>
- Vallés G, Bensiamar F, Maestro-Paramio L, García-Rey E, Vilaboa N, Saldaña L. Influence of inflammatory conditions provided by macrophages on osteogenic ability of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1578-1>
- Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Estrogen-associated regulation of the bone tissue remodeling. *Reproductive endocrinology*. 2014;15(1):14-18. (In Russ.)
- Maylyan E.A. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(1):12-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20>
- Maylyan E.A. The modern ideas about the postmenopausal osteoporosis etiology and pathogenesis. *Problems of osteology*. 2015;18(2):3-11. (In Russ.)
- Han Y, You X, Xing W, Zhang Z, Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;(6):16. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0019-6>
- Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>

18. Kenkre J.S., Bassett J. The bone remodelling cycle // *Ann Clin Biochem.* – 2018. – V.55, №3. – P. 308-327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
19. Yuan F.L., Wu Q.Y., Miao Z.N., Xu M.H., Xu R.S. et al. Osteoclast-Derived Extracellular Vesicles: Novel Regulators of Osteoclastogenesis and Osteoclast-Osteoblasts Communication in Bone Remodeling // *Front Physiol.* – 2018. – V.9. – P.628. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00628>
20. Matsuoka K., Park K.A., Ito M., Ikeda K., Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation // *J Bone Miner Res.* – 2014. – V.29, №7. – P.1522-1530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2187>
21. Wang L., Liu S., Zhao Y., Liu D., Liu Y. et al. Osteoblast-induced osteoclast apoptosis by fas ligand/FAS pathway is required for maintenance of bone mass // *Cell Death Differ.* – 2015. – V.22, №10. – P.1654-1664. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.14>
22. Delgado-Calle J., Sato A.Y., Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone // *Bone.* – 2017. – V.96. – P.29-37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.007>
23. Ota K., Quint P., Ruan M., Pederson L., Westendorf J.J. et al. Sclerostin is expressed in osteoclasts from aged mice and reduces osteoclast-mediated stimulation of mineralization // *J Cell Biochem.* – 2013. – V.114, №8. – P.1901-1907. <https://doi.org/10.1002/jcb.24537>
24. Ignatius A., Schoengraf P., Kreja L., Liedert A., Recknagel S. et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 β // *J Cell Biochem.* – 2011. – V.112, №9. – P.2594-2605. <https://doi.org/10.1002/jcb.23186>
25. Meshcheryakova A., Mechtcheriakova D., Pietschmann P. Sphingosine 1-phosphate signaling in bone remodeling: multifaceted roles and therapeutic potential // *Expert Opin Ther Targets.* – 2017. – V.21, №7. – P.725-737. <https://doi.org/10.1080/1472822.2017.1332180>
26. Kim B.J., Lee Y.S., Lee S.Y., Baek W.Y., Choi Y.J. et al. Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation // *J Clin Invest.* – 2018. – V.128, №4. – P.1429-1441. <https://doi.org/10.1172/JCI91086>
27. Kim B.J., Koh J.M. Coupling factors involved in preserving bone balance // *Cell Mol Life Sci.* – 2019. – V.76, №7. – P.1243-1253. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2981-y>
28. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза // *Проблемы остеологии.* – 2013. – Т.16, №3. – С.3-7.
29. Weitzmann M.N., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V.116, №5. – P.1186-1194. <https://doi.org/10.1172/JCI28550>
30. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology // *Histochem Cell Biol.* – 2018. – V.149, №4. – P.325-341. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1636-2>
31. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond // *Inflamm Regen.* – 2020. – V.40. – P.2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
32. Boyce B.F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2015. – V.30, №1. – P.35-44. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.1.35>
33. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K. et al. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy // *Cell Mol Biol Lett.* – 2016. – V.21. – P.12. <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0013-1>
34. Amarasekara D.S., Yun H., Kim S., Lee N., Kim H., Rho J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw.* 2018;18(1):8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
35. Weitzmann M.N. Bone and the Immune System. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):911-924. <https://doi.org/10.1177/0192623317735316>
36. Okamoto K., Nakashima T., Shinohara M., Negishi-Koga T., Komatsu N. et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems.
19. Yuan F.L., Wu Q.Y., Miao Z.N., Xu M.H., Xu R.S. et al. Osteoclast-Derived Extracellular Vesicles: Novel Regulators of Osteoclastogenesis and Osteoclast-Osteoblasts Communication in Bone Remodeling. *Front Physiol.* 2018;9:628. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00628>
20. Matsuoka K., Park K.A., Ito M., Ikeda K., Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1522-1530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2187>
21. Wang L., Liu S., Zhao Y., Liu D., Liu Y. et al. Osteoblast-induced osteoclast apoptosis by fas ligand/FAS pathway is required for maintenance of bone mass. *Cell Death Differ.* 2015;22(10):1654-1664. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.14>
22. Delgado-Calle J., Sato A.Y., Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.007>
23. Ota K., Quint P., Ruan M., Pederson L., Westendorf J.J. et al. Sclerostin is expressed in osteoclasts from aged mice and reduces osteoclast-mediated stimulation of mineralization. *J Cell Biochem.* 2013;114(8):1901-1907. <https://doi.org/10.1002/jcb.24537>
24. Ignatius A., Schoengraf P., Kreja L., Liedert A., Recknagel S. et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 β . *J Cell Biochem.* 2011;112(9):2594-2605. <https://doi.org/10.1002/jcb.23186>
25. Meshcheryakova A., Mechtcheriakova D., Pietschmann P. Sphingosine 1-phosphate signaling in bone remodeling: multifaceted roles and therapeutic potential. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(7):725-737. <https://doi.org/10.1080/1472822.2017.1332180>
26. Kim B.J., Lee Y.S., Lee S.Y., Baek W.Y., Choi Y.J. et al. Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1429-1441. <https://doi.org/10.1172/JCI91086>
27. Kim B.J., Koh J.M. Coupling factors involved in preserving bone balance. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(7):1243-1253. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2981-y>
28. Povozornyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Role of immune factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Problems of osteology.* 2013;16(3):3-7. (In Russ.)
29. Weitzmann M.N., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J. Clin. Invest.* 2006;116(5):1186-1194. <https://doi.org/10.1172/JCI28550>
30. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325-341. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1636-2>
31. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen.* 2020;40:2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
32. Boyce B.F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.1.35>
33. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K. et al. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0013-1>
34. Amarasekara D.S., Yun H., Kim S., Lee N., Kim H., Rho J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw.* 2018;18(1):8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
35. Weitzmann M.N. Bone and the Immune System. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):911-924. <https://doi.org/10.1177/0192623317735316>
36. Okamoto K., Nakashima T., Shinohara M., Negishi-Koga T., Komatsu N. et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems.

- works // *Immune Netw.* – 2018. – V.18, №1. – P.8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
35. Weitzmann M.N. Bone and the Immune System // *Toxicol Pathol.* – 2017. – V.45, №7. – P.911-924. <https://doi.org/10.1177/0192623317735316>
 36. Okamoto K., Nakashima T., Shinohara M., Negishi-Koga T., Komatsu N. et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems // *Physiol Rev.* – 2017. – V.97, №4. – P.1295-1349. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>
 37. Tobeiha M., Moghadasian M.H., Amin N., Jafarnejad S. Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling // *Biomed Res Int.* – 2020. – V.2020. – P.6910312. <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>
 38. Li Y., Toraldo G., Li A., Yang X., Zhang H. et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo // *Blood.* – 2007. – V.109, №9. – P.3839-3848. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-037994>
 39. Jung S.M., Kim K.W., Yang C.W., Park S.H., Ju J.H. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis // *J Immunol Res.* – 2014. – V.2014. – P.263625. <https://doi.org/10.1155/2014/263625>
 40. Brincat S.D., Borg M., Camilleri G., Calleja-Agius J. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis // *Minerva Ginecol.* – 2014. – V.66, №4. – P.391-407. PMID: 25020058
 41. Dar H.Y., Azam Z., Anupam R., Mondal R.K., Srivastava R.K. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2018. – V.23. – P.464-492. <https://doi.org/10.2741/4600>
 42. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease // *Int J Mol Sci.* – 2019. – V.20, №23. – P.6008. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
 43. De Martinis M., Sirufo M.M., Suppa M., Ginaldi L. IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V.21, №4. – P.1239. <https://doi.org/10.3390/ijms21041239>
 44. Park-Min K.H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis // *Cell Mol Life Sci.* – 2018. – V.75, №14. – P.2519-2528. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2817-9>
 - Physiol Rev.* 2017;97(4):1295-1349. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>
 37. Tobeiha M., Moghadasian M.H., Amin N., Jafarnejad S. Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6910312. <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>
 38. Li Y., Toraldo G., Li A., Yang X., Zhang H., et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood.* 2007;109(9):3839-3848. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-037994>
 39. Jung SM, Kim KW, Yang CW, Park SH, Ju JH. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625. <https://doi.org/10.1155/2014/263625>
 40. Brincat SD, Borg M, Camilleri G, Calleja-Agius J. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis. *Minerva Ginecol.* 2014;66(4):391-407. PMID: 25020058
 41. Dar HY, Azam Z, Anupam R, Mondal RK, Srivastava RK. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system // *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:464-492. <https://doi.org/10.2741/4600>
 42. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
 43. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1239. <https://doi.org/10.3390/ijms21041239>
 44. Park-Min KH. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2519-2528. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2817-9>

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0003-3611-1186. E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru.

Немсадзе Илона Гурамовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0001-9436-6406. E-mail: inemsadze@bk.ru.

Мирович Евгений Давидович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0001-5927-213X. E-mail: Ipmirov@mail.ru.

Чурилов Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0003-2420-7156. E-mail: Prof.churilovav@gmail.com.

Майлян Эдуард Анетнакович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0003-2845-7750. E-mail: mea095@yandex.ru.

Information about the authors

Grigory A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of propaedeutic and internal medicine, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0003-3611-1186. E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru.

Ilona G. Nemsadze, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0001-9436-6406. E-mail: inemsadze@bk.ru.

Evgeny D. Mirovich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0001-5927-213X. E-mail: Ipmirov@mail.ru.

Andrey V. Churilov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0003-2420-7156. E-mail: Prof.churilovav@gmail.com.

Edward A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0003-2845-7750. E-mail: mea095@yandex.ru.

Глазков Илья Сергеевич, д.м.н., главный врач Симферопольского клинического родильного дома №2, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-4027-8835. E-mail: rd2head@mail.ru.

Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-1711-021X. E-mail: zoyarum@inbox.ru.

Вклад авторов

Каждый из авторов обзорной статьи внес существенный вклад в подготовку работы и отвечает всем четырем критериям.

Г.А. Игнатенко, И.Г. Немсадзе, Е.Д. Минович, А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, И.С. Глазков, З.С. Румянцева определяли концепцию, дизайн исследования; производили поиск и анализ литературных источников, сопоставляли результаты имеющихся исследований и интерпретировали их; участвовали в написании и коррекции статьи; утверждали версию для публикации; разделяют ответственность за все аспекты работы и гарантируют точность и добросовестность работы.

Получено / Received: 25.04.2020

Принято к печати / Accepted: 03.05.2020

Ilya S. Glazkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-4027-8835. Email: rd2head@mail.ru.

Zoya S. Rumyantseva, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1 of S.I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-1711-021X. E-mail: zoyarum@inbox.ru.

Authors contribution

Each of the authors of the review article made a significant contribution to the preparation of the work and meets all four criteria.

G.A. Ignatenko, I.G. Nemsadze, E.D. Mirovich, A.V. Churilov, E.A. Maylyan, I.S. Glazkov, Z.S. Rumyantseva – defined study concept and design; searched and analyzed literary sources, compared and interpreted results of existing studies; participated in manuscript preparation and correction; approved the version for publication; share responsibility for all aspects and guarantee accuracy and integrity of the work.

© Стрельцов Е.А., 2020
УДК: 616.89
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-19-22

Синдром Мюнхгаузена

Е.А. Стрельцов

Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрен синдром Мюнхгаузена. Рассмотрен вопрос о его нозологической принадлежности, представлены этиологические теории и эпидемиологические показатели. Описаны варианты развития клинической картины, проблемы терапии. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, e-library и другим.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, обзор литературы.

Для цитирования: Стрельцов Е.А. Синдром Мюнхгаузена. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):19-22. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-19-22.

Контактное лицо: Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

Munchausen's syndrome

Е.А. Strel'tsov

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This literature review reviews Munchausen syndrome. The question of its nosological affiliation is considered, etiological theories and epidemiological indicators are presented. The options for the development of the clinical picture, the problems of therapy are described. A systematic literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary, and other databases.

Keywords: Munchausen's syndrome, review.

For citation: Strel'tsov E.A. Munchausen's syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):19-22. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-19-22.

Corresponding author: Evgeny A. Strel'tsov, lidigi@mail.ru.

Введение

Синдром Мюнхгаузена — это психическое расстройство, при котором человек внушает самому себе симптомы болезни, которые приводят к длительной и дорогостоящей медицинской диагностике, длительному пребыванию в больнице и ненужным операциям [1]. В центре внимания пациентов с синдромом Мюнхгаузена — забота, и для большинства этих пациентов в ней заключается механизм преодоления их эмоционального стресса [2]. Пациенты с синдромом Мюнхгаузена испытывают удовольствие, когда им уделяет внимание медицинский персонал [3].

Пациенты с синдромом Мюнхгаузена обращаются с симптомами соматических заболеваний, а психологическую причину заболевания можно установить только после многоступенчатой диагностики соматических заболеваний [4]. Как правило, у этих пациентов длительная история диагностики и лечения в различных лечебных учреждениях [5]. Они готовы получать диагностические и терапевтические процедуры, даже если они болезненные.

Синдром Мюнхгаузена был впервые описан Ашером в 1951 г. Назван синдром в честь барона К.Ф. фон Мюнхгаузена (1720 – 97), который много путешествовал, рассказывая драматические и неправдивые истории о своей жизни [6].

Синдром Мюнхгаузена как наиболее серьезная форма симулятивного расстройства включен в МКБ-10 под кодом F68.1 (умышленное вызывание или симулирование симптомов или инвалидности физического или психологического характера. Эти пациенты не ищут вторичной выгоды и вызывают симптомы самостоятельно и бессознательно без какого-то конкретного мотива и цели получения материальной выгоды или уклонения от каких-то социальных требований, в отличие от симуляции. Симуляция же — осознанная имитация или вызывание у себя симптомов, которые нужны для какой-то выгоды (получения пособия, отсрочки от службы в армии). Для истерической конверсии характерно то, что пациент не может контролировать потерю физических функций и не осознает конфликтов, которые легли в основу этих функциональных потерь [7].

Эпидемиология

Приблизительная распространенность симулятивных расстройств среди психических заболеваний колеблется от 0,5 до 8 % [8]. Это расстройство чаще регистрируется среди мужчин, чем у женщин, и часто встречается в раннем взрослом возрасте. [9].

В ходе исследования в неврологической больнице Берлина в течение одного года обнаружили, что 4 из 5 пациентов с симулятивными расстройствами из 1538 пациентов (0,26 %) были с классическим синдромом Мюнхгаузена [3].

В другом исследовании, проходившем в течение 2,5 лет, группа итальянских медицинских специалистов обнаружила, что 3 из 751 ребенка (0,4 %), направленного в отделение педиатрии в Риме, соответствовали критериям синдрома Мюнхгаузена [10].

Причина развития синдрома

Предполагается, что поведение при синдроме Мюнхгаузена отражает потребность во внимании, сострадании, симпатии и в некоторых случаях вызывающую привыкание медицинскую помощь (при условии, что последнее не является основным мотивом). Желание может быть настолько сильным, что пациент соглашается и в некоторых случаях желает провести инвазивные обследования и операции даже с риском осложнений, боли и дискомфорта. Вполне возможно, что любопытство относительно того, как врачи отреагируют на следующие госпитализации, а также возбуждение и чувство превосходства над медицинским персоналом, могут быть факторами, способствующими этому желанию [11].

Поскольку пациенты, как правило, не сотрудничают с исследователями и не проходят психиатрическую экспертизу, их мотивация обычно неизвестна, и очень трудно дать точное описание и определить основные психологические расстройства. В самом обширном исследовании, проведенном до настоящего времени, в результате анализа 455 случаев из профессиональной литературы, подгруппа из 170 пациентов была оценена на предмет психических расстройств. В общей сложности, 66,2 % пациентов были женщины. Средний возраст пациентов был 34,2 года. Медицинская или лабораторная профессия была зарегистрирована чаще всего. Текущий или прошлый диагноз депрессии был описан чаще, чем расстройство личности, в случаях, сообщавших о сопутствующей психиатрической патологии (41,8 % против 16,5 %), и больше пациентов выжили самоиндуцированное заболевание или травмы (58,7 %), чем просто симулировали симптомы болезни [12]. По мнению некоторых авторов, симулятивные расстройства представляют собой сложный способ избежать болезненных эмоций, перенося все внимание на тело, чтобы скрыть эмоциональную травму [10].

Факторы

К основным факторам, предрасполагающим к этому заболеванию, относятся долгосрочное лечение или госпитализация в детском или подростковом возрасте, наличие жалоб на медицинских работников, опыт работы в сфере здравоохранения и расстройства личности [9].

Возможно наличие таких сопутствующих состояний, как: токсикомания, расстройства настроения, тревожность, расстройства личности, суицидальные мысли или суицидальные попытки [8].

Клиника

Важно отличать синдром Мюнхгаузена от симуляции, в которой внешняя выгода является основной мотивацией. Кроме того, синдром Мюнхгаузена отличается от конверсионного расстройства тем, что пациенты с Мюнхгаузенем намеренно фальсифицируют свое состояние ради внимания или чувства важности. Следует помнить, что пациент действует осознанно, в то время как мотив его поведения неосознанный [13].

Повторяющиеся госпитализации и инвазивные медицинские, и хирургические процедуры, которые назначают пациентам с синдромом Мюнхгаузена, часто приводят к ятрогенным последствиям [14].

Физические признаки, свидетельствующие об этих ненужных процедурах, могут быть отражены множественными рубцами на брюшной полости в результате инвазивных операций [15].

Если пациентов с синдромом Мюнхгаузена разоблачают врачи или другие медицинские работники, они часто отказываются от лечения и покидают больницу без официальной выписки [16].

Пациенты с синдромом Мюнхгаузена могут быть очень убедительными, что может привести к тому, что врачи назначают ненужные лекарства или даже проводят инвазивные манипуляции. Медицинские работники, которые лечат таких пациентов, часто эмоционально выгорают из-за обмана и манипуляций таких пациентов, а также из-за многочисленных неинформативных диагностических процедур [17].

Пациенты с синдромом Мюнхгаузена симулируют различные состояния, к примеру гипогликемию, вызываемую инъекцией инсулина, жалобы на за грудиные боли, поражения кожи, вызванные самим собой, приступы имитации астмы, нанесение поражений роговицы, гипертермия при помощи специально нагретого термометра, введение крови в мочу (либо в пробы мочи или через катетер в мочевой пузырь), анизокорию, вызванную веществом расширяющим зрачок, гипертонию. Они делают ложные сообщения о ВИЧ / СПИДе или раке, используют жгут, чтобы вызвать отек конечности, имитируют диарею, вызывая её препаратами, симулируют эпилептические приступы, глухоты или слепоты, жалуются на хроническую боль [12].

Cruz-Portelles A. с коллегами выделил симптомы, указывающие на симуляцию пациента с синдромом Мюнхгаузена:

1. Атипичное, драматическое, неопределенное и непоследовательное представление симптомов.
2. Использование медицинских терминов при рассказе о своей болезни.
3. Несовпадение между историей болезни и объективными результатами.
4. Описание болезни, которое в точности сходится с описанием из медицинского учебника.
5. Большое количество госпитализаций в различные больницы с длительной историей болезни.
6. Работник из сферы здравоохранения или обучающийся в этой области.

7. Посещение отделений неотложной помощи, когда наиболее опытный персонал не доступен (праздники, по вечерам и выходным).
8. Безразличное принятие рискованных и инвазивных процедур.
9. Появление симптомов только при наблюдении за пациентом.
10. Злоупотребление наркотиками, особенно обезбаливающими или седативными средствами, отпускаемыми по рецепту.
11. Враждебность, особенно когда их не слышат, или когда их спрашивают об их прошлом, истории болезни, или когда их просят предоставить документы в качестве доказательства болезни.

Видимое развитие осложнений или изменение начальных клинических симптомов, когда предполагаемое заболевание исключено [18].

Синдром Мюнхгаузена по доверенности

В 1977 г. Мидоу предложил термин «синдром Мюнхгаузена по доверенности». Термин был предложен для матерей, которые придумывают болезни для своих детей. Они также подделывают физические признаки, симптомы или даже идут на подделку лабораторных тестов [19]. Обычно семьи или опекуны приводят ребенка в больницу с симптомами, которые трудно выявить при объективном осмотре, и эти симптомы возникают только тогда, когда ребенок находится с родителями [20]. Спектр системного поражения, которым может проявляться синдром Мюнхгаузена по доверенности, очень широк и включает дерматологические, эндокринные, желудочно-кишечные, гематологические, неврологические, метаболические, инфекционные, ревматологические симптомы и лихорадку [21]. Люди с синдромом Мюнхгаузена по доверенности часто имеют медицинские знания или связи с медицинским персоналом, могут

страдать от соматоформных расстройств или расстройств личности. К тому же причиной синдрома часто служит намерение привлечь социальное внимание или вырвать деньги для личного пользования [22].

Прогноз и лечение

Прямая конфронтация пациента с подозрением на расстройство Мюнхгаузена редко приводит к признанию заболевания и вместо этого обычно заканчивается отрицанием и даже враждебностью. Известно, что пациенты часто инициируют судебные процессы, отказываются от медицинской консультации и обращаются в другое медицинское учреждение в другой больничной системе.

Стандартной терапией для всех пациентов с подозрением на синдром Мюнхгаузена является психотерапия, хотя большинство пациентов отказывается посещать специалиста. В некоторых случаях может быть полезно направить когнитивно-поведенческую терапию на травмы детского возраста, которые могут быть причиной данного расстройства.

Также был сделан вывод, что различные медицинские препараты, такие как антидепрессанты и / или антипсихотические средства, не показали достаточной эффективности при данном расстройстве. Те пациенты, у кого имеется сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами, тревожность и депрессивные расстройства, имеют более благоприятный прогноз в долгосрочной перспективе, чем те, у кого диагностированы сопутствующие расстройства личности [13].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott A., Simpson M.D., Pasic J. The peregrinathy psychiatric patient in the emergency department. // *West J Emerg Med.* – 2016. – V.17. – P.600–606. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.6.30179>
2. Aduan R.P., Fauci A.S., Dale D.C., Herzberg J.H., Wolff S.M. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. // *Ann Intern Med.* – 1979. – V.90(2). – P.230–242. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-2-230>
3. Reich P., Gottfried L.A. Factitious disorders in a teaching hospital. // *Ann Intern Med.* – 1983. – V.99. – P.240–247. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-2-240>
4. Ponte P.H., Matas L., Cadafalch J., Arroyo J.A. Resistant hypertension and no organ damage: a new case of munchausen syndrome. // *Med Clin (Barc.).* – 2016. – V.146. – P.e51–2. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.11.038>
5. Parent D.J., Krafft T., Noel J.C., Askenasi R., Goldschmidt D. et al. Cutaneous Münchausen syndrome with presentation simulating pyoderma gangrenosum. // *J Am Acad Dermatol.* – 1994. – V.31. – P.1072–1074. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(09\)80093-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(09)80093-5)
6. Asher R. Munchausen syndrome. // *Lancet.* – 1951. – V.1. – P.339–341. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)92313-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)92313-6)
7. Schrader H., Böhmer T., Aasly J. ICD10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2018 (October 1, 2017–2018, September 30, 2018). Hindawi; 2019.

REFERENCES

1. Scott A., Simpson MD, Pasic J. The peregrinathy psychiatric patient in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2016;17:600–606. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.6.30179>
2. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, Herzberg JH, Wolff SM. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1979;90(2):230–242. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-2-230>
3. Reich P, Gottfried LA. Factitious disorders in a teaching hospital. *Ann Intern Med.* 1983;99:240–247. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-2-240>
4. Ponte PH, Matas L, Cadafalch J, Arroyo JA. Resistant hypertension and no organ damage: a new case of munchausen syndrome. *Med Clin (Barc.).* 2016;146:e51–2. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.11.038>
5. Parent DJ, Krafft T, Noel JC, Askenasi R, Goldschmidt D et al. Cutaneous Münchausen syndrome with presentation simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:1072–1074. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(09\)80093-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(09)80093-5)
6. Asher R. Munchausen syndrome. *Lancet.* 1951;1:339–341. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)92313-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)92313-6)
7. Schrader H, Böhmer T, Aasly J. ICD10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2018 (October 1, 2017–2018, September 30, 2018). Hindawi; 2019.

8. Bass C., Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. // *Lancet*. – 2014. – V.383(9926). – P.1422–1432. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62186-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62186-8)
9. Burton M.C., Warren M.B., Lapid M.I., Bostwick J.M. Munchausen syndrome by adult proxy: a review of the literature. // *J Hosp Med*. – 2015. – V.10. – P.32–35. <https://doi.org/10.1002/jhm.226>
10. Ferrara P., Vitelli O., Bottaro G., Gatto A., Liberatore P. et al. Factitious disorders and Münchausen syndrome: the tip of the iceberg. // *Journal of Child Health Care*. – 2013. – V.17(4). – P.366–374. <https://doi.org/10.1177/1367493512462262>
11. Feldman M.D. *Playing sick? Untangling the web of Munchausen syndrome, Munchausen by proxy, malingering and factitious disorder*. New York: Brunner-Routledge, 2004.
12. Yates G.P., Feldman M.D. Factitious disorder: A systematic review of 455 cases in the professional literature. // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2016. – V.41. – P.20–28. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002>
13. Weber B., Doyle M.Q. *Munchausen Syndrome. StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
14. Aadil M., Faraz A., Jahanzaib Anwar M., Shoaib M., Nasir U., Akhlaq A. A case of Munchausen syndrome presenting with hematemesis: a case report. // *Cureus*. – 2017. – V.9. – P.e1348. <https://doi.org/10.7759/cureus.1348>
15. Caselli I., Poloni N., Ielmini M., Diurni M., Callegari C. Epidemiology and evolution of the diagnostic classification of factitious disorders in DSM-5. // *Psychol Res Behav Manag*. – 2017. – V.10. – P.387–394. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S153377>
16. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. // *Ann Clin Biochem*. – 2013. – V.50. – P.194–203. <https://doi.org/10.1177/0004563212473280>
17. Turner J., Reid S. Munchausen's syndrome. // *Lancet*. – 2002. – V.359(9303). – P.346–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07502-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07502-5)
18. Cruz-Portelles A., Fernández-Chelala B.E., Peña-Castillo Y. 31 year old woman with Munchausen syndrome in haemodialysis. Casereportandliteraturereview. // *Nefrologia*. – 2012. – V.32. – P.552–3. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11402>
19. Meadow R. ABC of child abuse. Munchausen syndrome by proxy. // *BMJ*. – 1989. – V.299(6693). – P.248–250. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6693.248>
20. Fisher G.C., Mitchell I. Is Munchausen syndrome by proxy really a syndrome? // *Arch Dis Child*. – 1995. – V.72. – P.530–4. <https://doi.org/10.1136/adc.72.6.530>
21. Wittkowski H., Hinze C., Häfner-Harms S., Oji V., Masjosthusmann K. et al. Munchausen by proxy syndrome mimicking systemic autoimmune disease: case report and review of the literature. // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2017. – V.15(1). – P.19. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0152-6>
22. Bass C., Glaser D. Early recognition and management of fabricated or induced illness in children. // *Lancet*. – 2014. – V.383. – P.1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62183-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62183-2)
8. Bass C., Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet*. 2014;383(9926):1422–1432. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62186-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62186-8).
9. Burton MC, Warren MB, Lapid MI, Bostwick JM. Munchausen syndrome by adult proxy: a review of the literature. *J Hosp Med*. 2015;10:32–35. <https://doi.org/10.1002/jhm.226>
10. Ferrara P, Vitelli O, Bottaro G, Gatto A, Liberatore P et al. Factitious disorders and Münchausen syndrome: the tip of the iceberg. *Journal of Child Health Care*. 2013;17(4):366–374. <https://doi.org/10.1177/1367493512462262>
11. Feldman MD. *Playing sick? Untangling the web of Munchausen syndrome, Munchausen by proxy, malingering and factitious disorder*. New York: Brunner-Routledge, 2004.
12. Yates GP, Feldman MD. Factitious disorder: A systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;41:20–28. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002>
13. Weber B, Doyle MQ. *Munchausen Syndrome. StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
14. Aadil M, Faraz A, Jahanzaib Anwar M, Shoaib M, Nasir U, Akhlaq A. A case of Munchausen syndrome presenting with hematemesis: a case report. *Cureus*. 2017;9:e1348. <https://doi.org/10.7759/cureus.1348>
15. Caselli I, Poloni N, Ielmini M, Diurni M, Callegari C. Epidemiology and evolution of the diagnostic classification of factitious disorders in DSM-5. *Psychol Res Behav Manag*. 2017;10:387–394. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S153377>
16. Kinns H, Housley D, Freedman DB. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:194–203. <https://doi.org/10.1177/0004563212473280>
17. Turner J, Reid S. Munchausen's syndrome. *Lancet*. 2002;359(9303):346–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07502-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07502-5).
18. Cruz-Portelles A, Fernández-Chelala BE, Peña-Castillo Y. 31 year old woman with Munchausen syndrome in haemodialysis. Case report and literature review. *Nefrologia*. 2012;32:552–3. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11402>
19. Meadow R. ABC of child abuse. Munchausen syndrome by proxy. *BMJ*. 1989;299(6693):248–250. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6693.248>
20. Fisher GC, Mitchell I. Is Munchausen syndrome by proxy really a syndrome? *Arch Dis Child*. 1995;72:530–4. <https://doi.org/10.1136/adc.72.6.530>
21. Wittkowski H, Hinze C, Häfner-Harms S, Oji V, Masjosthusmann K et al. Munchausen by proxy syndrome mimicking systemic autoimmune disease: case report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0152-6>
22. Bass C, Glaser D. Early recognition and management of fabricated or induced illness in children. *Lancet*. 2014;383:1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62183-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62183-2).

Информация об авторе

Стрельцов Евгений Александрович, кафедра Неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Information about the author

Evgeny A. Strel'tsov, resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Получено / Received: 05.05.2020

Принято к печати / Accepted: 12.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 614.2

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-23-29

Особенности формирования профессиональной роли врача в российской и иностранной практике

Ш.Г. Айвазян¹, Ю.Г. Элланский¹, Е.С. Мирзоян¹, Р.Г. Ильяхин², А.А. Комаревцев¹¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Национальный медицинский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

В статье рассматриваются изменения социологических моделей профессиональной роли врача в условиях рыночной экономики. Проанализированы значение маркетинга в здравоохранении и модели предоставления медицинских услуг в российском и иностранном здравоохранении. По накопленным литературным данным представляется возможным проследить динамику развития взаимоотношений пациента и системы здравоохранения в сторону формирования потребительской идеологии и необходимости медико-социологических исследований статусно-ролевых параметров врача-терапевта с целью улучшения эффективности и качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: профессиональная роль врача, коммуникация в медицине, маркетинг здравоохранения, модели здравоохранения, медицинская услуга.

Для цитирования: Айвазян Ш.Г., Элланский Ю.Г., Мирзоян Е.С., Ильяхин Р.Г., Комаревцев А.А. Особенности формирования профессиональной роли врача в российской и иностранной практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):23-29. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-23-29.

Контактное лицо: Айвазян Шогик Грандовна, shogik.ayvazyan@mail.ru.

Features of the formation of the professional role of a doctor in Russian and foreign practice

S.G. Ajvazyan¹, Y.G. Ellanskiy¹, E.S. Mirzoyan¹, R.G. Ilyukhun², A.A. Komarevtsev¹¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

The article deals with changes in sociological models of the professional role of a physician in a market economy. The article analyzes the importance of marketing in healthcare and models of providing medical services in Russian and foreign healthcare systems. Based on the accumulated literature data, it is possible to trace the dynamics of the relationship between the patient and the healthcare system towards the formation of consumer ideology and the importance of sociological research of the status and role parameters of the physician in order to improve the effectiveness and quality of provided medical care.

Keywords: professional role of a physician, communication in medicine, healthcare marketing, healthcare models, medical service.

For citation: Ajvazyan S.G., Ellanskiy Y.G., Mirzoyan E.S., Ilyukhun R.G., Komarevtsev A.A. Features of the formation of the professional role of a doctor in Russian and foreign practice. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):23-29. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-23-29.

Corresponding author: Shogik G. Ajvazyan, shogik.ayvazyan@mail.ru.

Влияние рыночной экономики на социальный институт медицины, трансформация роли пациента в потребителя услуг — это лишь некоторые процессы, происходящие в российском социуме в последнее десятилетие. Современные исследования отечественных авторов в психологии, в основном, эксплицируют проблемы интериоризации этих процессов изменениями во взаимодействии профессиональных групп врачей и пациентов. Указанные

аспекты актуализируют необходимость изучения социальной трансформации профессиональной роли врача в современной России, прежде всего в сравнении с зарубежным опытом. В соответствии с задачами исследования был выполнен анализ процесса социальной трансформации профессиональной роли врача в условиях рыночной экономики на современном этапе развития российской и иностранных систем здравоохранения.

Согласно мнению западных специалистов в области социологии труда и социологии здравоохранения, предоставление медицинских услуг, основанное на «принципах потребления», а также интеграция маркетинга в систему здравоохранения представляют собой угрозу для профессионального статуса врачей, в то время как роль пациента практически не меняется [1].

При реализации потребительского подхода в медицине развивается достаточно контрастная ситуация. Услуги, коммерция, реклама, в основном, ассоциируются с понятиями жадности и манипуляциями, что полностью противоположно ожидаемым по отношению к системе здравоохранения (а точнее врачу) понятиям доброты, милосердия, сочувствия и эмпатии в отношении пациента.

Одним из примеров, где реализуется «потребительское здравоохранение», являются США [2, 3]. В связи с этим очевидна реакция американских граждан против «управляемого здравоохранения», когда здравоохранением управляют не отдельные лица, а страховые компании. Заметим, что в сравнении с европейской социальной моделью здравоохранения система здравоохранения в США представляется более ориентированной на клиента (потребителя медицинских услуг) [4]. Интерес представляют и исследования здравоохранения в Великобритании, поскольку там наблюдается уникальная, по сравнению с другими зарубежными странами, позиция монополии государственного сектора в здравоохранении, отмечается высокая степень доверия к системе здравоохранения и медицинскими специалистами.

Согласно научным источникам, в Великобритании из-за главенствующей роли Национальной системы здравоохранения (NHS — National Health Service) данная проблема не столь актуальна. Импонирует преобладающее осторожное отношение британских социологов к маркетингу в секторе здравоохранения, которые считают, что даже упоминание слова «маркетинг» поставит под угрозу идеалы системы здравоохранения.

Среди общественных организаций Великобритании популярно мнение, что маркетинг есть не что иное, как деятельность, которая создает малую ценность для потребителей медицинских услуг в рамках NHS [5]. В Великобритании маркетинг в здравоохранении считается недостойным NHS и маркетингологи в сфере здравоохранения сталкиваются с критикой принятия решений на коммерческой основе, так как они могут повлечь за собой глубокие социальные последствия. Даже те исследователи, которые выступают за использование маркетинга в секторе здравоохранения, стремятся ограничить его рамки, например, демонстрируя недостатки корпоративного маркетинга [5, 6, 7].

Эти факторы обусловили формулирование понятия «социальный маркетинг», определенный как «систематическое применение маркетинга наряду с другими концепциями и методами для достижения социального блага». Тем не менее, указанный термин все еще вызывает множественные споры в научной среде: сочетание слов «социальный» и «маркетинг» в одном предложении дает основание для вопросов тем, кто считает социальные факторы несовместимыми с рыночным подходом к маркетингу [8]. При этом социальный маркетинг все же

широко используются общественными организациями и компаниями в контексте, например, курения, где методы социального маркетинга оказываются достаточно эффективными [9].

В США концепция маркетинга медицинских услуг используется гораздо шире и принимается большей частью представителей системы здравоохранения. Так, например, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC — Centers for Disease Control and Prevention), активно использует термин «маркетинг здоровья». Агентство по охране здоровья употребляет более обобщенные фразы, например, такие как коммуникация в области здравоохранения. Официальное определение маркетинга в системе здравоохранения звучит следующим образом: «Маркетинг в области здравоохранения включает в себя создание, передачу и доставку информации и вмешательств с использованием ориентированных на клиента и научно обоснованных стратегий по защите и укреплению здоровья различных групп населения...». (Центр контроля и профилактики заболеваний США, 2006 г.).

«Социальный маркетинг» или «маркетинг здоровья» определяется как коммерческий маркетинг, который сочетается с научными исследованиями в области здравоохранения, направленными на повышение уровня общественного здоровья. Определенным недостатком является то, что социальный маркетинг в области здравоохранения, по мнению исследователей разных стран, игнорирует некоторые фундаментальные вопросы. Например, то, что ресурсы, доступные для маркетинга, ограничены. Однако, как отмечают некоторые авторы, научно подкрепленные выводы, полученные в таких исследованиях, превосходят ресурсы для достижения их результатов [10].

В исследованиях зарубежных специалистов определение «маркетинга здоровья» связано с влиянием на поведение населения, например, изменение пищевого поведения или отказ от курения [9]. Хотя правительственная информация о заболеваниях, рисках и пр. в таких случаях обозначается как пропаганда [11], признаки применения маркетинговых методов и инструментов очевидны.

С другой стороны, маркетинговая деятельность в частном секторе здравоохранения направлена на изменение или усиление элементов поведения, которые увеличивают потребление товара или услуги. Это противоречит целям маркетинга общественного здравоохранения, в рамках которого влияние на изменение в поведении населения направлены на оптимизацию системы здравоохранения. Например, после появления первых доказательств зависимости рака легких от курения в 1950-х гг., в США были запущены две параллельные маркетинговые кампании: органы общественного здравоохранения стремились пропагандировать снижение потребления табака, в то время как табачные фирмы начали кампанию по дезинформации, подвергая сомнению результаты медицинских исследований. Неудивительно, что нередко медицинское сообщество испытывает значительный дискомфорт при использовании маркетинга в здравоохранении [8].

Применение терминологии маркетинга в здравоохранении Великобритании является относительно новым

явлением применительно к здоровью. В начале 1980-х гг. такие попытки подвергались критике на том основании, что парадигма потребительства неуместна, когда люди не платят напрямую за услуги, выбор осуществляется для них специалистом в области здравоохранения. А потребители медицинских услуг в то же время являются и «производителями» хорошего здоровья [12].

Первоначальные попытки сосредоточиться на таком объекте, как клиент, в контексте системы здравоохранения были малоэффективны для клиентов. Дальнейшие реформы NHS Великобритании в начале 1990-х гг. привели к образованию внутреннего рынка медицинских услуг. Появилась «Хартия пациентов» [12]. Теоретически внутренний рынок ориентировался на покупательную способность пациентов, которые рассматривались как потребители медицинских услуг. Однако на практике внутренний рынок был и остается по-прежнему только квази-рынком из-за участия врачей общей практики в финансировании, которые стали прокси-потребителями, предписывающими выбор пациентам, а затем принимающим решения о покупке от их имени [12].

Несмотря на то, что в настоящий момент основное внимание уделяется улучшению качества обслуживания клиентов путем увеличения эффективности имеющихся и введения новых услуг, более трех четвертей финансовых средств, поступающих в систему здравоохранения Великобритании, идет на покрытие растущих затрат на предоставление услуг здравоохранения для стареющего населения¹. В качестве критики потребительской модели здравоохранения отметим, что значительная часть увеличения расходов на здравоохранение идет по пути внедрения дорогостоящих методов лечения для профилактики социально-значимых заболеваний (например, таких как диабет 2 типа), а потребительские процессы, которые стимулируют пациента к выбору и получению такого лечения, мало способствуют поощрению изменений в поведении, которые могут потенциально предотвратить заболевание.

Возникновение потребительства в сфере здравоохранения с последующей критикой профессионализма врачей пациентами-услугополучателями можно проиллюстрировать возросшим в западной научной литературе употреблением термина «беспокоиться» [13]. Этот термин в США в середине 1990-х гг. в ответ на увеличение доступа потребителей к медицинской информации через интернет-ресурсы. Вследствие такого расширения доступа начался рост числа пациентов с ипохондрией или тревожными расстройствами [14]. Именно такое явление, как результат применения пациентами медицинской информации без комментариев врачей, показало малозначимость критики профессионализма для медицинских работников. Медицинская профессия является высокоспециализированной, требует сложной и длительной профессиональной подготовки (знаний и умений), наработке практического опыта работы в медицинских организациях. Все это говорит о том, что потребители медицинских услуг (пациенты) не могут полноценно и адекватно оценивать доступную медицинскую информа-

цию с точки зрения ее персональной трактовки. Это явление в условиях рыночной экономики обозначено, как «асимметрия информации врача и пациента».

Несмотря на существенные изменения в социально-экономических реалиях за последние тысячелетия неизменным сохраняется то, что медицинские услуги предоставляются через личные контакты между экспертом (врачом) и клиентом (пациентом), нуждающимся в медицинских услугах [15,16].

В государственных медицинских организациях Великобритании каждый год происходит более 300 миллионов «встреч» пациентов с врачами, 90 % из которых — консультации с врачами общей практики (GP — general practitioner). Тем не менее, существуют значительные различия между пациентами в частоте использования услуг. Имеется дисбаланс потребления медицинских услуг, который можно описать тем, что большая часть расходов на здравоохранение приходится на непропорционально малую часть пациентов-потребителей. [17,18].

Ключевыми проблемами в сфере здравоохранения Великобритании являются взаимодействие между врачом и пациентом [19]. Показанная в некоторых исследованиях [20] важность эффективного общения врача и пациента привела к тому, что обучение коммуникативным навыкам было поставлено приоритетной задачей для NHS. Именно проблемы с отсутствием эффективного общения между врачом и пациентом обуславливают формирование конфликтных ситуаций и основную долю жалоб в настоящее время в Великобритании.

Особое внимание при исследовании пациента как потребителя медицинских услуг врач уделяет его отношению к здоровому образу жизни. В таком случае исследователям приходится затрагивать личностные качества пациента, а не рассматривать процесс обмена на рынке медицинских услуг как связку «болезнь – сделка». Такой подход, в целом, не отрицает маркетинговую сущность, но отражает двусторонность процесса общения пациента и медицинской организации, рассматривая эти отношения как «взаимозависимые» отношения со специалистами здравоохранения, которые часто формируются рядом отдельных «обменов» на протяжении долгого периода времени [21].

В последнее время в англо-американских исследованиях выявляются критические замечания касательно изменений в процессах общения медицинского работника и пациента. Ряд критиков подчеркивает, что социологические исследования в США в области здравоохранения больше сфокусированы на объеме лечения, потребностях в лечении как предоставлении медицинских услуг, но не дают целостного подхода к оценке самим потребителем услуг здравоохранения [22]. Возможно, что именно такой подход к здравоохранению как к системе создания функционирующего рынка медицинских услуг в США создал существенные стимулы для чрезмерного потребления и чрезмерного лечения. Таким образом, в рассматриваемых исследованиях четко прослеживаются маркетинговые подходы, а сами исследования часто носят характер коммерческого заказа, цель которого — заставить паци-

¹ Adam Smith Institute, 2004. Three quarters of NHS cash "is needed just to stay still" says think-tank

ентов (клиентов) выбрать предложения одной из фирм-конкурентов.

Анализ зарубежных источников позволяет выделить типологизацию моделей предоставления медицинских услуг как определенной модели взаимоотношения пациента и системы здравоохранения.

Так, в биомедицинской модели медицинских услуг основное внимание уделяется диагностике и применению конкретных научно-обоснованных методов лечения [23]. Вследствие этого ее можно рассматривать как режим предоставления медицинских услуг, цель которого — оценка перспективы стоимости услуги. С точки зрения авторов этой модели, диагноз — это инструмент извлечения стоимости, основанный на односторонней асимметрии между пациентом и врачом. Принимая такую модель, авторы признают, что медицинские услуги являются, по сути, средством передачи «товаров» лечения. В свое время эта биомедицинская модель подверглась обширной критике со стороны исследователей в области социологии здравоохранения, поскольку она представляла медицинские услуги как растущее неравенство в отношении здоровья, не учитывая социальных факторов, а также роль взаимодействия во время посещения врача при определении диагноза [24].

Альтернативный подход был предложен Скандинавской школой, подразумевающий исследования различных аспектов лечения как части процесса обслуживания, таким образом подчеркивая ценность процесса взаимодействия с пациентами (клиентами) [23]. Именно интерактивный сервис положен в основу скандинавской модели медицинских услуг.

Таким образом, зарубежные социологи в области здравоохранения признают, что в основе предоставления услуг лежит взаимодействие между людьми — между клиентами и сотрудниками медицинской организации. Такой интерактивный медицинский сервис имеет решающее значение с точки зрения определения потребителями качества обслуживания [25]. При этом исследователи отмечают, что «обеспокоенность» качеством обслуживания при встрече с медицинским сервисом не нова. Показателем в этом отношении подъем в производстве 1980-х гг., связанный с усилением внимания к связи между качеством услуг и успехом в бизнесе².

Интересно, что первоначальные попытки управления качеством обслуживания в медицинской сфере были сосредоточены на сокращении количества дефектов в оказании медицинских услуг. Это получило название «нулевых дефектов» или сигма-качества (zero-defects or sigma quality). Руководители медицинских организаций были сосредоточены на получении прибыли от медицинских услуг и применяли ориентированные на психологию потребителя подходы для достижения указанных целей [26]. В результате расширения диапазона сервисных услуг, оказываемых в медицинских организациях, они стали нередко рассматриваться как синоним контроля и управления действиями сотрудников, а также качества взаимодействия между сотрудниками и клиентами. При

этом, в целом для сферы медицинских услуг США (независимо от специфики услуг) характерна установка на определенный «эмоциональный» ответ со стороны получателя.

Вопрос повышения качества медицинского обслуживания рассматривается в зарубежных работах, прежде всего, с позиций качества жизни, показателей высокого уровня здоровья населения, сохранение которого, безусловно, невозможно без активного участия самих потребителей медицинских услуг. В этом контексте роль медицинских специалистов, и особенно врачей первичного звена, предусматривает, что пациенты не только слушают и понимают информацию, но и предпринимают соответствующие поведенческие действия.

Россия, как социальное государство, также решает проблемы в этом направлении, преодолевая социальное неравенство пациентов. Традиционные ценности ориентируют на эмоциональный контакт с пациентами для создания эмпатии, которая экспектируется поколениями россиян с высоконравственным обликом врача. Анализ опыта США и Великобритании показал, что в зарубежных странах предоставление услуг в области здравоохранения ориентировано на повышение их спроса со стороны пациентов. И значение эмоциональности оценивается как качество предоставления информации, поскольку считается, что эмоции, которые должны отображаться сервисными агентами, должны максимизировать эффективность обслуживания и удовлетворенность клиентов. Исследование в различных контекстах обслуживания выявило, что управление эмоциональными проявлениями является ключевым драйвером для предотвращения отказа от предоставления услуг службы [27].

Для понимания причин социальной трансформации профессиональной роли врача важным является изменение основ (в первую очередь, правовых и экономических) взаимодействия врача и пациента на современном этапе. Не исключено, что имеют значение показанные в работах западных исследователей подходы, где эмоциональное общение рассматривается как критерий удовлетворенности пациентов.

Интересно, что в США при внедрении маркетинговых концепций в сфере оказания медицинских услуг было установлено несколько табу, связанных с ключевыми ценностями профессии врача. В Великобритании, где роль Национальной службы здравоохранения велика не только в области оказания медицинской помощи, но и в коллективном сознании общества, существуют еще более жесткие рамки для прямой экстраполяции маркетинговых методов в сферу здравоохранения.

Чаще всего термин «маркетинг» в зарубежной литературе ассоциируется с политикой и воспринимается в Великобритании как угроза ослабления национальной модели здравоохранения. Это особенно касается общественного мнения о том, что коммерческие ассоциации будут влиять на политику предоставления медицинских услуг.

² Butler, P., 2001. Rationing of NHS services and drugs is inevitable. The Guardian, [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.theguardian.com/society/2001/feb/06/health.nhsfinance> (дата обращения: 30.04.2020)

Наблюдаемая в европейских странах тенденция ослабления государственной монополии в предоставлении медицинских услуг населению во многом обусловлена политикой и деньгами и сопровождается неудовлетворенностью пациентов из-за все более ограниченных ресурсов государственной службы здравоохранения.

Таким образом, формирование профессиональной роли врача в развитых странах происходит под влиянием смены моделей предоставления медицинских услуг как определенной модели взаимоотношения пациента и системы здравоохранения от биомедицинской модели к скандинавской. Несмотря на рост потребительской идеологии в сфере оказания медицинской помощи, зарубежные социологи признают, что в основе предоставления медицинских услуг лежит взаимодействие между клиентами / пациентами и сотрудниками медицинской организации / врачами. Такой интерактивный медицинский сервис имеет решающее значение с точки зрения определения качества обслуживания и удовлетворенности оказываемыми медицинскими услугами.

Современные исследования, как отечественные, так и зарубежные, в данном проблемном поле демонстрируют мировые тенденции изменения профессиональной роли врача, обусловленные интеграцией методов и подходов маркетинга в сферу охраны здоровья, и показывают необходимость и практическую востребованность медико-социологического исследования статусно-ролевых параметров врача-терапевта с целью разработки научно-обоснованных мероприятий по повышению качества оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи населению в рамках реформирования системы отечественного здравоохранения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evans D. Introduction. In D. Evans & P. Cruse, eds. *Emotion, evolution and rationality*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
2. Shrank W.H. Primary Care Practice Transformation and the Rise of Consumerism. // *J Gen Intern Med*. – 2017. – V.32(4). – P.387-391. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3946-1>.
3. Schmitz N., Neumann W., Oppermanne R. Stress, burnout and locus of control in German nurses // *Int. J. Nurs.Stud.* – 2008. – Vol. 37 N.2. – P.95-99. [https://doi.org/10.1016/s0020-7489\(99\)00069-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(99)00069-3)
4. Lee N.S. Framing choice: The origins and impact of consumer rhetoric in US health care debates. // *Soc Sci Med*. – 2015. – V.138. – P.136-143. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.06.007>
5. Gilbert B.J., Clarke E., Leaver L. Morality and markets in the NHS. // *Int J Health Policy Manag.* – 2014. – V.3(7). – P.371-376. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.123>.
6. Frith L. The changing National Health Service: market-based reform and morality: Comment on “Morality and Markets in the NHS”. // *Int J Health Policy Manag.* – 2015. – V.4(4). – P. 253-255. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.39>
7. Frith L. The NHS and market forces in healthcare: the need for organisational ethics. // *J Med Ethics*. – 2013. – V.39(1). – P. 17-21. <https://doi.org/10.1136/medethics-2012-100713>
8. George K.S., Roberts C.B., Beasley S., Fox M., Rashied-Henry K.; Brooklyn Partnership to Drive Down Diabetes (BP3D). Our Health Is in Our Hands: A Social Marketing Campaign to Combat Obesity and Diabetes. // *Am J Health Promot.* – 2016. – V.30(4). – P. 283-286. <https://doi.org/10.1177/0890117116639559>.
9. Crosby S., Bell D., Savva G., Edlin B., Bewick B.M. The impact of a social norms approach on reducing levels of misperceptions around smokefree hospital entrances amongst patients, staff, and visitors of a NHS hospital: a repeated cross-sectional survey study. // *BMC Public Health*. – 2018. – V.18(1). – P.1365. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6231-x>
10. Elrod J.K., Fortenberry J.L. Jr. Target marketing in the health services industry: the value of journeying off the beaten path. // *BMC Health Serv Res*. – 2018. – V.18(Suppl 3):923. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3678-5>.

REFERENCES

1. Evans, D., 2004. Introduction. In D. Evans & P. Cruse, eds. *Emotion, evolution and rationality*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
2. Shrank WH. Primary Care Practice Transformation and the Rise of Consumerism. *J Gen Intern Med*. 2017;32(4):387-391. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3946-1>.
3. Schmitz N, Neumann W, Oppermanne R. Stress, burn-out and locus of control in German nurses. *Int. J. Nurs. Stud.* 2008;37(2):95-99. [https://doi.org/10.1016/s0020-7489\(99\)00069-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(99)00069-3)
4. Lee NS. Framing choice: The origins and impact of consumer rhetoric in US health care debates. *Soc Sci Med*. 2015;138:136-143. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.06.007>
5. Gilbert BJ, Clarke E, Leaver L. Morality and markets in the NHS. *Int J Health Policy Manag.* 2014;3(7):371-376. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.123>.
6. Frith L. The changing National Health Service: market-based reform and morality: Comment on “Morality and Markets in the NHS”. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4(4):253-255. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.39>
7. Frith L. The NHS and market forces in healthcare: the need for organisational ethics. *J Med Ethics*. 2013;39(1):17-21. <https://doi.org/10.1136/medethics-2012-100713>
8. George KS, Roberts CB, Beasley S, Fox M, Rashied-Henry K; Brooklyn Partnership to Drive Down Diabetes (BP3D). Our Health Is in Our Hands: A Social Marketing Campaign to Combat Obesity and Diabetes. *Am J Health Promot.* 2016;30(4):283-286. <https://doi.org/10.1177/0890117116639559>.
9. Crosby S, Bell D, Savva G, Edlin B, Bewick BM. The impact of a social norms approach on reducing levels of misperceptions around smokefree hospital entrances amongst patients, staff, and visitors of a NHS hospital: a repeated cross-sectional survey study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1365. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6231-x>
10. Elrod JK, Fortenberry JL Jr. Target marketing in the health services industry: the value of journeying off the beaten path. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(Suppl 3):923. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3678-5>.
11. Fuertes JN, Toporovsky A, Reyes M, Osborne JB. The physician-patient working alliance: Theory, research, and future possibilities.

11. Fuertes J.N., Toporovsky A., Reyes M., Osborne J.B. The physician-patient working alliance: Theory, research, and future possibilities // *Patient Education and Counseling*. – 2017. – V. 100(4). – P.610-615. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.10.018>
12. Gabe, J., Elston, M., Bury, M. *Key concepts in medical sociology*. Thousand Oaks: Sage., 2004.
13. Friedson, E. *Professionalism: The Third Logic*. Chicago: University of Chicago Press, 2001.
14. Berry L.L., Bendapudi, N. Health Care: A Fertile Field for Service Research. // *Journal of Service Research*. – 2007. – V.10(2). – P. 111–122. <https://doi.org/10.1177/1094670507306682>
15. Dadich A, Hosseinzadeh H. Communication channels to promote evidence-based practice: a survey of primary care clinicians to determine perceived effects. // *Health Res Policy Syst*. – 2016. – V.14(1). – P.62. <https://doi.org/10.1186/s12961-016-0134-z>.
16. Klingbeil C., Gibson C. The Teach Back Project: A System-wide Evidence Based Practice Implementation. // *J Pediatr Nurs*. – 2018. – V.42. – P.81-85. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.06.002>
17. Kapur N., Hunt I., Lunt M., McBeth J., Creed F., Macfarlane G. Psychosocial and illness related predictors of consultation rates in primary care--a cohort study. // *Psychol Med*. – 2004. – V.34(4). – P. 719-728. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001223>.
18. Thorpe K.E. The rise in health care spending and what to do about it. // *Health Aff (Millwood)*. – 2005. – V.24(6). – P.1436-1445. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.6.1436>.
19. Selman L.E., Brighton L.J., Hawkins A., McDonald C., O'Brien S., et al. The Effect of Communication Skills Training for Generalist Palliative Care Providers on Patient-Reported Outcomes and Clinician Behaviors: A Systematic Review and Meta-analysis. // *J Pain Symptom Manage*. – 2017. – V.54(3). – P.404-416.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.007>
20. Schofield N.G., Green C., Creed F. Communication skills of health-care professionals working in oncology--can they be improved?. // *Eur J Oncol Nurs*. – 2008. – V.12(1). – P.4-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2007.09.005>
21. Annandale E. *The Sociology of Health and Medicine: A Critical Introduction*. Cambridge: Polity Press., 1998.
22. Grönroos C. *Service marketing and management: A Customer Relationship Management Approach*. (2 ed) Lexington MA: Lexington Books, 2006.
23. Лядова А.В., Лядова М.В. От патернализма к консюмеризму: смена парадигмы взаимодействия врача и пациента // *Общество: социология, психология, педагогика*. – 2019. – №6. – С. 20-25. <https://doi.org/10.24158/spp.2019.6.2>
24. Sirota N.A., Moskovchenko D.V., Yaltonsky V.M., Yaltonskaya A.V. The role of emotional schemas in anxiety and depression among russian medical students // *Psychology in Russia: state of the art*. – 2018. – T.11. – № 4. – С.130-143. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0409>
25. Czepiel JA. Service Encounters and Service Relationships: Implications for Research. // *Journal of Business Research*. – 2012. – V. 20(1). – P.13-22. [https://doi.org/10.1016/0148-2963\(90\)90038-F](https://doi.org/10.1016/0148-2963(90)90038-F)
26. Antony J., Downey-Ennis K., Antony F., Seow C. Can Six Sigma be the “cure” for our “ailing” NHS? // *Leadersh Health Serv (Bradf Engl)*. – 2007. – V.20(4). – P.242-253. PMID: 20698097
27. Williams A. Hochschild (2003) - the managed heart: the recognition of emotional labour in public service work. // *Nurse Educ Today*. – 2013. – V.33(1). – P. 5-7. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2012.07.006>
- ties. *Patient Education and Counseling*. 2017;100(4):610-615. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.10.018>
12. Gabe, J., Elston, M., Bury, M. *Key concepts in medical sociology*. Thousand Oaks: Sage., 2004.
13. Friedson, E. *Professionalism: The Third Logic*. Chicago: University of Chicago Press, 2001.
14. Berry LL, Bendapudi, N. Health Care: A Fertile Field for Service Research. *Journal of Service Research*. 2007;10(2):111–122. <https://doi.org/10.1177/1094670507306682>
15. Dadich A, Hosseinzadeh H. Communication channels to promote evidence-based practice: a survey of primary care clinicians to determine perceived effects. *Health Res Policy Syst*. 2016;14(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12961-016-0134-z>.
16. Klingbeil C, Gibson C. The Teach Back Project: A System-wide Evidence Based Practice Implementation. *J Pediatr Nurs*. 2018;42:81-85. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.06.002>
17. Kapur N, Hunt I, Lunt M, McBeth J, Creed F, Macfarlane G. Psychosocial and illness related predictors of consultation rates in primary care--a cohort study. *Psychol Med*. 2004;34(4):719-728. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001223>.
18. Thorpe KE. The rise in health care spending and what to do about it. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(6):1436-1445. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.6.1436>.
19. Selman LE, Brighton LJ, Hawkins A, McDonald C, O'Brien S, et al. The Effect of Communication Skills Training for Generalist Palliative Care Providers on Patient-Reported Outcomes and Clinician Behaviors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(3):404-416.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.007>
20. Schofield NG, Green C, Creed F. Communication skills of health-care professionals working in oncology--can they be improved?. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12(1):4-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2007.09.005>
21. Annandale E. *The Sociology of Health and Medicine: A Critical Introduction*. Cambridge: Polity Press., 1998.
22. Grönroos C. *Service marketing and management: A Customer Relationship Management Approach*. (2 ed) Lexington MA: Lexington Books, 2006.
23. Lyadova A, Lyadova M. From Paternalism to Consumerism: a Paradigm Shift in Doctor-Patient Relationship. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2019;6:20-25. (in Russ.) <https://doi.org/10.24158/spp.2019.6.2>
24. Sirota N.A., Moskovchenko D.V., Yaltonsky V.M., Yaltonskaya A.V. The role of emotional schemas in anxiety and depression among russian medical students. *Psychology in Russia: state of the art*. 2018;11(4):130-143. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0409>
25. Czepiel JA. Service Encounters and Service Relationships: Implications for Research. *Journal of Business Research*. 2012;20(1):13-22. [https://doi.org/10.1016/0148-2963\(90\)90038-F](https://doi.org/10.1016/0148-2963(90)90038-F)
26. Antony J, Downey-Ennis K, Antony F, Seow C. Can Six Sigma be the “cure” for our “ailing” NHS?. *Leadersh Health Serv (Bradf Engl)*. 2007;20(4):242-253. PMID: 20698097
27. Williams A. Hochschild (2003) - the managed heart: the recognition of emotional labour in public service work. *Nurse Educ Today*. 2013;33(1):5-7. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2012.07.006>

Информация об авторах

Элланский Юрий Геннадьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения №1 с курсом истории медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: elliondon@mail.ru.

Айвазян Шогик Грандовна, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения №1 с курсом истории медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: shogik.ayvazyan@mail.ru.

Мирзоян Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: doc.mirzoyan@mail.ru.

Ильюхин Руслан Григорьевич, ординатор, Национальный медицинский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ruslan.spark@icloud.com.

Комаревцев Алексей Александрович, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alexeykomarevtsev@mail.ru.

Вклад авторов

Элланский Ю.Г., Айвазян Ш.Г. — разработка дизайна исследования.

Элланский Ю.Г., Айвазян Ш.Г. — получение и анализ данных.

Элланский Ю.Г., Айвазян Ш.Г., Мирзоян Е.С. — написание текста рукописи.

Ильюхин Р.Г., Комаревцев А.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Received: 17.04.2020

Принято к печати / Accepted: 16.05.2020

Information about the authors

Yuriy G. Ellanskiy, Dr. Sci. (Med.), professor, head of Department of Public Health and Healthcare №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: elliondon@mail.ru.

Shogik G. Ajvazyan, assistant of the Department of Public Health and Healthcare №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: shogik.ayvazyan@mail.ru.

Ekaterina S. Mirzoyan, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of radiodiagnostics and radiotherapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: doc.mirzoyan@mail.ru.

Ruslan. G. Ilyukhun, resident physician, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ruslan.spark@icloud.com.

Alexey A. Komarevtsev, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alexeykomarevtsev@mail.ru.

Authors contribution

Yu.G. Ellanskiy, Sh.G. Ajvazyan — research design development.

Yu.G. Ellanskiy, Sh.G. Ajvazyan — obtaining and analysis of the data.

Yu.G. Ellanskiy, Sh.G. Ajvazyan, E.S. Mirzoyan — writing the text of the manuscript.

R.G. Ilyukhun, A.A. Komarevtsev — review of publications on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.453

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-30-37

Роль высокоэффективной жидкостной хроматографии в определении функционального состояния надпочечников до и после операции по поводу кортикостеромы

М.О. Буйнова, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, Е.Г. Стрельникова, В.Л. Баранов

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

Цель: оценить функциональное состояние коры надпочечников после хирургического лечения у больных с кортикостеромами для оптимизации тактики послеоперационного ведения. **Материалы и методы:** обследовано 93 пациента (19 мужчин и 74 женщины) в возрасте $51,3 \pm 10,1$ года с объемным образованием надпочечника и 27 здоровых лиц (группа контроля) в возрасте $45,5 \pm 5,7$ лет. Односторонняя адреналэктомия проведена 22 больным СК и 20 пациентам из 43 с автономной секрецией кортизола. Всем больным проведен анализ клинической картины, объективных, лабораторных и инструментальных данных в дооперационном и раннем послеоперационном периодах. Оценка уровней глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов в биологических жидкостях выполнялась методами иммуноанализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты:** признаки недостаточности коры надпочечников в раннем послеоперационном периоде получены у 77 % больных, прооперированных по поводу синдрома Кушинга, и у 25 % больных, прооперированных по поводу автономной секреции кортизола, по данным иммуноанализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Повышение в дооперационном периоде уровня кортикостерона в сыворотке крови у всех больных, увеличение уровней 11-дезоксикортизола и 18-ОН-кортикостерона в сыворотке крови, экскреции с мочой свободного кортизола, 18-ОН-кортикостерона и 6 β -гидроксикортизола у больных синдромом Кушинга указывают на возможность развития недостаточности надпочечников в раннем послеоперационном периоде. **Выводы:** определение предшественников кортизола и альдостерона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии увеличивает точность диагностики глюкокортикоидной и минералокортикоидной функций коры надпочечников у пациентов с синдромом Кушинга и с автономной секрецией кортизола в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: недостаточность коры надпочечников, дооперационный период, ранний послеоперационный период, синдром Кушинга, автономная секреция кортизола, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Для цитирования: Буйнова М.О., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Стрельникова Е.Г., Баранов В.Л. Роль высокоэффективной жидкостной хроматографии в определении функционального состояния надпочечников до и после операции по поводу кортикостеромы. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):30-37. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-30-37.

Контактное лицо: Мария Олеговна Буйнова, mabuinova28@gmail.com.

The role of high performance liquid chromatography in the functional state of the adrenal glands before and after surgical treatment for corticosteroma

M.O. Buinova, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, E.G. Strelnikova, V.L. Baranov

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Objective: to evaluate the functional state of the adrenal cortex after surgical treatment in patients with corticosteromas for optimize of tactic of postoperative management. **Materials and methods:** we examined 93 patients (19 men and 74 women) aged 51.3 ± 10.1 years with adrenal gland tumor and 27 healthy peoples (control group) aged 45.5 ± 5.7 years. The unilateral adrenalectomy was performed in 22 patients with Cushing's syndrome and in 20 out of 43 patients with autonomous cortisol secretion. All patients had an analysis of the complaints, objective, laboratory and instrumental data in the preoperative and early postoperative periods. Assessment of levels glucocorticoid and mineralocorticoid hormones in biological fluids was carried out by immunoassay and high performance liquid chromatography. **Results:** the signs of adrenal cortex insufficiency in the early postoperative period were obtained in 77 % of patients with Cushing's syndrome and in 25 % of patients with autonomous cortisol secretion according to immunoassay and high performance liquid chromatography. An increase of level

of corticosterone in the serum of blood in the preoperative period indicate the possibility development of adrenal insufficiency in the early postoperative period in all patients. The increase of levels of 11-deoxycortisol and 18-OH-corticosterone in the serum of blood and urinary excretion of free cortisone, 18-OH-corticosterone and 6 β -hydroxycortisol indicate the possibility development of adrenal insufficiency in the early postoperative period in patients with Cushing's syndrome. **Conclusions:** The determination of cortisol and aldosterone precursors by high performance liquid chromatography increases the accuracy of the diagnosis of glucocorticoid and mineralocorticoid function of the adrenal cortex in patients with Cushing's syndrome and with autonomous cortisol secretion in the early postoperative period.

Keywords: adrenal insufficiency, preoperative period, early postoperative period, Cushing's syndrome, autonomous cortisol secretion, high performance liquid chromatography.

For citation: Buinova M.O., Vorokhobina N.V., Velikanova L.I., Strelnikova E.G., Baranov V.L. The role of high performance liquid chromatography in the functional state of the adrenal glands before and after surgical treatment for corticosteroma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):30-37. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-30-37.

Corresponding author: Maria O. Buinova, mabuinova28@gmail.com.

Введение

Всех пациентов после удаления кортикостеромы по поводу синдрома Кушинга (СК) рекомендуется вести как больных с острой надпочечниковой недостаточностью, так как функция противоположного надпочечника может быть подавлена [1]. К сожалению, определение уровня кортизола в сыворотке крови и в слюне методом иммуноанализа не всегда достаточно для диагностики надпочечниковой недостаточности. В настоящее время используют стимуляционный тест с синтетическим аналогом кортикотропина (АКТГ) для оценки дефицита кортизола [2]. В Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован. В связи с отсутствием высокочувствительных и высокоспецифичных методов диагностики надпочечниковой недостаточности представляется актуальным использование хроматографических методов.

В 1973 г. W.H. Beierwaltes и соавт. для обозначения лабораторно выявляемого гиперкортицизма без клинических проявлений предложили термин «субклинический синдром Кушинга» [3]. В 2016 г. Европейская ассоциация эндокринологов предложила заменить этот термин на «автономную секрецию кортизола» (АСК) [4]. У пациентов с АСК не развивается яркой картины СК, однако исследования показали, что для АСК характерны такие метаболические проявления гиперпродукции глюкокортикоидов, как ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, остеопороз. Механизмы развития субклинической гиперпродукции глюкокортикоидов мало известны, в связи с чем методы консервативного лечения, как альтернативы оперативному лечению, не разработаны [5].

Согласно современным международным рекомендациям, абсолютными показаниями к проведению хирургического лечения АСК являются лучевые признаки злокачественности образования по данным компьютерной томографии (КТ) [4]. После оперативного лечения больных с АСК необходимо помнить о возможном развитии надпочечниковой недостаточности после хирургического лечения, в связи с чем рекомендуется проводить послеоперационное лечение глюкокортикоидами. Вероятность наличия надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде у этих больных ниже, чем у

больных с СК, поэтому особенно важно уточнение глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности коры надпочечников для решения вопроса о необходимости заместительной терапии.

Материалы и методы

Обследовано 93 пациента (19 мужчин и 74 женщины) в возрасте $51,3 \pm 10,1$ года с объемным образованием надпочечника и 27 здоровых лиц (группа контроля) в возрасте $45,5 \pm 5,7$ лет. Всем пациентам проводили сбор анамнеза, объективный осмотр, лабораторное и инструментальное обследования. Методами иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) и иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни АКТГ в плазме крови, альдостерона (АЛД), ренина и кортизола в сыворотке крови, метанефрины и норметанефрины в плазме крови и моче, свободный кортизол в слюне (СКС). Проводили подавляющие дексаметазоновые тесты (ПДТ) с 1 мг, 2 мг и 8 мг. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортизола (S), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дегидрокортикостерона (A) и 18-ОН-кортикостерона (18-ОНВ) в сыворотке крови, экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), 18-ОН-кортикостерона (U18-ОНВ) и 6 β -гидроксикортизола (U6 β -ОНF), рассчитывали соотношения F/E, B/A, UFF/ UFE и U6 β -ОНF/ UFF.

Согласно клиническим российским (2015 г.) и европейским рекомендациям (2016 г.), у 20 женщин и 2 мужчин в возрасте $48,1 \pm 8,3$ лет диагностирован СК, у 31 женщины и 12 мужчин в возрасте $53,7 \pm 3,2$ лет выявлена АСК по данным иммуноанализа. В каждой группе пациентов методом ВЭЖХ дополнительно определялись уровни предшественников и метаболитов кортикостероидов в крови и моче и оценивалась активность ферментов адреналового стероидогенеза.

Всем больным СК и 20 пациентам с АСК проведена односторонняя адреналэктомия. Показаниями к оперативному лечению пациентов с АСК были большой размер образования ($43,0 \pm 12,9$ мм) или наличие признаков возможной злокачественности по данным лучевой диагностики (нативная плотность — $25,6 \pm 17,3$ HU, APW — $55,9 \pm 18,9$ %).

В первый день после операции всем больным СК и АСК забор крови проводили методом ИХЛА. Всем пациентам с СК с 1-го по 3-й дни после операции внутривенно вводили раствор преднизолона под контролем уровня кортизола в сыворотке крови, определенного методом ИХЛА. На 4-й день после операции пациентов, получающих преднизолон, переводили на таблетированные формы гидрокортизона. Всем прооперированным пациентам с СК и с АСК оценку функционального состояния коры надпочечника на 4-й день после операции (в раннем послеоперационном периоде) проводили методами ВЭЖХ и иммуноанализа. По результатам гормонального обследования, проведенного в раннем послеоперационном периоде (РПП), больных, прооперированных по поводу СК, разделили на две подгруппы: первую подгруппу (СК1) составили 17 пациентов с признаками недостаточности глюкокортикоидов (НГ), во вторую подгруппу (СК2) включили 5 больных без признаков НГ, по данным ИХЛА и ВЭЖХ. Средняя суточная доза преднизолона в первый день после операции у пациентов, прооперированных по поводу СК, с признаками НГ в раннем послеоперационном периоде составила $100 \pm 36,7$ мг/сут, а у пациентов, прооперированных по поводу СК, без признаков НГ в раннем послеоперационном периоде — $75 \pm 38,7$ мг/сут.

В РПП среди пациентов, прооперированных по поводу АСК, только у 5 больных были выявлены признаками НГ в РПП по данным ВЭЖХ. Заместительную гормональную терапию они не получали.

Статистическая обработка и визуализация полученных результатов осуществлялись с применением пакета программ для статистического анализа STATISTICA for WINDOWS (версия 10) и GraphPadPrism 6. При сравнении показателей дооперационного и послеоперационного периодов с показателями группы контроля использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей в динамике применялся тест Вилкоксона. При обработке данных проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Количественные показатели представлены в виде Ме (LQ-UQ), где Ме — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Критерием статистической значимости считали величины $p < 0,05$. В ДОП для поиска оптимальных пороговых значений прогностических предикторов НГ в РПП использовали ROC анализ. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Результаты

СК был диагностирован у больных с объемным образованием коры надпочечника на основании снижения уровня АКТГ [$3,5 (3,0 - 7,5)$ пг/мл; $27,0 (16,0 - 39,0)$ пг/мл, $p < 0,0001$] в плазме крови, повышения СКС [$27,2 (18,6 - 34,9)$ нмоль/л; $6,6 (4,3 - 9,5)$ нмоль/л, $p < 0,0001$], уровней кортизола в сыворотке крови в 9 ч., 21 ч. и отсутствия подавления кортизола после ПДТ с 2 мг [$548 (450 - 680)$ нмоль/л; $38,0 (30,0 - 47,0)$ нмоль/л, $p < 0,0001$] в сравнении с показателями ГК. Уровень кортизола после ПДТ с 8 мг у больных СК не отличался от его фонового уровня и составил $607 (378 - 660)$ нмоль/л, $p = 0,51$.

АСК диагностирована у больных с объемным образованием коры надпочечника на основании снижения уровня АКТГ до $6,4 (4,0 - 9,6)$ пг/мл, $p = 0,0002$, повышения СКС до $15,9 (13,7 - 28,7)$ нмоль/л, $p < 0,0001$, увеличения уровня кортизола в 21 ч. и отсутствия подавления кортизола после ПДТ с 2 мг — $153 (109 - 218)$ нмоль/л, $p = 0,0007$ в сыворотке крови в сравнении с показателями ГК.

По данным ВЭЖХ, у больных СК получено повышение уровней F, B, S в сыворотке крови и соотношений F/E, B/A и UFF/UFE (рис. 1). Полученные результаты указывают на повышение глюкокортикоидной функции коры надпочечников и снижение активности 11β – гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11β -ГСДГ 2 типа).

У пациентов с АСК по данным ВЭЖХ получено увеличение уровня F и соотношения F/E в сыворотке крови (рис. 1). Экскреция с мочой UFF, UFE и U18-ОНВ была увеличена как у больных СК, так и у пациентов с АСК. Увеличение уровня 18-ОНВ в сыворотке крови у больных СК и его экскреции с мочой у пациентов с СК и с АСК указывают на увеличение минералокортикоидной функции коры надпочечников по данным ВЭЖХ.

В РПП больные, прооперированные по поводу СК, были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня кортизола в 9 ч. по данным ИХЛА. Первую подгруппу (СК 1) составили 17 пациентов, прооперированных по поводу СК, у которых уровень кортизола в 9 ч. в сыворотке крови был меньше нижних референсных значений ГК (< 70 нмоль/л), во второй группе у 5 больных, прооперированных по поводу СК (СК 2), данный показатель находился в области референсных значений ГК (> 300 нмоль/л). У больных СК 1 получено снижение уровней кортизола в сравнении с показателями ГК, а у пациентов с СК 2 данные показатели не отличались от результатов ГК по данным ИХЛА и ВЭЖХ (рис. 2). В РПП у больных СК 1 были снижены уровни альдостерона и ренина в сравнении с показателями ГК, а у пациентов с СК 2 уровни альдостерона и ренина не отличались от результатов ГК (рис. 3). У больных СК 1 в РПП по данным ВЭЖХ получено снижение уровня B в сравнении с его уровнем в ДОП до $0,4 (0,4-0,5)$ нг/мл, $p = 0,018$, а у пациентов с СК2 уровень B не отличался от его уровня в ДОП и составил $0,9 (0,7 - 1,1)$ нг/мл, $p = 0,07$.

Результаты ВЭЖХ у больных СК 1 и СК 2 в ДОП были сравнены с показателями ГК. Уровень F в сыворотке крови у пациентов с СК 1 [$141 (125 - 152)$ нг/мл; $75,1 (66,3 - 88,9)$ нг/мл, $p < 0,0001$] и СК 2 [$148 (88-179)$ нг/мл, $p = 0,01$] был увеличен. У больных СК 1 в ДОП были дополнительно повышены уровни B, S, 18-ОНВ и соотношение B/A в сыворотке крови, а также экскреция с мочой U6 β -ОНФ в сравнении с показателями ГК (рис. 4 А, Б, С). Уровень S ($p = 0,04$) в сыворотке крови был выше у больных СК 1 в сравнении с показателями СК 2 в ДОП. Экскреция с мочой UFF, UFE, U18-ОНВ, соотношения F/E и UFF/UFE были увеличены у больных СК 1 и СК 2 (рис. 4 Б, С). Таким образом, признаки снижения активности 11β -ГСДГ 2 типа получены у пациентов СК 1 и СК 2 (рис. 4 С).

Кроме этого, у пациентов, прооперированных по поводу СК, установлены отрицательные корреляционные связи уровня F в сыворотке крови в РПП с уровнем S ($R = -0,81$) в сыворотке крови и экскрецией с мочой U18-ОНВ ($R = -0,88$) в ДОП, а также уровня кортизола, определенного методом ИХЛА, с уровнем B

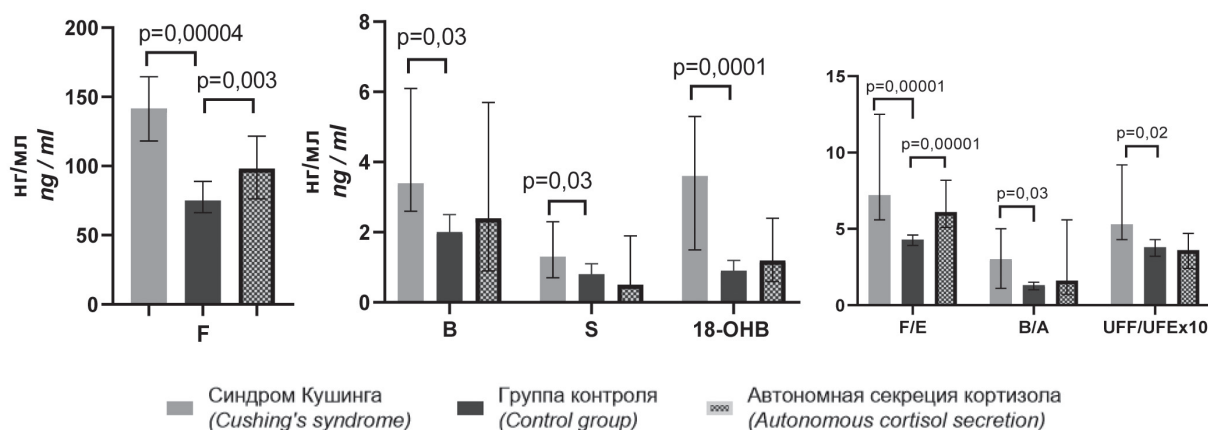


Рисунок 1. Глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников у пациентов с синдромом Кушинга и с автономной секрецией кортизола по данным ВЭЖХ в дооперационном периоде.

Figure 1. Glucocorticoid and mineralocorticoid functions of the adrenal cortex in patients with Cushing's syndrome and patients with autonomous cortisol secretion according to the data of HPLC in the preoperative period.

Примечание: F — кортизол, E — кортизон, B — кортикостерон, A — 11-дегидрокортикостерон, S — 11-дезоксикортизол, 18-ОНВ — 18-гидроксикортикостерон, UFF — свободный кортизол мочи, UFE — свободный кортизон мочи.

Notes: F — cortisol, E — cortisone, B — corticosterone, A — 11-dehydrocorticosterone, S — 11-deoxycortisol, 18-OHB — 18-hydroxycorticosterone, UFF — free urine cortisol, UFE — free urine cortisone.

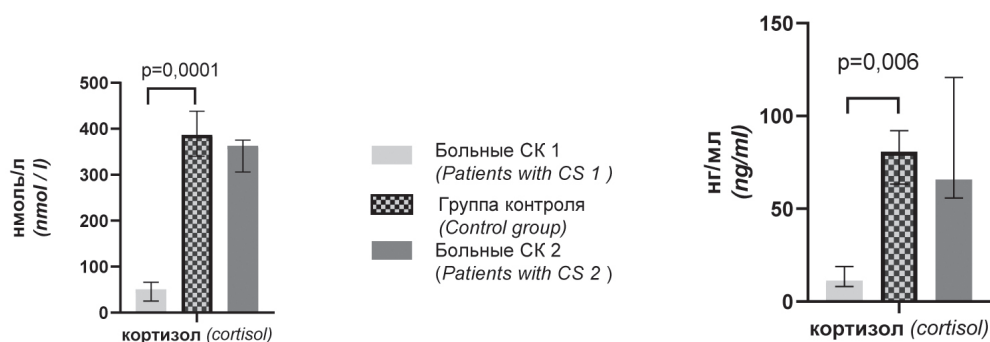


Рисунок 2. Уровни кортизола в 9 часов в сыворотке крови у больных синдромом Кушинга (СК 1 и СК 2)*, по данным ИХЛА и ВЭЖХ в раннем послеоперационном периоде (РПП).

Figure 2. Levels of cortisol at 9 am in patients with Cushing's syndrome (CS 1 and CS 2)* according to immunoassay and HPLC in the early postoperative period.

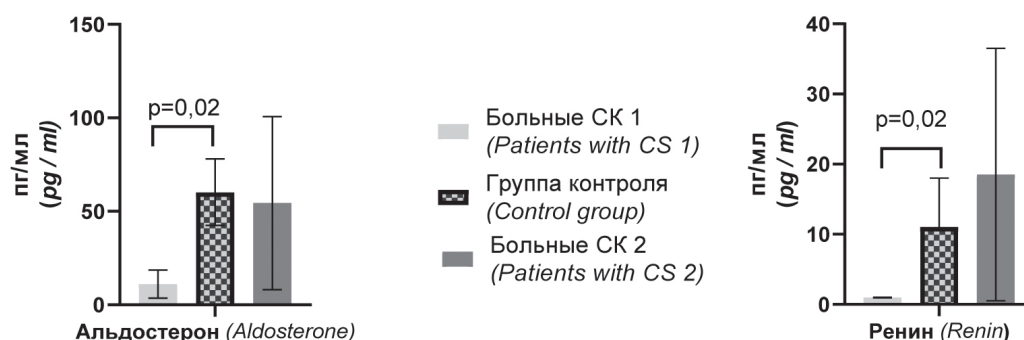


Рисунок 3. Уровни альдостерона и ренина в сыворотке крови у больных СК 1 и СК 2* в сравнении с показателями группы контроля в раннем послеоперационном периоде.

Figure 3. Levels of aldosterone and renin in patients with CS 1 and CS 2* compared with the control group in the early postoperative period.

($R = -0,56$) и экскрецией с мочой UFE ($R = -0,62$), U6 β -ОНФ ($R = -0,82$) в ДОП. Уровни гормональных показателей в крови и моче в ДОП, по данным ВЭЖХ (В более 3,2 нг/мл, 18-ОНВ более 3,7 нг/мл, S более 1,3 нг/мл, U18-ОНВ более 110 мкг/24 ч, 6 β -ОНФ более 300 мкг/24 ч, UFE более 250 мкг/24 ч), с чувствительностью и специфичностью более 80 % предсказывали глюкокортикоидную недостаточность у больных, прооперированных по поводу СК.

В РПП у больных, прооперированных по поводу АСК, уровни глюкокортикоидных гормонов в сыворотке крови (F, E, B, S, A) не отличались от показателей ГК ($p > 0,05$).

Получено увеличение уровня 18-ОНВ в сыворотке крови и его экскреция с мочой, что указывает на повышение минералокортикоидной функции коры надпочечников (рис. 5).

По данным гистологического исследования, у всех пациентов, прооперированных по поводу АСК, выявлена аденокортикальная аденома. У 5 пациентов, прооперированных по поводу АСК со злокачественным потенциалом 1-3 балла по шкале L.M.Weiss, в РПП, по данным ВЭЖХ, были снижены уровни F, E и S, что свидетельствует об уменьшении глюкокортикоидной функции коры

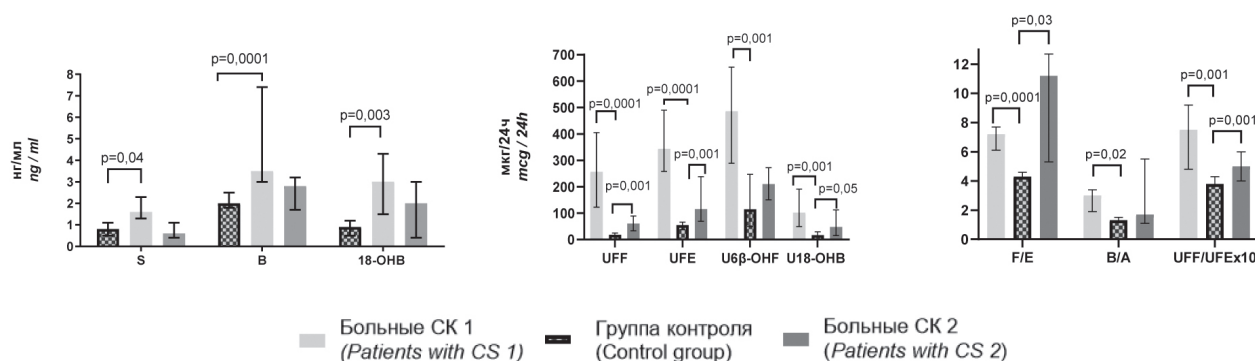


Рисунок 4. Глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников у больных СК 1 и СК 2* по данным ВЭЖХ в дооперационном периоде:

А) уровни S (11-дезоксикортизола), B (кортикостерона) и 18-ОНВ (18-гидроксикортикостерона) в сыворотке крови; Б) экскреция с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), U6 β -ОНФ (6 β -гидроксикортизола) и U18-ОНВ (18-гидроксикортикостерона); В) признаки снижения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа.

Figure 4. Glucocorticoid and mineralocorticoid functions of the adrenal cortex in patients with CS 1 and CS 2* according to the data of HPLC in the preoperative period:

A) levels of S (11-deoxycortisol), B (corticosterone) and 18-OHB (18-hydroxycorticosterone) in serum of blood; B) urinary excretion of free cortisol (UFF), free cortisone (UFE), U6 β -OHF (6 β -hydroxycortisol) and U18-OHB (18-hydroxycorticosterone); C) signs of a decrease in the activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2.

*Примечание: СК1 — больные СК с уровнем кортизола в 9 ч в сыворотке крови в РПП меньше нижних референсных значений ГК; СК2 — больные СК с уровнем кортизола в 9 ч в сыворотке крови в РПП в области референсных значений ГК.

*Notes: CS 1 — patients with Cushing's syndrome with a level of cortisol at 9 am less than the lower reference values of the control group in the early postoperative period; CS 2 — patients with Cushing's syndrome with a level of cortisol at 9 am in the region of reference values of the control group in the early postoperative period.

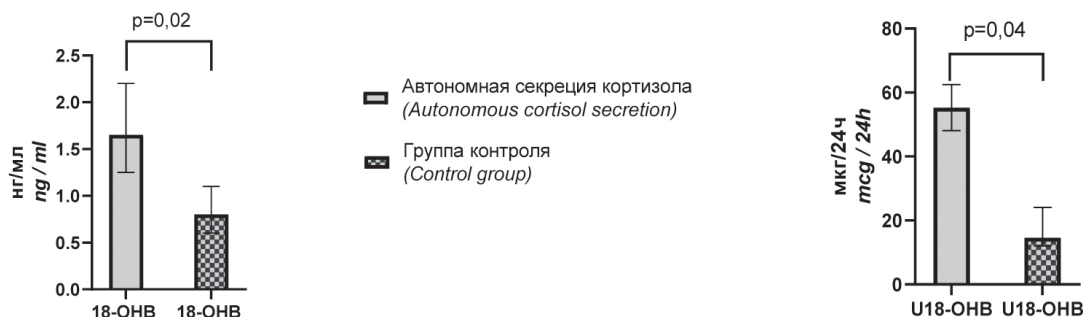


Рисунок 5. Уровень 18-ОН-кортикостерона (18-ОНВ) в сыворотке крови и его экскреция с мочой (U18-ОНВ) в раннем послеоперационном периоде у больных, прооперированных по поводу автономной секреции кортизола, по данным ВЭЖХ.

Figure 5. The level of blood 18-OH-corticosterone (18-OHB) and its urinary excretion (U18-OHB) in patients with autonomous cortisol secretion according to HPLC in the early postoperative period.

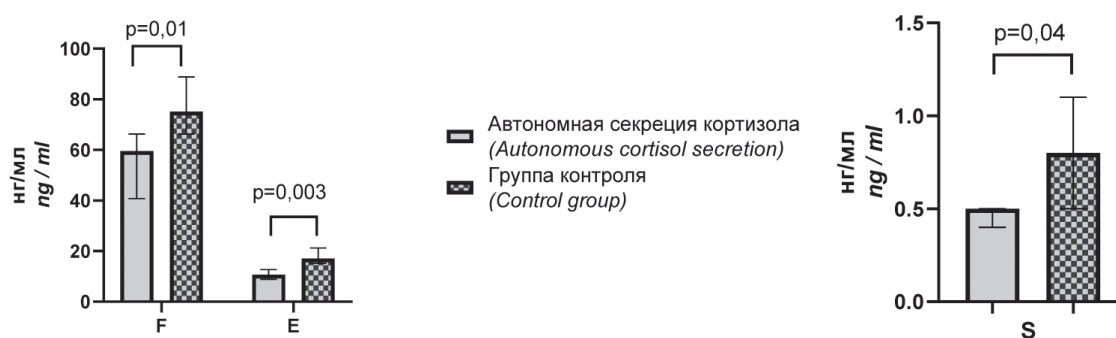


Рисунок 6. Уровни глюкокортикоидов в сыворотке крови у 5 пациентов, прооперированных по поводу автономной секрецией кортизола (АСК) со злокачественным потенциалом, в раннем послеоперационном периоде по данным ВЭЖХ.

Figure 6. Levels of glucocorticoids in blood serum in 5 patients with autonomous cortisol secretion (ACS) with malignant potential according to the data of HPLC in the early postoperative period.

Примечание: F — кортизол, E — кортизон, S — 11-дезоксикортизол.
Notes: F — cortisol, E — cortisone, S — 11-deoxycortisol.

надпочечников (рис. 6). В ДОП у данных больных были повышены уровень В [9,9 (8,3 – 19,5) нг/мл; 4,3 (3,9 – 4,6) нг/мл, $p=0,03$] в сыворотке крови и соотношение В/А [8,5 (4,9 – 9,2); 1,3 (1,0 – 1,5), $p=0,02$] в сравнении с соответствующими показателями ГК и результатами РПП ($p=0,02$). Уровень В более 8,0 нг/мл в сыворотке крови, по данным ВЭЖХ, в ДОП с чувствительностью 100 % и специфичностью 92,3 % ($AUC=0,92$) предсказывал развитие глюкокортикоидной недостаточности в РПП у больных, прооперированных по поводу АСК.

Обсуждение

Согласно европейским рекомендациям ENSAT, всех пациентов с синдромом Кушинга после удаления опухоли надпочечника необходимо вести как больных с острой надпочечниковой недостаточностью, так как функция противоположного надпочечника может быть подавлена [4]. Однако результаты настоящего исследования демонстрируют отсутствие недостаточности выработки глюкокортикоидов у ряда пациентов, прооперированных по поводу синдрома Кушинга. В исследовании у 23 % пациентов, прооперированных по поводу синдрома Кушинга, не установлены признаки недостаточности глюкокортикоидов в раннем послеоперационном периоде, то есть не все пациенты, прооперированные по поводу синдрома Кушинга, нуждаются в заместительной гормональной терапии. В дооперационном периоде у пациентов с синдромом Кушинга без признаков глюкокортикоидной недостаточности в раннем послеоперационном периоде среднее значение артериального давления было ниже, чем у пациентов с синдромом Кушинга с глюкокортикоидной недостаточностью. По результатам гистологического исследования ткани удаленного надпочечника у всех пациентов с синдромом Кушинга была кортикальная аденома (0-2 балла по шкале L.M.Weiss). У пациентов с автономной секрецией кортизола, согласно европейским рекомендациям ENSAT, необходимо помнить о возможном развитии надпочечниковой недостаточности после

хирургического лечения, в связи с чем рекомендуется проводить послеоперационное лечение глюкокортикоидами у всех пациентов с опухолями надпочечников, где имеются доказательства автономной секреции кортизола, основным признаком которого является уровень кортизола >138 нмоль/л после ночного теста с 1 мг дексаметазона [4]. Были проанализированы результаты обследования больных, прооперированных по поводу автономной секреции кортизола в раннем послеоперационном периоде, и получены признаки надпочечниковой недостаточности (латентное течение) только у 5 пациентов. У больных синдромом Кушинга недостаточность глюкокортикоидов была подтверждена данными иммуноанализа и данными высокоэффективной жидкостной хроматографии, а у пациентов с автономной секрецией кортизола — только данными высокоэффективной жидкостной хроматографии. Таким образом, определение глюкокортикоидов и минералокортикоидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, является актуальным для диагностики латентной надпочечниковой недостаточности. У больных синдромом Кушинга с низким уровнем кортизола в раннем послеоперационном периоде были повышены уровни в крови кортикостерона, 18-ОН-кортикостерона, 11-дезоксикортизола в дооперационном периоде. Кроме этого, у данных пациентов были выявлены признаки снижения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа и уменьшение активности фермента CYP3A4, что свидетельствует о нарушении инактивации кортизола в крови и моче. Увеличение данных предшественников глюкокортикоидов и минералокортикоидов можно использовать в качестве прогностических маркеров надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных с синдромом Кушинга. У 5 пациентов с автономной секрецией кортизола с недостаточностью глюкокортикоидов в раннем послеоперационном периоде прогностическим маркером оказался высокий уровень кортикостерона в дооперационном периоде.

Выводы

1. В дооперационном периоде у пациентов с синдромом Кушинга и с автономной секрецией кортизола с признаками недостаточности глюкокортикоидов в раннем послеоперационном периоде были повышены уровень кортикостерона и соотношение кортикостерона к 11-дегидрокортикостерону, у пациентов с синдромом Кушинга дополнительно были увеличены уровни 18-ОН-кортикостерона, 11-дезоксикортизола в сыворотке крови и экскреция с мочой 6 β -гидроксикортизола в отличие от пациентов с синдромом Кушинга и с автономной секрецией кортизола без признаков недостаточности глюкокортикоидов в раннем послеоперационном периоде.
2. По данным высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлены пороговые значения уровней кортикостерона (3,2 нг/мл), 11-дезоксикортизола (1,3 нг/мл), 18-ОН-кортикостерона (3,7 нг/мл) в сыворотке крови и экскреции с мочой свободного кортизола (250 мкг/24 ч), 18-ОН-кортикостерона

(110 мкг/24 ч) и 6 β -гидроксикортизола (300 мкг/24 ч) у больных синдромом Кушинга, при превышении которых в дооперационном периоде имеется риск развития недостаточности коры надпочечников в раннем послеоперационном периоде, что подтверждается наличием отрицательной корреляции с уровнем кортизола после операции.

3. Для пациентов с автономной секрецией кортизола и злокачественным потенциалом 1-3 балла по шкале L.M. Weiss уровень кортикостерона в сыворотке крови больше 8,0 нг/мл в дооперационном периоде с чувствительностью 92 % и специфичностью 100 % указывает на возможность развития недостаточности коры надпочечников в раннем послеоперационном периоде.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С., Коваленко Е. И., Ветшев С. П. Инциденталомы надпочечника: спорные вопросы диагностики и хирургической тактики // *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. – 2004. – №6. – С. 62-65.
2. Raff H., Sharma S.T., Nieman L.K. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia // *Compr Physiol*. – 2014 – № 4(2) – P. 739–769. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130035>.
3. Beierwaltes W.H., Sturman M.F., Ryo U., Ice R.D. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. // *J Nucl Med*. – 1974 – №15 – P. 246-251. PMID: 4361925
4. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. // *European Journal of Endocrinology* – 2016 – №175. – P. G1-G34. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>.
5. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Каминарская Ю.А. Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга // *Эндокринная хирургия* – 2016. – Т.10 – №1 – P. 13-22. <https://doi.org/10.14341/serg2016113-22>

Информация об авторах

Буйнова Мария Олеговна, аспирант кафедры эндокринологии им. ак. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mabuynova28@gmail.com.

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н. проф., заведующий кафедрой эндокринологии им. ак. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: natvorokh@mail.ru.

REFERENCES

1. Vetshev P.S., Kovalenko E.I., Vetshev S.P. Incidentaloma of adrenal glands: controversial questions of diagnosis and surgical tactics. *N.I. Pirogov Surgery*. 2004;6:62-65. (in Russ.)
2. Raff H., Sharma ST, Nieman LK. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Compr Physiol*. 2014; 4(2):739–769. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130035>.
3. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, Ice RD. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J Nucl Med*. 1974;15(4):246-251. PMID: 4361925
4. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175:G1-34. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>.
5. Kuznetsov N.S., Latkina N.V., Kaminarskaya Y.A. Actuality and promising areas of studying the problem of subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine surgery*. 2016;10(1):13-22. (in Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg2016113-22>

Information about the authors

Maria O. Buynova, graduate student of the V. G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: mabuynova28@gmail.com

Natalya V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V. G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: natvorokh@mail.ru.

Lyudmila I. Velikanova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Scientific Laboratory of Chromatography, I.I. Mechnikov

Великанова Людмила Иосифовна, д.б.н., проф., заведующий НИЛ хроматографии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9352-4035. E-mail: velikanova46@gmail.com.

Стрельникова Елена Геннадьевна, к.х.н. ст.н.с. НИЛ хроматографии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1208-8092. E-mail: lstrelnikova@inbox.ru.

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н. профессор кафедры эндокринологии им. ак. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9352-4035. E-mail: velikanova46@gmail.com.

Elena G. Strelnikova, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher of Scientific Laboratory of Chromatography, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1208-8092. E-mail: lstrelnikova@inbox.ru.

Vitaliy L. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the V. G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

Вклад авторов

М.О. Буйнова — обзор публикаций по теме статьи.
Н.В. Ворохобина — разработка дизайна исследования.
Л.И. Великанова, Е.Г. Стрельникова — получение и анализ данных.
М.О. Буйнова, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, Е.Г. В.Л. Баранов — написание текста рукописи.

Authors contribution

M.O. Buinova — review of publications on the topic of the article.
N.V. Vorokhobina — research design development.
L.I. Velikanova, E.G. Strelnikova — obtaining and analysis of the data.
M.O. Buinova, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, V.L. Baranov — writing the text of the manuscript.

Получено / Received: 11.03.2020

Принято к печати / Accepted: 21.05.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.34-008.87:616-056.52
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-38-45

Особенность микробиоты толстой кишки у пациентов с разными фенотипами ожирения (пилотное исследование)

Н.И. Волкова, Ю.Л. Набока, Л.А. Ганенко, О.С. Оксенюк

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить микробиоту толстой кишки у пациентов с различными типами ожирения и у здоровых людей. **Материалы и методы:** обследованы 37 человек (средний возраст $39,6 \pm 4,2$ года) за период 2018 – 2019 гг. Сформированы три клинические группы. I группа ($n = 11$) — здоровые люди с нормальной массой тела (контроль), II группа ($n = 13$) — пациенты с метаболически здоровым ожирением, III группа ($n = 13$) — с ожирением и метаболическими нарушениями. У всех пациентов исследованы основные метаболические показатели и выполнена количественная оценка состояния микробиоценоза толстой кишки. **Результаты:** у обследуемых I, II и III групп в фекалиях, по сравнению с формально-нормативными количественными показателями, наблюдаются однонаправленные изменения, характеризующиеся снижением ($p < 0,05$) *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *B. thetaiotaomicron* и повышением ($p < 0,05$) *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. Изменения микробиоты толстой кишки во II и III группах характеризуются появлением *Proteus* spp. и *Klebsiella* spp. (9,1 % и 8,3 % соответственно). Только в III группе в фекалиях обнаружены *C. difficile* (8,3 %) и повышена частота обнаружения банальных *E.coli*. Количество *F.prausnitzii* было снижено ($p < 0,05$) в III группе, по сравнению с I группой. **Выводы:** полученные в результате пилотного исследования данные свидетельствуют об изменениях микробиоты толстой кишки у людей с разными фенотипами ожирения.

Ключевые слова: ожирение, метаболически здоровое ожирение, микробиота толстой кишки.

Для цитирования: Волкова Н.И., Набока Ю.Л., Ганенко Л.А., Оксенюк О.С. Особенность микробиоты толстой кишки у пациентов с разными фенотипами ожирения (пилотное исследование). *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):38-45. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-38-45.

Контактное лицо: Лилия Александровна Ганенко, ganenko.lilia@yandex.ru.

A feature of the microbiota of the colon in patients with different phenotypes of obesity (pilot study)

N.I. Volkova, Y.L. Naboka, L.A. Ganenko, O.S. Oksenuk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to study the microbiota of the colon in patients with various types of obesity and in healthy people. **Materials and methods:** 37 people were examined (average age 39.6 ± 4.2 years) for the period 2018 – 2019. Formed 3 clinical groups. I group ($n = 11$) — healthy people with normal body weight (control), II group ($n = 13$) — patients with metabolically healthy obesity (МНО), III group ($n = 13$) — with obesity and metabolic disorders. In all patients, the basic metabolic parameters were studied and a quantitative assessment of the state of colon microbiocenosis was performed. **Results:** compared to the formal-normative quantitative indicators, the examined fecal groups I, II and III showed unidirectional changes characterized by a decrease ($p < 0.05$) of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *B. thetaiotaomicron* and an increase ($p < 0.05$) *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. Colon microbiota changes in groups II and III are characterized by the appearance of *Proteus* spp. and *Klebsiella* spp. (9.1 % and 8.3 % respectively). *C. difficile* (8.3 %) was detected in feces only in group III and the frequency of detection of banal *E. coli* was increased. The amount of *F. prausnitzii* was reduced ($p < 0.05$) in group III compared with group I. **Conclusion:** the data obtained as a result of a pilot study indicate changes in the microbiota of the colon in people with different phenotypes of obesity.

Key words: obesity, metabolically healthy obesity, colon microbiota.

For citation: Volkova N.I., Naboka Y.L., Ganenko L.A., Oksenuk O.S. A feature of the microbiota of the colon in patients with different phenotypes of obesity (pilot study). *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):38-45. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-38-45.

Corresponding author: Liliya A. Ganenko, ganenko.lilia@yandex.ru.

Введение

Распространенность ожирения и избыточной массы тела во всем мире за последние три десятилетия возросла более чем на 27 %, в результате чего число заболевших людей достигло примерно 2,1 миллиарда [1]. Прогнозируется, что к 2030 г. почти 40 % населения мира будет иметь избыточный вес, а каждый пятый будет страдать ожирением [2]. Известно, что ожирение является одним из основных факторов, вызывающих различные хронические заболевания, включая сердечно-сосудистые, неалкогольную жировую болезнь печени, сахарный диабет 2 типа и некоторые виды рака [3].

В настоящее время большой интерес исследователей сфокусирован на концепции «не все ожирение одинаково», то есть есть подгруппа людей с ожирением, но без нарушения метаболического профиля. Такой фенотип ожирения назван «метаболически здоровым ожирением» (МЗО). МЗО характеризуется отсутствием метаболических нарушений, таких как дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертония и неблагоприятный воспалительный профиль [4]. За последнее десятилетие появляется все больше фактов, указывающих, что микробиота толстой кишки является потенциальным фактором, участвующим в патофизиологии как ожирения, так и связанных с ним нарушений обмена веществ [5].

Цель исследования — изучить микробиоту толстой кишки у пациентов с различными типами ожирения.

Материалы и методы

Проведено когортное одномоментное одномоментное исследование в соответствии с международными стандартами GCP на базе кафедры внутренних болезней № 3, кафедры микробиологии и вирусологии № 1, центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ в период 2018 – 2019 гг.

Для реализации цели исследования были обследованы 37 пациентов и сформированы три клинические группы. Критерии включения для всех групп — отсутствие приема антибиотиков, пребиотических и пробиотических препаратов в течение трёх месяцев до включения в исследование, информированное согласие на участие в исследовании. Дополнительные критерии включения в I группу (группа контроля) — индекс массы тела (ИМТ) $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, отсутствие метаболических нарушений; во II группу — ИМТ $> 24,9 \text{ кг/м}^2$, отсутствие метаболических нарушений; в III группу — ИМТ $> 24,9 \text{ кг/м}^2$, наличие метаболических нарушений. Критерии исключения для всех групп — тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность), заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), лю-

бое острое заболевание, депрессия, алкоголизм, беременность.

Первичное обследование включало сбор жалоб, анамнеза, стандартное клиническое обследование по системам органов, оценку атропометрических показателей, таких как масса тела, рост, расчет ИМТ путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2003 г.), измерение окружности талии (ОТ) — середина расстояния между нижним ребром и подвздошным ребром (National Institutes of Health, 2007), артериального давления (АД) и анкетирование с помощью специально разработанного опросника, содержащего разделы, посвященные стилю питания, уровню физической нагрузки, способу рождения (через естественные пути или кесарево сечение), виду вскармливания (грудное или с помощью питательной смеси).

Лабораторное обследование включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Исследовали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови коммерческими наборами определяли: адипонектин (MD-E09 Mediagnost GmbH, Германия), фетуин-А (RD191037100 BioVendor, Чехия), инсулин (EIA2935 DRG International Inc, США), С-реактивный белок, ультрачувствительный (EIA3954 DRG International Inc, США) с использованием анализатора Victor 2 (Финляндия).

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов без сахарного диабета (СД) в анамнезе проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы по протоколу, предложенному ВОЗ [1985 г.], у пациентов с СД в анамнезе углеводный обмен оценивался с помощью определения уровня глюкозы крови натощак. Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с диагностическими критериями СД и других нарушений углеводного обмена. Для определения инсулиновой резистентности рассчитывался индекс Нома-IR по формуле $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Инсулиновая резистентность диагностировалась при показателе индекса Нома-IR $\geq 2,77$. Поскольку в настоящее время нет единых дефиниций определения метаболически здорового фенотипа ожирения, нами были использованы критерии Wildmana [6]. Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Количественную оценку состояния микробиоценоза толстого кишечника проводили методом Real-time PCR набором «Колонофлор 16» («АЛЬФАЛАБ», Россия) с помощью детектирующего амплификатора «ДТлайт» («ДНК-Технология», Россия) Сбор образцов кала осуществлялся согласно рекомендациям отраслевого стандарта¹. Проведение научно-исследовательской работы одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО «Ростовский государствен-

¹ Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). – М., 2003

Таблица / Table 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов I, II и III групп
Clinical and laboratory characteristics of patients of groups I, II and III

Показатели <i>Descriptor</i>	Группа I <i>Group I</i> n=11	Группа II <i>Group II</i> n=13	Группа III <i>Group III</i> n=13	P
Возраст, лет <i>Age</i>	28,9±3,5	38,3±4,2	49,8±3,9	<0,01
ИМТ, кг/м ² <i>BMI</i>	19.8[18.4;22]	32.5[31;35]	32[31;34]	<0.0001
ОТ, см <i>WC</i>	73 [68; 74.5]	104 [100;111]	106 [100; 12]	<0.0001
Глюкоза натощак, ммоль/л <i>Fasting glucose</i>	5.06 [4.25; 5.2]	4.88 [4.7; 5.3]	6.1 [5.32; 8.25]	0,007
Глюкоза через 2 часа после ОГТТ с 75 гр. глюкозы, ммоль/л <i>2 hours after test plasma glucose</i>	5.3 [4.46;5.75]	5.77 [5.04; 6.4]	-	0,2
НОМА <i>NOMA</i>	1.86 [1.47;2.82]	3.75 [2.07; 7.27]	5.11 [4.55;10.8]	0,001
ОХС, ммоль/л <i>Total-C</i>	4.63 [4.41;5.81]	5.35 [4.5; 5.95]	5.59 [4.8; 6.17]	0,4
ЛПВП, ммоль/л <i>HDL-C mmol/l</i>	1.94 [1.5; 2.34]	1.6 [1.38; 1.84]	1.5 [1.24; 1.77]	0,6
ЛПНП, ммоль/л <i>LDL-C</i>	2.7 [2.3; 3.01]	3.12 [2.69; 4.22]	3.7 [2.28; 4.09]	0,2
ТГ, ммоль/л <i>TAG, mmol/L</i>	0.83 [0.47;1.23]	1.19 [0.84; 1.6]	1.69 [1.15;2.75]	0,02
ИРИ, мкЕд/мл <i>insulin</i>	9.3 [7.49; 15.1]	18.8 [9.48; 31.3]	21.6 [15.5;38.9]	0,02
СРБ, мг/л <i>CRP</i>	1.21 [0.57;2.04]	2.65 [1.31; 5.12]	4.07 [1.11;5.12]	0,043
АЛТ, ммоль/л <i>ALT</i>	0.6 [0.26; 1.02]	0.37 [0.21; 0.67]	0.61 [0.54;0.77]	0,2
АСТ, ммоль/л <i>AST</i>	0.35 [0.28;0.47]	0.38 [0.28; 0.55]	0.46 [0.35;0.51]	0,4
Адипонектин, мкг/мл <i>Adiponectin</i>	15.4 [11.1;20.1]	9.62 [7.59; 12.1]	8.74 [4.84;11.5]	0,004
Фетуин А, мкг/мл <i>Fetuin-A</i>	362 [288; 406]	292 [276; 323]	327 [212; 344]	0,3

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, НОМА — Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ИРИ — иммунореактивный инсулин, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, «р» — межгрупповой анализ.

Notes: BMI — body mass index, WC — waistline, HOMA — Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, Total-C — total cholesterol, HDL-C — high density lipoproteins, LDL-C — low density lipoproteins, TAG — triglycerides, insulin — immunoreactive insulin, CRP — C-reactive protein, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, “p” — intergroup analysis.

ный медицинский университет» Минздрава России. Выписка из протокола No 20/19 от 12.12.2019. Статистическую обработку данных выполняли в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение количественных характеристик (медиана) микроорганизмов, верифицированных в толстой кишке, проводили с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неменьи). Различия признавались статистически

значимыми на уровне $p < 0,05$. В работе был проведен кластерный анализ с построением дендрограмм. Различия между объектами оценивались на основе уровней концентраций и частот встречаемости признака. Для анализа сходства использовался метод Варда (расстояние Брея-Кёртиса). Оценку значимости различий между паттернами проводили методом PERMANOVA, основанным на тестах перестановок для матрицы индексов Брея-Кёртиса (Сёренсена) для всех наблюдений.

Результаты

У обследуемых I, II и III групп в фекалиях по сравнению с формально-нормативными количественными показателями, приведенными в стандарте «Колонифлор 16», наблюдали однонаправленные изменения, характеризующиеся снижением ($p < 0,05$) *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *B. thetaiotaomicron* и повышением ($p < 0,05$) общей бактериальной массы, *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. (табл. 2).

У обследуемых I группы помимо вышеуказанных изменений в одном случае (9,1 %) в фекалиях верифицировали *Candida* spp. в количестве превышающим формально-допустимые и *C. perfringens*. У трех пациентов (27,3 %) обнаружены *P.micra*. Необходимо отметить, что количественные характеристики для двух последних видов отсутствуют в нормативных показателях. Однако у об-

следуемых I группы (из данных анамнеза) отсутствовали жалобы на дисфункцию кишечника. Они до момента настоящего исследования никогда не обращались к гастроэнтерологу и не проводили изучение микробиоты толстой кишки. Таким образом, полученные результаты можно считать формально-нормативными для конкретного региона, возраста, этнической группы. У обследуемых II и III групп в фекалиях также обнаружены *C.perfringens*. В нормативных показателях приводят лишь количественные результаты без частот обнаружения исследуемых таксонов. Интересным представлялось следующее обстоятельство, частота обнаружения *C.perfringens* нарастала ($p > 0,05$) по вектору $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ группы (18,2 %, 23,1 %, 30,8 % соответственно). Несколько иную тенденцию наблюдали в частоте обнаружения *P.micra* с максимальным значением во II группе (38,5 %) по сравнению с аналогичными показателями в I (27,3 %) и III (30,8 %) группах.

Таблица / Table 2

Сравнение количественных показателей микробиоты толстой кишки у исследуемых I, II и III групп с формально-нормативными
Comparison of quantitative indicators of colon microbiota in the studied groups I, II and III with formal-normative ones

Показатель Descriptor	Норма Normal rang	Группа I Group I n=11	p	Группа II Group II n=13	p	Группа III Group III n=13	p
Общая бактериальная масса total bacterial number	$<10^{12}$	12 ¹ [11;12]	0,018	12[11;12]	0,013	11[11;12]	0,005
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 - 10^8	6[5;6]	0,003	5[5;6]	0,001	6[5;7]	0,012
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^9 - 10^{10}	5[5;5]	0,002	5[5;7]	0,002	5[5;8]	0,002
<i>Escherichia coli</i>	10^7 - 10^8	6[6;6]	0,66	6,5[5;8]	0,58	6[5;8]	0,08
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic	$<10^4$	0[0;0]	NGV	6[6;6]	NGV	0[0;0]	NGV
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10^9 - 10^{12}	11[10,5;12]	1	11,5[10,5;12]	1	11[11;11]	1
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8 - 10^{11}	11[10;11]	1	10[10;10]	0,12	10[9;10]	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$<10^4$	0[0;0]	NGV	5[5;5]	0,02	6[5;8]	0,03
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$<10^4$	0[0;0]	NGV	5[5;5]	0,03	6[6;6]	0,04
<i>Candida</i> spp.	$<10^4$	14[14;14]	NGV	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV
<i>Staphylococcus aureus</i>	$<10^4$	14[14;14]	NGV	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV
<i>Enterococcus</i> spp.	$<10^8$	5[5;5]	1	5[5;5]	1	5[5;6]	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	10^9 - 10^{12}	8,5[8;9]	0,006	9[8;9]	0,031	8[7;8]	0,008
<i>Clostridium perfringens</i>	0	6,5[6;7]	NGV	6[6;7]	NGV	6[6;7]	NGV
<i>Clostridium difficile</i>	0	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV	9[9;9]	NGV
<i>Proteus</i> spp.	$<10^4$	0[0;0]	NGV	6[6;6]	0,03	5[5;5]	0,02
<i>Enterobacter</i> spp. / <i>Citrobacter</i> spp	$<10^4$	7[6;7]	0,002	7[7;8]	0,0007	8[5;8]	0,001
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV
<i>Parvimonas micra</i>	0	7[7;7]	NGV	6[6;6]	NGV	6[6;6,5]	NGV
<i>Salmonella</i> spp.	0	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV
<i>Shigella</i> spp.	0	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV	0[0;0]	NGV
Отношение <i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i>	0,01-100	3[0,01;6,67]	1	5[0,01;20]	0,99	6,88[3,12;35]	1

Примечание: 1 — степень встречаемости показателя.

Note: 1 — the degree of occurrence of the indicator.

Однако полученные в исследуемых группах показатели не имели значимых отличий ($p > 0,05$). Изменения микробиоты толстой кишки во II и III группах характеризовались появлением в фекалиях представителей семейства Enterobacteriaceae – Proteus spp. (по 7,7 %) и Klebsiella spp. (15,4 % и 30,8 % соответственно) в количествах ($p < 0,05$) превышающих формально-нормативные (табл. 2). Количество банальных E.coli в исследуемых группах было снижено ($p > 0,05$). При проведении сравнительного анализа по признаку частот обнаружения различных видов и / или родов микроорганизмов в фекалиях обследуемых значимые отличия регистрировали только для штаммов банальных E.coli, их количество в исследуемых группах было ниже ($p > 0,05$) формально-нормативных, частота обнаружения которых была значимо выше ($p = 0,03$) в III группе, по сравнению с аналогичными показателями в I и II группах. Только в фекалиях обследуемых II группы (7,7 %) верифицированы энтеропатогенные штаммы E.coli в количестве превышающим формально-норматив-

ные. Только в III группе в фекалиях обнаружены (7,7 %) штаммы C. difficile. Был проведен сравнительный анализ средних значений (медиана) количественных показателей различных таксонов микробиоты толстой кишки не только с формально-нормативными, но и межгрупповой. Отличия обнаружены лишь для F. prausnitzii, количество которых было значимо меньше ($p = 0,02$) в III группе по сравнению с I группой. Несмотря на выявленные различия в частоте обнаружения некоторых таксонов микроорганизмов в исследуемых группах при проведении иерархической кластеризации результатов по признаку частоты встречаемости значимая связь кластера с фактором «группа» не обнаружена ($p = 0,08$) (рис. 1, табл. 3).

На дендрограмме визуализируются три кластера, в которых практически с равнозначной частотой входят обследуемые всех групп. Результаты дендрограммы подтверждены проведенным многофакторным анализом (статистика PERMANOVA: $R^2 = 0,7191$, $p = 0,3999$ перестановок).

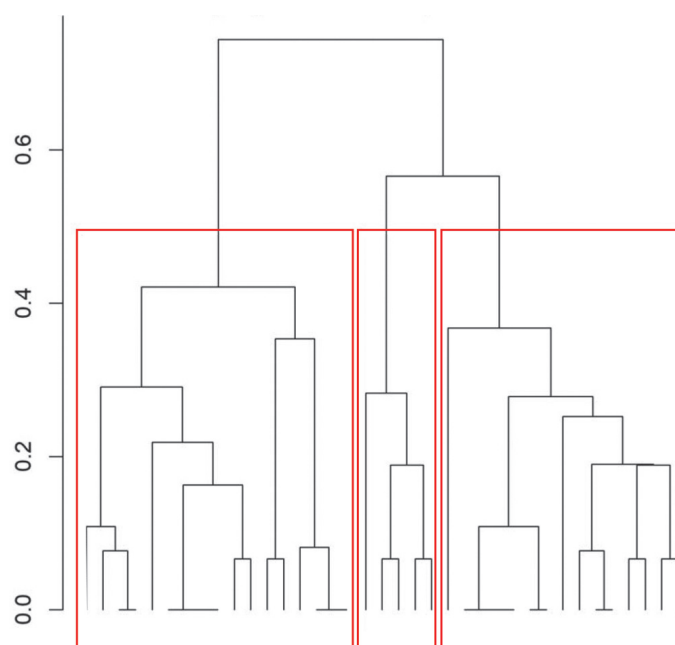


Рисунок 1. Иерархическая кластеризация результатов по встречаемости микроорганизмов толстой кишки.

Figure 1. Hierarchical clustering of results on the occurrence of colon microorganisms.

Примечание: Список листов (конечных точек) дендрограммы по порядку: 25,22,9,32,33,31,27,2,23,17,28,24,37,36,29,12,20,18,4,5,30,34,35,19,11,6,7,8,16,3,26,13,14,1,10,15,21.

Note: List of dendrogram sheets (end points) in order: 25,22,9,32,33,31,27,2,23,17,28,24,37,36,29,12,20,18,4,5,30,34,35,19,11,6,7,8,16,3,26,13,14,1,10,15,21

Таблица / Table 3

Характеристика кластеров
Characterization of clusters

Группа Group	Кластер 1 Cluster 1	Кластер 2 Cluster 2	Кластер 3 Cluster 3
1	1,3,6,7,8,10,11	2,9	4,5
2	13,14,15,16,19,21	12,17,20, 22,23,24	18
3	26,35	25,27,28,29,31,32,33,36,37	30,34

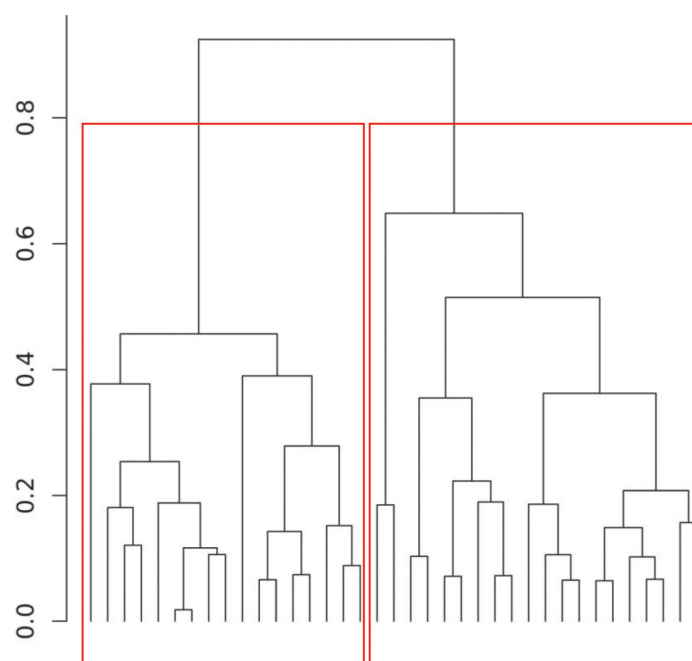


Рисунок 2. Иерархическая кластеризация результатов по концентрации микроорганизмов толстой кишки.
Figure 2. Hierarchical clustering of results on the concentration of microorganisms of the colon.

Примечание: Список листов (конечных точек) дендрограммы по порядку: 37, 17, 5, 10, 31, 8, 13, 7, 24, 12, 14, 15, 6, 26, 27, 28, 32, 34, 36, 22, 33, 2, 9, 23, 20, 25, 35, 3, 4, 11, 21, 30, 19, 16, 18, 1, 29.

Note: List of dendrogram sheets (end points) in order: 37, 17, 5, 10, 31, 8, 13, 7, 24, 12, 14, 15, 6, 26, 27, 28, 32, 34, 36, 22, 33, 2, 9, 23, 20, 25, 35, 3, 4, 11, 21, 30, 19, 16, 18, 1, 29.

Таблица / Table 4

Характеристика кластеров Characterization of clusters

Группа Group	Кластер 1 Cluster 1	Кластер 2 Cluster 2
1	1,3,5,8	2,4,6,7,9,10,11
2	13,16,17,18,19,21,23,24	12,14,15,20,22
3	25,28,29,30,31,36,37	26,27,32,33,34,35

Аналогичные результаты получены и при иерархической кластеризации результатов по признаку концентрации выделенных микроорганизмов (рис. 2, табл. 4).

Обсуждение

Количественные и качественные изменения в микробиоте толстой кишки могут являться триггером в развитии ожирения и метаболических нарушений [5]. Однако краеугольным камнем в интерпретации результатов микробиоты при различных фенотипах ожирения являются вопросы «нормы». Сравнивали количественные показатели микробиоты толстой кишки обследуемых с формально-нормативными, приведенными в стандарте «Колонофлор 16». У здоровых людей (I группа) были обнаружены значимые отличия, характеризующиеся снижением и повышением ($p < 0,05$) некоторых таксонов микробиоты. Результаты исследований, в частности, проекта Human Microbiome Project (HMP) [7], основанные

на индикации 16S rRNA бактерий убедительно доказали, что понятие «норма» зависит от множества факторов: возраста, этнической принадлежности, приема препаратов, различных групп в анализе и других факторов [7]. Поэтому полученные во II и III группах результаты сравнили не только с формальными показателями, но и с показателями I группы. Дискутабельным является вопрос отсутствия *C. perfringens* в фекалиях здоровых людей (если использовать для интерпретации набор «Колонофлор 16»). В отечественных и зарубежных учебниках по микробиологии [8,9] данный микроорганизм относят к основным представителям микрофлоры толстой кишки. Поэтому верификация данных таксонов в исследуемых группах является вариантом нормы. В пилотном исследовании было выявлено, что у обследуемых III группы существуют свои нюансы микробиоты толстой кишки, в частности, снижение количества *E. faecalis* по сравнению с аналогичными показателями в I и II группах, что находится в контексте с исследованиями E. Patterson

(2016) et al. [10], R. Caesar (2015) et al. [11] и диссонирует с результатами F. Del Chierico (2018) et al. [12]. В III группе значимо повышена частота обнаружения банальных *E.coli*, по сравнению с аналогичными показателями в I и II группах. Необходимо отметить, что представители семейства Enterobacteriaceae, в частности *E.coli*, относят к группе факультативно-анаэробных грамотрицательных палочек и являются представителями симбионтной микробиоты [8,9]. Нарастание частоты обнаружения *E.coli* в III группе требует дальнейшего изучения, так как по данным R.B. Radilla-Vazquez et al. отсутствие в микробиоте толстой кишки *E.coli* было независимым предиктором увеличения ИМТ [13]. Только у обследуемых III группы в фекалиях регистрировали *C. difficile*. В данном пилотном исследовании нельзя ответить на вопрос: «Это случайная находка или, быть может, некий маркер изменения микробиоты толстой кишки при ожирении с метаболическим синдромом?». По данным современной литературы, пациенты с ожирением имеют меньшее бактериальное разнообразие, чем худые люди [13]. Однако настоящие данные, наоборот, выявили более низкое бактериальное разнообразие у здоровых худых обследуемых (I группа), а более разнообразный композиционный состав микробиоты толстой кишки — у пациентов с метаболически нездоровым ожирением (III группа).

Таким образом, полученные в результате пилотного исследования данные, безусловно, свидетельствуют об изменениях микробиоты толстой кишки у людей с ожирением и метаболическими нарушениями. Требуется

дальнейшее изучение микробиоценоза толстой кишки у пациентов с различными типами ожирения, но уже с большим количеством обследуемых в группах.

Выводы

1. У здоровых людей в микробиоте толстой кишки по сравнению с формально-нормативными показателями снижено ($p < 0,05$) количество. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *B. thetaiotaomicron* и повышены ($p < 0,05$) показатели общей бактериальной массы, *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp.

2. У обследуемых с метаболически здоровым ожирением (II группа) наблюдаются

изменения микробиоты аналогичные I группе. Однако в отличие от I группы в фекалиях обнаружены *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. в количествах ($p < 0,05$) превышающих формально-нормативные.

3. У обследуемых с метаболически нездоровым ожирением помимо изменений, выявленных в I и II группах, в фекалиях обнаружены *C.difficile*, а также значимое ($p < 0,05$) снижение *F.prausnitzii* и повышение ($p < 0,05$) частот обнаружения банальных *E.coli* и *Klebsiella* spp.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. // *Obes. Rev.* - 2018. - V. 19(2). - P.121-149. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
2. Meldrum D.R., Morris M.A., Gambone J.C. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? // *Fertil Steril.* - 2017. - V.107(4). - P.833-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>.
3. Goossens G.H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. // *Obes Facts.* - 2017. - V.10(3). - P.207–215. <https://doi.org/10.1159/000471488>.
4. Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть II). // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* - 2019. - Т.14(2). - С.391-396. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>
5. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S., Tuccinardi D., Barrea L. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. // *Int J Obes Suppl.* - 2019. - V.9(1). - P.10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>.
6. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants and implications. // *Ann N.Y. Acad. Sci.* - 2017. - V.139(1). - P.85-100. <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
7. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. Proctor L.M., Sechi S., DiGiacomo N.D., Fettweis J.M., et al. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human

REFERENCES

1. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes. Rev.* 2018;19(2):121-149. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
2. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? *Fertil Steril.* 2017;107(4):833-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>.
3. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207–215. <https://doi.org/10.1159/000471488>.
4. Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (Part II). *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(2):391-396. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>
5. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S., Tuccinardi D., Barrea L. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):10–19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
6. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391(1):85–100. doi <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
7. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. Proctor LM, Sechi S, DiGiacomo ND, Fettweis JM, et al. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human

- man health and disease. // *Cell Host Microbe*. - 2014. - V.16(3). - P.276-89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>.
8. Зверев В.В., Быков А.С. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. - М.: «МИА», 2016.
 9. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Medical Microbiology 8-th edition (United States of America)* - Elsevier, 2016.
 10. Patterson E., Ryan P.M., Cryan J.F., Dinan T.G., Ross R.P., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. // *Postgraduate Medical Journal*. - 2016. - V.92. - P.286-300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>
 11. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., Cani P.D., Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. // *Cell Metab*. - 2015. - V.22. - P.658-68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>
 12. Chierico D., Abbatini F., Russo A., Quagliariello A., Reddel S., et al. Gut Microbiota Markers in Obese Adolescent and Adult Patients: Age-Dependent Differential Patterns. // *Front Microbiol*. - 2018. - V.9. - P.1210. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01210>
 13. Radilla-Vázquez R.B., Parra-Rojas I., Martínez-Hernández N.E., Márquez-Sandoval Y.F., Illades-Aguir B. et al. Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia in Young Obese Mexican Subjects. // *Obes Facts*. - 2016. - V.9(1). - P.1-11. <https://doi.org/10.1159/000442479>
 - health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014;16(3):276-289. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>.
 8. Zverev V.V., Bykov A.S. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya*. M.: «MIA». 2016. (In Russ.)
 9. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Medical Microbiology 8-th edition (United States of America)*. Elsevier, 2016.
 10. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal* 2016;92:286-300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>
 11. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*. 2015;22:658-68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>
 12. Chierico D, Abbatini F, Russo A, Quagliariello A, Reddel S, et al. Gut Microbiota Markers in Obese Adolescent and Adult Patients: Age-Dependent Differential Patterns. *Front Microbiol*. 2018;9:1210. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01210>
 13. Radilla-Vázquez RB, Parra-Rojas I, Martínez-Hernández NE, Márquez-Sandoval YF, Illades-Aguir B. et al. Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia in Young Obese Mexican Subjects. *Obes Facts*. 2016;9(1):1-11. <https://doi.org/10.1159/000442479>

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4874-7835. E-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Набока Юлия Лазаревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0937-4573. E-mail: nagu22@mail.ru.

Ганенко Лилия Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3381-9894. E-mail: ganenko.lilia@yandex.ru.

Оксенюк Оксана Станиславовна, к.м.н., руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории. Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2592-1167, Email: oksenuk_o@bk.ru.

Вклад авторов

Н.И. Волкова, Ю.Л. Набока – разработка дизайна исследования.

О.С. Оксенюк – получение и анализ данных.

Л.А. Ганенко – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Information about the authors

Natalia I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-7835. E-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of microbiology and virology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0937-4573. E-mail: nagu22@mail.ru.

Liliya A. Ganenko, assistant of the Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-3381-9894, e-mail: ganenko.lilia@yandex.ru.

Oksana S. Oksenuk, Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-2592-1167, Email: oksenuk_o@bk.ru.

Authors contribution

Natalia I. Volkova, Yulia L. Naboka — research design development.

Oksana S. Oksenuk — obtaining and analysis of the data.

Liliya A. Ganenko — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Получено / Received: 29.04.2020

Принято к печати / Accepted: 12.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 614.4:616.9: «363»: (470.61)

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-46-54

О характеристике «внутренних» и «внешних» эпидемиологических рисков на территории Ростовской области

А.А. Кононенко, С.Ю. Водяницкая

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить некоторые «внутренние» и «внешние» риски, значимые для Ростовской области, и рассчитать их количественную характеристику. **Материалы и методы:** материалами для оценки «внутренних» рисков на административных территориях Ростовской области служили фондовые материалы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» по заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой и лихорадкой Западного Нила в период 2004 – 2017 г. в целом по Ростовской области и в разрезе по районам, данные областного закона «Об административно-территориальном устройстве Ростовской области», итоги Всероссийской переписи населения. Для определения «внутренних» рисков использовали разработанные методические рекомендации «Методика оценки территории субъекта Российской Федерации по интегральному показателю заболеваемости населения арбовирусными инфекциями», одобренные Решением Ученого Совета ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора и утвержденные директором. **Результаты:** на основании результатов проведенного ранжирования территории Ростовской области по заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой и лихорадкой Западного Нила оценена степень эпидемиологического риска и выделены «территории риска» по указанным нозологиям, что может служить основой для управления риском, а именно принятия научно обоснованных управленческих решений. Чтобы рассчитать величину «внешнего» риска и дальнейшего распространения болезни можно использовать различные методы оценки вероятности неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации под влиянием различных факторов риска. Эпидемиологический риск также может быть охарактеризован путем умножения величины индивидуального риска на численность населения, подвергающегося воздействию факторов риска. **Выводы:** идентификация и расчет уровней риска в зависимости от факторов риска помогут определить область применения управленческих решений, а конкретизация факторов риска позволит разработать конкретные меры по снижению риска.

Ключевые слова: эпидемиология, риск, эпидемиологические риски, Ростовская область.

Для цитирования: Кононенко А.А., Водяницкая С.Ю. О характеристике «внутренних» и «внешних» эпидемиологических рисков на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):46-54. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-46-54

Контактное лицо: Кононенко Анна Александровна, anna270391@yandex.ru.

About the characteristics of «internal» and «external» epidemiological risks in the territory Rostov region

A.A. Kononenko, S.Yu. Vodyanitskaya

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to identify some «internal» and «external» risks that are significant for the Rostov region and calculate their quantitative characteristics. **Materials and methods:** materials for «internal» risks in the administrative territories of the Rostov region served materials FBUZ «Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region» on the incidence of Crimean hemorrhagic fever (KGL) and West Nile (LSN) during the period 2004 – 2017 as a whole across the Rostov region and the slit regions, the data of the regional law «About administrative-territorial structure of Rostov region», the Results of the national census. To determine the «internal» risks, we used the guidelines developed by us «Methodology for assessing the territory of the subject of the Russian Federation on the integral indicator of population morbidity with arbovirus infections», approved by The decision of the Academic Council of the Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor and approved by the Director. **Results:** based on the results of the ranking of the territory of the Rostov region on the incidence of KGL and LDL, the degree of epidemiological risk was assessed and «risk territories» were identified for these nosologies, which can serve as a basis for risk management — making scientifically

based management decisions. To calculate the magnitude of the «external» risk and further spread of the disease, you can use various methods to assess the probability of adverse development of the epidemiological situation under the influence of various risk factors. Epidemiological risk can also be characterized by multiplying the individual risk by the population exposed to risk factors. **Conclusions:** identification and calculation of risk levels depending on risk factors will help determine the scope of management decisions, and the specification of risk factors will allow you to develop specific measures to reduce risk.

Key words: epidemiology, risk, epidemiological risks, Rostov region.

For citation: Kononenko A.A., Vodyanitskaya S.Yu. About the characteristics of «internal» and «external» epidemiological risks in the territory Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):46-54. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-46-54

Corresponding author: Anna Kononenko, anna270391@yandex.ru.

Введение

Категория «риск» и соподчиненные ему понятия «факторы риска», «группа риска», «территория риска» и «время риска» формируют предметную область рискологии, являющейся базовыми понятиями концепции профилактической медицины и эпидемиологии [1].

Эпидемиологический риск — это потенциальная возможность осложнения эпидемиологической ситуации, ожидаемая или возникшая в связи с неблагоприятным воздействием на нее определенных факторов риска. В тех случаях, когда дается количественная характеристика риска, его определяют не как возможность, а как вероятность осложнения эпидемиологической ситуации [2].

Выделяют также понятия «внутреннего» и «внешнего» эпидемиологических рисков.

К «внутренним» рискам следует отнести общественные явления и природные факторы, которые отмечают на контролируемой административной территории (инфекционные болезни, способные к массовому распространению среди людей и животных в виде вспышек, эпидемий, пандемий, регистрируемые на конкретной административной территории; естественные резервуары патогенных микроорганизмов (насекомые, грызуны, птицы и др.), обитающие в данной местности; искусственные «резервуары» патогенных микроорганизмов; генетически модифицированные возбудители инфекционных болезней; биологические катастрофы).

К «внешним» рискам относятся заносы инфекционных болезней, способных к распространению среди населения; биотерроризм; неконтролируемая генно-инженерная деятельность, в результате которой возможны: трансграничный перенос и интродукция чужеродных видов и патогенных микроорганизмов [3,4].

В данной работе рассмотрены некоторые составляющие «внутренних» и «внешних» рисков, значимых для Ростовской области и осуществлена попытка расчета их количественной характеристики.

Материалы и методы

Материалами для оценки «внутренних» рисков на административных территориях Ростовской области служили фондовые материалы ФБУЗ «Центр гигиены и

эпидемиологии в Ростовской области» по заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) и лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) в период 2004 – 2017 гг. в целом по Ростовской области и в разрезе по районам, данные областного закона «Об административно-территориальном устройстве Ростовской области»¹, Итоги Всероссийской переписи населения².

Для определения «внутренних» рисков использовали разработанные методические рекомендации «Методика оценки территории субъекта Российской Федерации по интегральному показателю заболеваемости населения арбовирусными инфекциями», одобренные Решением Ученого Совета ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора и утвержденные директором (Протокол № 13 от 9.12.2014 г.).

Методика включает несколько этапов

Первоначально выявляются районы области, где среднесезонные показатели по заболеваемости за 2004 – 2017 гг. изучаемыми видами болезней превышают среднеобластные показатели.

Для выделенных районов рассчитывается коэффициент (K_i), показывающий отношение фактического уровня заболеваемости каждого вида инфекции на территории конкретного административного района (P_i) к показателю среднеобластного значения (P):

$$K_i = P_i / P \quad (1)$$

Для коэффициента (K_i) определяется шаговый интервал (H) по формуле (2) и соответствующий ему ранг (R_i). Ранги назначаются по принципу от меньшего ($X_{\min}$) к большему ($X_{\max}$). Число групп (N) зависит от целей исследования (в нашем исследовании мы выбрали $N=3$):

$$H = \frac{X_{\max} - X_{\min}}{N} \quad (2)$$

По результатам ранжирования дается качественная характеристика сложившейся социально-обусловленной заболеваемости в пределах конкретной территории: с низким уровнем заболеваемости — 1 балл (низкий уровень риска (НУР)), средним — 2 – 3 балла (средний уровень риска (СУР)), высоким — 4 – 5 баллов (высокий уровень риска (ВУР)), 6 и более баллов — очень высокий уровень риска (ОВУР).

¹ Областной закон от 25.07.05. № 340-3С «Об административно-территориальном устройстве Ростовской области».

² Итоги Всероссийской переписи населения – М., 2010.

Методологическую основу работы составили также руководства ВОЗ по международным массовым мероприятиям¹, Международные медико-санитарные правила², СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации»³, отечественные разработки в области эпидемиологии и организации эпидемиологического надзора, в том числе при спортивных массовых мероприятиях.

В работе применены методы ретроспективного эпидемиологического анализа, картографического анализа и формальной логики.

Результаты

Ростовская область занимает 33-е место в мире по площади территории, которая составляет 100 967 км². На востоке Ростовская область граничит с Волгоградской областью, на севере — с Воронежской областью, на юге — с Краснодарским и Ставропольским краями, Республикой Калмыкия, на западе — с Донецкой и Луганской областями Украины (рис. 1).

На территории Волгоградской области функционируют природные очаги КГЛ, ЛЗН, болезнь Лайма или иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), туляремии, Ку-лихорадки [5-8]. На территории Воронежской области циркулируют возбудители таких природно-очаговых инфекций, как бешенство, туляремия, лептоспироз, гемор-

рагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), Ку-лихорадка, ЛЗН, ИКБ и имеются сибирезвенные заворонения [9].

На территории Краснодарского края и Республики Адыгеи существуют природные очаги туляремии, лептоспирозов, кишечного иерсиниоза, псевдотуберкулеза, ИКБ, ГЛПС, КГЛ, ЛЗН [10,11]. В Ставропольском крае проявляют активность природные очаги КГЛ, Ку - лихорадки, ИКБ, ЛЗН, бешенства, листериоза, туляремии, регистрируются случаи сибирской язвы и бруцеллеза [12-17]. На территории Республики Калмыкия расположены природные очаги чумы, туляремии и КГЛ⁴ [18]. На территории Украины в Донецкой и Луганской областях регистрируются природные очаги ГЛПС, лептоспироза, туляремии, ИКБ [19-23].

В Ростовской области существует два возможных источника возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера — «внутренние» и «внешние» эпидемиологические риски.

«Внутренние» риски связаны с наличием на территории Ростовской области природно-очаговых инфекций в активном состоянии.

Туляремия — в пойменных и степных 15 станциях муниципальных районной (Азовский, Аксайский, Багаевский, Белокалитвенский, Боковский, Верхнедонской, Заветинский, Зерноградский, Каменский, Кашарский, Миллеровский, Морозовский, Неклиновский, Мясни-



Рисунок 1. Карта Ростовской области с приграничными территориями.

Figure 1. Map of the Rostov region with border territories.

¹ <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/from-disaster-preparedness-and-response/activities/health-planning-for-large-public-events>

² Международные медико-санитарные правила ММСИ (2005 г.). – Москва, 2007. 79 с.

³ Санитарная охрана территории Российской Федерации / Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.4.2318-08. – М., 2008.

⁴ Саганджиева Г.В. Сочетанные природные очаги чумы, туляремии и крымской геморрагической лихорадки на территории Республики Калмыкия: Автореф. Дис. ... кан.мед.наук. – Саратов, 2009. – 24 с.

ковский и Шолоховский)¹. Лептоспироз — в 11 муниципальных районах (Азовском, Аксайском, Багаевском, Веселовском, Красносулинском, Мясниковском, Октябрьском, Пролетарском, Сальском, Тарасовском и Цимлянском) [24]. КГЛ зарегистрирована в 17 административных территориях (Сальский район, Зимовниковский, Ремонтненский районы, Дубовский, Пролетарский, Целинский районы, Аксайский, Белокалитвенский, Веселовский, Волгодонской, Куйбышевский, Октябрьский, Орловский, Волгодонск, Каменск-Шахтинский, Новошахтинск, Ростов - на - Дону)².

Имеются неблагополучные пункты по сибирской язве (618 пунктов) и бруцеллезу (27 в 2006 г., 1-2019 г.) [25, 26].

Общность рельефа и растительности, объектов водопользования и рекреации Ростовской области и ее приграничья обуславливают существование трансграничных очагов туляремии, лептоспирозов, ИКБ, ЛЗН, КГЛ [27].

При применении методики оценки территории субъекта Российской Федерации по интегральному показателю заболеваемости на примере заболеваемости КГЛ и ЛЗН в Ростовской области за 2004 – 2017 гг. по степени риска было выделено пять групп районов. К первой группе отнесены районы, где наблюдается эпидемиологическое благополучие по инфекции — ЭБ; ко второй группе отнесены районы, где эпидемиологическая ситуация относительно благополучная — ОБС (показатели заболеваемости ниже среднеобластного); к третьей группе отне-

сены районы с НУР; к четвертой группе — СУР; к пятой группе — с ВУР.

Результаты ранжирования Ростовской области по заболеваемости ЛЗН за период 2004 – 2017 гг. показали, что из 17 административных районов и 10 городов в двух районах отмечен высокий уровень риска, в трех районах — СУР, в девяти — НУР и в 14 административных территориях наблюдается ОБС (рис. 2А).

Ранжирование Ростовской области по заболеваемости КГЛ за период 2004 – 2017 гг. показало, что из 29 административных районов и 6 городов, в четырех районах отмечен ВУР, в четырех районах — СУР, в 11 — НУР и в 19 административных территориях наблюдается ОБС (Рис. 2 Б).

На основании результатов проведенного ранжирования территории Ростовской области по заболеваемости КГЛ и ЛЗН оценена степень эпидемиологического риска и выделены «территории риска» по указанным нозологиям, что может служить основой для управления риском, а именно принятия научно обоснованных управленческих решений.

Под «внешними» рисками подразумевают угрозу завоза и распространения особо опасных инфекционных заболеваний с одной территории на другую. В зависимости от характера пересекаемых границ различают внешнюю (международную) миграцию, при которой пересекаются государственные границы, и внутреннюю (в пределах одного государства). Важной составляющей

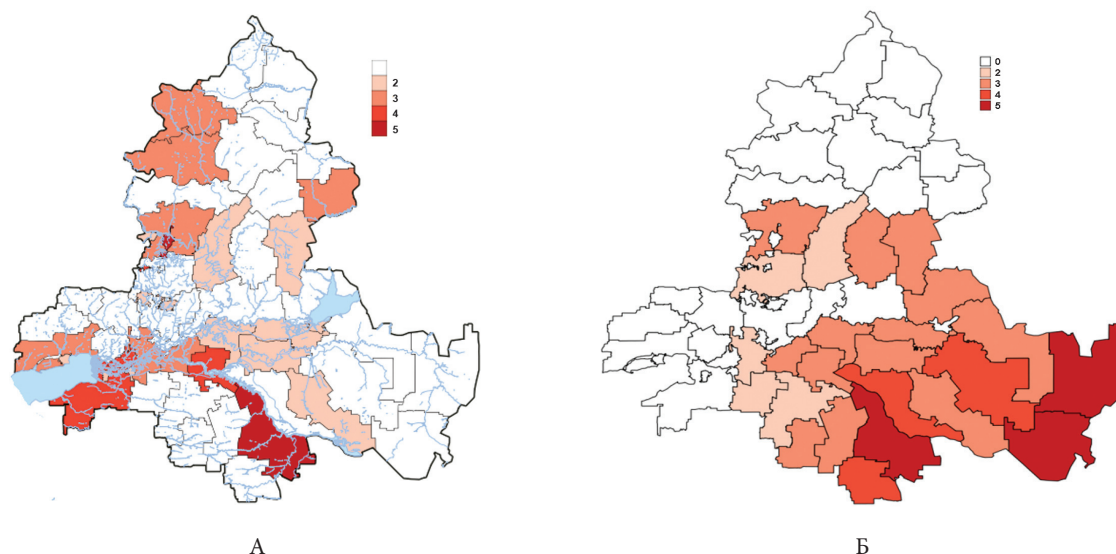


Рисунок 2. Ранжирование территории Ростовской области.
А — территории «риска» по ЛЗН; Б — территории «риска» по КГЛ.
Ростовская область, 2004 – 2017 гг.

Figure 2. ranking of the territory of the Rostov region
A — territories of «risk» for LZN; B — territories of «risk» for KGL.
Rostov region, 2004 – 2017.

¹ Пичурин Н.Л. Эпидемиологические аспекты туляремии и совершенствование методов лабораторной диагностики (на примере Ростовской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1999. – 22 с.

² Водяницкая С.Ю. Крымская геморрагическая лихорадка в современный период: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 26 с.

является туризм, который в свою очередь подразделяется на внутренний (путешествие по своей стране), въездной (прибытие жителей иностранных государств в определенную страну) и выездной (выезд граждан за пределы страны) [28], который осуществляется авиационным и другими видами транспорта.

На территории Ростовской области находится международный аэропорт Ростова-на-Дону «Платов», который принимает рейсы из ОАЭ, Израиля, Индии, Китая, Тайланда, Узбекистана, Турции и др. Пассажирооборот аэропорта ежегодно растет. В 2014 г. он составлял 2,342 млн чел., в 2019 г. — 3,060 млн чел. Очевидно, что повышаются риски завоза таких опасных инфекций, как малярия, лихорадка денге, лихорадка Чикунгунья, японский энцефалит, мелиоидоз, Ближневосточный респираторный синдром, вирус Коксаки и др.

Так, в 2018 г. за рубежом были зарегистрированы вспышки и эпидемии таких особо опасных инфекций, как чума, холера, Ближневосточный респираторный синдром, желтая лихорадка, лихорадка Ласса, лихорадка денге, Кьясанурская лесная болезнь, лихорадка Зика, грипп птиц и других инфекции, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории при заносе их на территорию Российской Федерации.

Чума — в мире зарегистрировано 65 случаев, в том числе в Африке (на о. Мадагаскаре) и в трех странах Америки (Боливия, США, Перу).

Холера — в мире зарегистрировано 331 966 случаев. Случаи зарегистрированы в следующих странах Африки: Зимбабве, Сомали, Нигер, Кения, Нигерия, Замбия, Малавий, Уганда, Танзания, Мозамбик, Алжир, Камерун, Намибия; в пяти странах Азии: Йемен, Индия, Саудовская Аравия, Сирия, Казахстан; в четырех странах Америки: Гаити, Чили, Канада, США.

Сибирская язва — в мире зарегистрирован 231 случай заболевания людей сибирской язвой в следующих странах Африки: Уганда, Намибия, Зимбабве, Кения, Танзания; в четырех странах Азии: Индия, Китай; Киргизия, Грузия; в Европе: Украина.

КГЛ — в мире зарегистрировано 496 случаев. В странах Африки: Уганда; Намибия; Мавритания; в странах Азии: Афганистан — 267; Пакистан; Иран; Казахстан; Ирак; в странах Европы: Россия; Испания; Греция — один завозной случай из Болгарии.

Желтая лихорадка — зарегистрированы 203 случая заболевания желтой лихорадкой. Случаи регистрировались в следующих странах Америки: Бразилия; Перу; Аргентина, Гвиана; в Европе: Германия; в Африке: Конго, Центральноафриканская Республика.

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) — регистрировалась в Демократической Республике Конго, сообщается о 550 случаях.

Лихорадка Ласса — регистрировалась в трех странах Африки: Нигерия; Либерия; Бенин.

Лихорадка денге — зарегистрировано 239 630 подтвержденных случаев. Случаи регистрировались в странах Америки: Бразилия, Парагвай; Чили; в странах Евро-

пы: Россия — 60 завозных случаев из Таиланда, Вьетнама, Индонезии, Индии, Бангладеш, Гонконга, Мальдивских островов; Испания, Италия; в Африке: Сенегал; Ангола; в странах Азии: Таиланд; Филиппины; Малайзия; Бангладеш; Индия; Пакистан; Мьянма; Лаос; Сингапур; Йемен; Камбоджа; Тайвань, Непал, Китай, Танзания, Япония; в странах Океании: Шри-Ланка; Остров Реюньон; Фиджи, Новая Каледония.

Кьясанурская лесная болезнь зарегистрирована в Индии — 64 случая, из которых два с летальным исходом [29,30].

Корь не относится к природно-очаговым и особо опасным инфекциям, но обладает высоким индексом контагиозности и регистрируется на границе Российской Федерации (Ростовской области). В 2018 г. зарегистрированы 72 летальных исхода в Европе как среди детей, так и среди взрослых. В общей сложности, корью заразились 82596 человек в 47 из 53 стран Европейского региона. Наиболее тяжело ситуация с корью обстоит на Украине. Согласно докладу ВОЗ, на Украине заболеванию подверглись 53218 человек. Среди лидеров по числу заболевших также находятся Сербия, Франция, Италия. В России, согласно ВОЗ, зафиксировано 2256 случаев заболевания корью [31].

Обсуждение

В Ростовской области, по сведениям специалистов санитарно-карантинных пунктов, каждый год в морских, воздушных, автомобильных пунктах пропуска через Государственную границу Российской Федерации на территории Ростовской области санитарно-карантинному контролю, в соответствии с имеющимися рисками для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, подвергается более 52 тысяч транспортных средств (52021). Досматривается на наличие инфекционных заболеваний более 1 832 320 человек, пересекавших государственную границу Российской Федерации, среди которых выявляется зарегистрировано более 200 больных или подозрительных на инфекционное заболевание¹.

Чтобы рассчитать величину «внешнего» риска и дальнейшего распространения болезни можно использовать различные методы оценки вероятности неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации под влиянием различных факторов риска [2]:

$$P=K \times C \times D \times T \quad (3)$$

где: P — уровень риска; K — индекс контагиозности инфекции; C — число встреч восприимчивых лиц с источником возбудителя в единицу времени (день, неделя, месяц); D — поглощённая при каждом контакте доза возбудителя; T — продолжительность заразного периода (в тех же единицах измерения).

Например, если индекс контагиозности инфекции (K) равен 0,8 при легочной чуме и $K=0,7$ при геморраги-

¹ http://www.rpndon.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=8700:-2018-&catid=49:2009-09-21-05-58-48&Itemid=69.

ческих лихорадках, число встреч восприимчивых лиц с источником возбудителя в единицу времени (Ч) равно хотя бы единице (встреча с одним человеком), поглощённая при каждом контакте доза возбудителя (Д) равна 10^n (от 10^1 до 10^9), а продолжительность заразного периода (Т) при чуме равна 6 дням (при БВВЭ — 21 день), тогда уровень риска будет варьировать:

$$P = 0,8 \times 1 \times 10^1 \times 6 = 4,8 \times 10^1 \quad \text{до} \quad P = 0,8 \times 1 \times 10^9 \times 6 = 4,8 \times 10^9 \\ \text{(при чуме)} \\ P = 0,7 \times 1 \times 10^1 \times 21 = 1,47 \times 10^2 \quad \text{до} \quad P = 0,7 \times 1 \times 10^9 \times 21 = 1,47 \times 10^{10} \\ \text{(при БВВЭ)}$$

Это свидетельствует о том, что уровень индивидуального риска при заданных параметрах варьируется от $4,8 \times 10^1$ до $1,47 \times 10^{10}$. При более низкой поглощённой дозе возбудителя риск снижается (хотя при БВВЭ заражающей дозой может быть одна вирусная частица).

Эпидемиологический риск может быть охарактеризован путем умножения величины индивидуального риска на численность населения, подвергающегося воздействию факторов риска:

$$P_k = P_{\text{ин}} \times N \quad (4)$$

Например, чтобы вычислить ожидаемый показатель коллективного риска (P_k), необходимо ($P_{\text{ин}}$) показатель индивидуального риска умножить на число лиц, подвергшихся риску (N). В данном примере — 10 человек.

$$P_k = 4,8 \times 10^1 \times 10 = 4,8 \times 10^2 \quad \text{до} \quad P_k = 4,8 \times 10^9 \times 10 = 4,8 \times 10^{10} \\ \text{(при чуме)} \\ P_k = 1,47 \times 10^2 \times 10 = 1,47 \times 10^3 \quad \text{до} \quad P_k = 1,47 \times 10^{10} \times 10 = 1,47 \times 10^{11} \\ \text{(при БВВЭ)}$$

Таким образом, при числе контактировавших в количестве 10 человек, риск варьируется от $4,8 \times 10^2$ до $4,8 \times 10^{10}$ (при легкой чуме) или от $1,47 \times 10^3$ до $1,47 \times 10^{11}$ (при БВВЭ), означая, что чем больше число контактировавших, тем выше риск распространения.

Необходимо отметить, что «внешними» и «внутренними» рисками возможно управлять. Управление рисками означает деятельность по предупреждению возникновения каких-либо опасных последствий воздействия какого-либо фактора к минимальному уровню. В эпидемиологии управление рисками означает изыскание или

совершенствование средств и методов предупреждения возникновения эпидемиологического процесса или ограничения его масштабов в случае возникновения и развития. Управление эпидемиологическим риском — это выбор альтернативных управленческих решений и адекватных мер контроля эпидемиологической ситуации на основе результатов научно-обоснованной оценки риска осложнения эпидемиологической ситуации. Для управления риском, а следовательно, и эпидемиологической ситуацией, необходимо идентифицировать вид риска, то есть какой именно инфекционный агент, при каком пути и при каких факторах его передачи, наиболее опасен в данное время на данной территории [32]. В данных примерах видно, что ограничительные мероприятия в отношении контактировавших, снизят уровень коллективного риска, а использование средств специфической и неспецифической профилактики поможет избежать поглощения высокой дозы возбудителя.

Выводы

В данной работе рассмотрены некоторые составляющие «внутренних» и «внешних» эпидемиологических рисков, значимых для Ростовской области, предпринята их количественно рассчитать. Применённая методика ранжирования территории Ростовской области по уровню заболеваемости на примере заболеваемости КГЛ и ЛЗН («внешние» риски) позволила выделить территории высокого риска, что позволит принимать специалистам Роспотребнадзора адекватные управленческие решения. Расчет значений величин «внешнего» риска позволил подтвердить закономерности «источник инфекции — увеличение количества контактов — распространение эпидемиологического процесса» и «доза — эффект».

Таким образом, идентификация и расчет уровней риска в зависимости от факторов риска поможет определить область применения управленческих решений, а конкретизация факторов риска позволит разработать конкретные меры по снижению риска.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шугаева С.Н. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. // *Эпидемиология и вакцина профилактика*. - 2017. - №6. - С.73-78. eLIBRARY ID: 30784539
2. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. - М.: Практическая медицина; 2007.
3. Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Водопьянов А.С., Титова С.В., Мишанкин Б.М., и др. Оценка внешних эпидемиологических рисков в период проведения Чемпионата мира по футболу в 2018 году // *Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней*: Сб. статей научно-практ. конф. 2019. С. 33.

REFERENCES

1. Shugaeva S.N. Risk in epidemiology: terminology, basic definitions and systematization of concepts. *Jepidemiologija i vakcina profilaktika*. 2017;(6):73-78. (in Russ.) eLIBRARY ID: 30784539
2. Cherkasskij B.L. *Risk in epidemiology*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2007. (in Russ.)
3. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Vodopyanov A.S., Titova S.V., Mishankin B.M., et al. Assessment of external epidemiological risks during the 2018 FIFA world Cup. *Aktual'nye voprosy izuchenija osobo opasnyh i prirodno-ochagovyh boleznej: Sb. statej nauchno-prakt. konf.* 2019:33. (in Russ.)
4. Popova A.Yu., Balakhonov S.V., Goryaev D.V., Dmitrieva G.M., Filatova S.A., et al. Assessment of risks of importa-

4. Попова А.Ю., Балахонов С.В., Горяев Д.В., Дмитриева Г.М., Филатова С.А., и др. Оценка рисков завозов и распространения опасных инфекционных болезней в период проведения XXIX Всемирной зимней универсиады 2019 года в Красноярске // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2019. - №6. - С.4-11. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-303-6-4-11>
5. Савченко С.Т., Чайка А.Н., Ромасова Е.И., Масленникова Г.Ф., Махонин А.А., и др. Состояние эпидемиологической и эпизоотологической ситуации в Волгоградской области по природно-очаговым и особо опасными инфекциям // *Материалы X съезда ВНПОЭМП*, Москва. - 2012. С. 192.
6. Иоанниди Е.А., Муромцева А.А., Божко В.Г., Кувшинова Т.Д., Викторов Д.В., Смелянский В.П. Особенности проявлений лихорадки Западного Нила в Волгоградской области // *Вестник ВолгГМУ*. - 2019. - № 2 (70). - С.67-70. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-67-70](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-67-70)
7. Злепко А.В., Крючкова Т.П., Монастырский М.В., Самащук В.Л. Эпидемиологическая ситуация по Крымской Геморрагической лихорадке в Волгоградской области // *Инфекция и иммунитет. Материалы X съезда ВНПОЭМП*, Москва, 12-13 апреля 2012 г. - С.148.
8. Смелянский В.П., Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Мананков В.В., Савченко С.Т., и др. Заболеваемость населения Волгоградской области лихорадкой Ку // *Инфекцион. Болезни*. - 2012. - Т.10, №2. - С.29-32. eLIBRARY ID: 17858148
9. Чубирко М.И., Гунина О.М., Платунина Т.Н., Усачева Л.П. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Воронежской области // *Национальные приоритеты России*. - 2011. - №2(5) - С. 57-58. eLIBRARY ID: 28099557
10. Кузькин Б.П., Ежлова Е.Б., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Демина Ю.В., и др. Актуальные вопросы обеспечения эпидемиологической безопасности по природно-очаговым инфекциям в период проведения XXII олимпийских и XI параолимпийских зимних игр в Сочи // *Проблемы особо опасных инфекций*. - 2015. - №1. - С.54-57. eLIBRARY ID: 23092827
11. Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г., Блажняя Л.П. Иксодовый клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. // *Кубанский научный медицинский вестник*. - 2019. - №26(6). - С.49-60. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60>
12. Ковальчук И.В., Ермаков А.В., Герасименко А.А., Куличенко А.Н., Василенко Н.Ф., и др. К вопросу изучения циркуляции вируса лихорадки Западного Нила в Ставропольском крае // *Инфекция и иммунитет*. -2012. - Т.2, №1-2. - С.155. eLIBRARY ID: 22154399
13. Ковальчук И.В., Ермаков А.В., Герасименко А.А., Сазонов А.В., Эльканова А.Р. К вопросу проведения мероприятий по профилактике Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // *Инфекция и иммунитет*. - 2012. Т.2, №1-2. С.155.
14. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Обзор эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. - 2018. - №2. - С.23-29. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-23-29>
15. Лисицкая Я.В., Волюнкина А.С., Котенев Е.С., Заревина Л.И., Манин Е.А., и др. Циркуляция вируса Западного Нила на территории Ставропольского края в 2011-2015 гг. // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2017. - № 2(297). - С.47-50. eLIBRARY ID: 30794206
16. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Малецкая О.В., Куличенко А.Н., Василенко Н.Ф. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: современное состояние и распространение опасных инфекционных заболеваний во время проведения XXIX зимней универсиады 2019 в Красноярске. *Population health and habitat*. 2019;6:4-11. (in Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-303-6-4-11>
5. Savchenko S.T., Chaika A.N., Romanova E.I., Maslennikova G.F., Makhonin, A.A., et al. The state of the epidemiological and epizootological situation in the Volgograd region for natural focal and especially dangerous infections. *Materials Of the x Congress of VNPOEMP, Moscow*. 2012:192. (in Russ.)
6. Ioannidi E.A., Muromtseva A.A., Bozhko V. ., Kuvshinova T.D., Viktorov D.V., Smelyanskiy V.P. Peculiarities of West Nile fever manifestations in the Volgograd Region. *Journal of VolgSMU*. 2019;2(70):67-70. (in Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-67-70](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-67-70)
7. Zlepko A.V., Kruchkova T.P., Monastyrsky M.V., Samashuk V.L. Epidemiological situation of Crimean Hemorrhagic fever in the Volgograd region. *Infection and immunity*. 2012:148. (in Russ.)
8. Smelyansky V.P., Korsakova I.I., Pashanina T.P., Manankov V.V., Savchenko S.T., et al. The incidence of Q fever among the population of the Volgograd area. *Infection. Diseases*. 2012;10(2):29-32. (in Russ.) eLIBRARY ID: 17858148
9. Chubirko M.I., Gunina O.M., Platonina T.N., Usacheva L.P. Epizootologii-epidemiological situation on natural-focal infections in the Voronezh region. *National priorities of Russia*. 2011;2(5):57-58. (in Russ.) eLIBRARY ID: 28099557
10. Kuz'kin B.P., Ezhlova E.B., Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Demina Yu.V., et al. Relevant Issues of Epidemiological Safety Provision as Regards Natural-Focal Infections during the XXII Olympic and XI Paralympic Winter Games in Sochi. *Problems of particularly dangerous infections*. 2015;1:54-57. (in Russ.) eLIBRARY ID: 23092827
11. Moshkova D.Y., Avdeeva M.G., Blazhnyaya L.P. Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(6):49-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60>
12. Kovalchuk I.V., Ermakov A.V., Gerasimenko A.A., Kulichenko A.N., Vasilenko N.F., et al. On the issue of studying the circulation of the West Nile fever virus in the Stavropol territory. *Infection and immunity*. 2012;2(1-2):155. (in Russ.) eLIBRARY ID: 22154399
13. Kovalchuk I.V., Ermakov A.V., Gerasimenko A.A., Sazonov A.V., Elkanova A.R. On the issue of measures to prevent Crimean hemorrhagic fever in the Stavropol territory. *Infection and immunity*. 2012;2(1-2):155. (in Russ.)
14. Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Berdnikova T.V., Khachaturova A.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Overview of Epizootological and Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2017 and Prognosis for 2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(2):23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-23-29>
15. Lisitskaya Ya.V., Volynkina A.S., Kotenev E.S., Zarevina L.I., Manin E.A., et al. Circulation of the West Nile virus on the territory of the Stavropol region in 2011-2015. *Population health and habitat*. 2017;2(297): 47-50. (in Russ.) eLIBRARY ID: 30794206
16. Prisleghina D.A., Dubyansky V.M., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N., Vasilenko N.F., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Stavropol territory: modern clinical and epidemiological aspects and a new approach to disease prediction. *Infectious disease: News. Opinions. Training*. 2018;7(3):49-56.
17. Dubyanskiy V.M., Prisleghina D.A., Kulichenko A.N. Risk-oriented model for predicting epidemiological situation with crimean-congo hemorrhagic fever (on the example of Stavropol region). *Health Risk Analysis*. 2018;1:13-21. (in Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.1.02.eng>
18. Lesheva G.A., Galtseva G.V., Gorodin V.N., Badmarayeva E.K. Crimean hemorrhagic fever-an actual problem of the

- менные клинико-эпидемиологические аспекты и новый подход к прогнозированию заболеваемости // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* - 2018. - Т.7, № 3. - С. 49-56.
17. Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Куличенко А.Н. Риск-ориентированная модель прогнозирования эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (на примере Ставропольского края) // *Анализ риска здоровью.* - 2018. - № 1. - С. 13-21. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.1.02>
 18. Лещева Г.А., Гальцева Г.В., Городин В.Н., Бадмараева Е.К. Крымская геморрагическая лихорадка – актуальная проблема Республики Калмыкия // *Здоровье населения и среда обитания.* - 2013. - № 1(238). - С. 26-28. eLIBRARY ID: 18893753
 19. Беседина Е.И., Мельник В.А. и др. Эпидемиологические аспекты иксодового клещевого боррелиоза в Донецком регионе // *Актуал. вопр. инфекц. патол. юга России: Матер. II межрегионал. научн.- практ. форума специал.-в.* - 2017. - С.20-21.
 20. Беседина Е.И., Скрипка Л.В. и др. К вопросу об эпидемической и эпизоотической ситуации по туляремии в Донецкой Народной Республике (ДНР) // *Актуал. вопр. инфекц. патол. юга России: Матер. II межрегионал. научн.- практ. форума специал.-в.* - 2017. - С. 21-22.
 21. Домашенко О.Н., Беломеря Т.А., Дараган Г.Н., Слюсарь Е.А. Случаи лихорадки Западного Нила в Донбассе // *Актуал. вопр. инфекц. патол. юга России: Матер. межрегионал. научн.- практич. форума специал.-в.* - 2016. - С.79-81.
 22. Нехороших З.Н., Джурбаева Г.Н., Процышина Н.М. и др. Эпиднадзор за особо опасными природно-очаговыми инфекциями в южном регионе Украины // *Мат. VIII Всерос. конгр. по инфекц. бол. с междунар.участием.* - 2016. - С. 207.
 23. Романенко Т.А., Демкович О.О., Калиберда С.В. Иксодовый клещевой боррелиоз в Донецком регионе // *Соц.-знач. и особо опасн. инф. заб.: тезисы III всерос. национ. науч.-практ. конф. с междунар. уч.* - 2016. - С. 234-235.
 24. Онищенко, Г.Г. Благовещенская Н.М., Ломов Ю.М. и др. *Эпидемиология и профилактика лептоспирозов.* – Ростов-на-Дону, 2004.
 25. Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А., Водяницкая С.Ю., Рыжова А.А., Водопьянов А.С., и др. Результаты комплексной оценки территории Ростовской области по сибирской язве по степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности. // *Медицинский вестник Юга России.* – 2017. – Т.86 №4. – С. 93-98. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-93-98>
 26. Ковалев Е.В., Ерганова Е.Г., Ненадская С.А., Леоненко Н.В., Гончарова О.В., Новикова А.И. Оптимизация эпидемиологического надзора за особо опасными инфекциями в Ростовской области // *Главный врач Юга России.* - 2018. - №4 (63). - С. 6-10. eLIBRARY ID: 36321788
 27. Москвитина Э.А., Пичурина Н.Л., Дворцова И.В., Орехов И.В., Забашта М.В., и др. Природно-очаговые инфекции в Ростовской области: мониторинг эпизоотологической и эпидемиологической ситуаций // *Совр. асп. изуч. особо опасных и др. инфек. забол.,* - 2014. С. 38-50. eLIBRARY ID: 26277127
 28. *Эпидемиологические риски трансграничного завоза опасных инфекционных болезней на территорию субъектов РФ в Дальневосточном федеральном округе: аналитический обзор.* Под ред. докт. мед. наук, профессора С. В. Балахонова. – Иркутск: ИНИХТ, 2017.
 29. Сергиенко О.В., Водяницкая С.Ю., Баташев В.В. О мониторинге особо опасных инфекций за рубежом // *Матер. Республик Калмыкия. Health of the population and habitat.* 2013;1(238):26-28. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18893753
 19. Besedina E.I., Melnik V.A. et al. Epidemiological aspects of ixodic tick-borne borreliosis in the Donetsk region. *Topical issues of infectious pathologia in the South of Russia: Mater. II interregional scientific and practical forum of specialists.* 2017:20-21. (in Russ.)
 20. Besedina, E.I., Violin L.V. et al. To the question of the epidemic and epizootic situation of tularemia in the Donetsk people's Republic (DPR). *Topical issues of infectious pathology in the South of Russia: Mater. II interregional scientific and practical forum of specialists.* 2017:21-22. (in Russ.)
 21. Domashenko O. N., Belomerya T. A., Daragan G. N., Slyusar E. A. Cases of West Nile fever in the Donbass // *Topical issues of infectious pathology in the South of Russia: Materials of the interregional scientific and practical forum of specialists.* 2016:79-81. (in Russ.)
 22. Nehoroshih Z.N., Jurabaeva G.N., Procyshyn N.M. et al. Surveillance of particularly dangerous natural focal infections in the southern region of Ukraine. *Proceedings of the VIII all-Russian Congress on infectious diseases with international participation.* 2016:207. (in Russ.)
 23. Romanenko T.A., Demkovich O.O., Kaliberda S.V. Ixodic tick-borne borreliosis in the Donetsk region. *Socially significant and especially dangerous infectious diseases: theses of the III all-Russian national scientific and practical conference with international participation.* 2016:234-235. (in Russ.)
 24. Onishchenko, G. G. Blagoveshchenskaya N. M., Lomov Yu. M. and others. *Epidemiology and prevention of leptospirosis.* - Rostov-on-Don, 2004. (in Russ.)
 25. Logvin F.V., Kondratenko T.A., Vodyanitskaya S.Y., Ryzhova A.A., Vodopyanov A.S., et al. Complex assessment results of the Rostov region territories on anthrax epizootic and epidemiological danger degree. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017;8(4):93-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-93-98>
 26. Kovalev E.V., Argunova E.G., Nenetskaya S.A., Leonenko N.V., Goncharova O.V., Novikova A.I. Optimization of epidemiological surveillance of particularly dangerous infections in the Rostov region. *Chief doctor of the South of Russia.* 2018;4(63):6-10. (in Russ.) eLIBRARY ID: 36321788
 27. Moskvitina E.A., Pichurina N.L., Dvortsova I.V., Orekhov I.V., Zabashta M.V. et al. Natural focal infections in the Rostov region: monitoring of epizootological and epidemiological situations. *Modern aspects of the study of particularly dangerous and other infectious diseases.* 2014:38-50. (in Russ.) eLIBRARY ID: 26277127
 28. Balakhonov S.V. ed. *Epidemiological risks of cross-border import of dangerous infectious diseases to the territory of the subjects of the Russian Federation in the far Eastern Federal district: analytical review.* Irkutsk: INCHT, 2017. (in Russ.)
 29. Sergienko O.V., Vodyanitskaya S.Yu., Batashev V.V. About monitoring of especially dangerous infections abroad. *Materials of the IX Annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation.* March 27-29. 2018:199. (in Russ.)
 30. Sergienko O.V., Vodyanitskaya S.Yu., Volovikova S.V., Kononenko A.A., Ivanova N.G. On monitoring of particularly dangerous infections abroad in 2018. *Modern problems of epidemiology, Microbiology and hygiene: Material of the 11th all-Russian scientific and practical conference of young scientists and specialists of Rospotrebnadzor.* October 2-4. 2019:144-146. (in Russ.)
 31. Ryzhova A.A., Vodyanitskaya S.Yu., Batashev V.V., Kondratenko T.A., Letifova I.A. *Short course of popular lectures on infectious (parasitic) diseases requiring measures for sanitary*

- риалы IX Ежегодной Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Март 27-29, 2018. - С. 199.
30. Сергиенко О.В., Водяницкая С.Ю., Воловикова С.В., Кононенко А.А., Иванова Н.Г. О мониторинге особо опасных инфекций за рубежом в 2018 году // *Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Матер. 11-й Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора*. Октябрь 2-4, 2019. С. 144-146
31. Рыжова А.А., Водяницкая С.Ю., Баташев В.В., Кондратенко Т.А., Летинова И.А. *Краткий курс популярных лекций по инфекционным (паразитарным) болезням, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации*. - Ростов-на-Дону: Мини-Тайп, 2018.
32. Борисов В.А., Малов И.В., Аитов К.А. *Избранные инфекционные заболевания в общей врачебной практике*. Иркутск. - 2009.
- protection of the territory of the Russian Federation. Rostov-on-Don.: MINI-TYPE. 2018. (in Russ.)
32. Borisov V.A., Malov I.V., Aitov K.A. *Selected infectious diseases in General medical practice*. Irkutsk, 2009. (in Russ.)

Информация об авторе

Кононенко Анна Александровна — младший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7929-1095. anna270391@yandex.ru

Водяницкая Светлана Юрьевна — заведующая лабораторией санитарной охраны территории, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2175-4261. E-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru

Вклад авторов

Кононенко А.А. — написание текста рукописи.
Водяницкая С.Ю. — получение анализ данных.

Information about the author

Anna A. Kononenko — Junior research associate, laboratory of sanitary protection of the territory of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-7929-1095. anna270391@yandex.ru

Svetlana Yu. Vodyanitskaya — head of the laboratory of sanitary protection of the territory, Rostov - on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-2175-4261. E-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru

Authors contribution

Kononenko A.A. — writing manuscript text.
Vodyanitskaya S.Yu. — obtaining data analysis.

Получено / Received: 24.04.2020

Принято к печати / Accepted: 30.04.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.922.74:373.3

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-55-61

Динамика формирования качества жизни младших школьников с разной когнитивной успешностью

А.А. Лебеденко¹, А.М. Левчин¹, И.Б. Ершова², Ю.В. Глушко²¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика

Цель: изучение качества жизни младших школьников в динамике их обучения в начальных классах. **Материалы и методы:** обследовано 573 ребенка начальных классов школ г. Ростова-на-Дону. Изучение качества жизни проводилось с использованием опросника PedsQL 4.0. В зависимости от уровня когнитивного развития дети были разделены на две группы: I (основная) группа — 82 ребенка с высоким когнитивным развитием, II (контрольная) группа — 491 ребенок со средним уровнем когнитивного развития. Когнитивное развитие оценивалось тестом Д. Векслера, шкалой интеллекта Стэнфорд-Бине с определением коэффициентов IQ и тестом Е. Торренса на креативность. **Результаты:** у школьников начальных классов с высокими когнитивными способностями наблюдается динамичное снижение физического функционирования с наименьшими показателями в 4-м классе, более низкие показатели эмоционального функционирования, характеризующиеся чрезмерной реакцией на неуспех, повышенным уровнем тревожности и эмоциональной неустойчивостью. Установлено снижение социального функционирования, проявляющееся коммуникативными проблемами в процессе межличностного общения. Наблюдались более высокие значения школьного функционирования. Со 2-го класса у школьников с высокими когнитивными способностями выявлены значимо более низкие показатели общего балла качества жизни по сравнению с детьми среднего интеллектуального развития. **Выводы:** у младших школьников высокого когнитивного развития наблюдается дисбаланс разных аспектов качества жизни, что требует дополнительных мероприятий по оптимизации показателей.

Ключевые слова: школьники, интеллект, качество жизни.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Левчин А.М., Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Динамика формирования качества жизни младших школьников с разной когнитивной успешностью. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):55-61. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-55-61.

Контактное лицо: Левчин Артём Михайлович, temalg@mail.ru.

The dynamics of the quality of life of primary schoolchildren with different cognitive success

A.A. Lebedenko¹, A.M. Levchin¹, I.B. Ershova², Ju.V. Glushko²¹Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russian Federation²St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

Objective: of the study was to study the quality of life of younger students in the dynamics of their education in primary school. **Materials and methods:** 573 children of primary schools of Rostov-on-Don were examined. The study of quality of life was carried out using the PedsQL 4.0 questionnaire. Depending on the level of cognitive development, children were divided into 2 groups: 82 children with high cognitive development made up the I (main) group and 491 children with an average level of cognitive development made up the II (control) group. Cognitive development was evaluated by the D. Wexler test, the Stanford-Binet intelligence scale with IQ coefficients, and E. Torrens creativity test. **Results:** primary schoolchildren with high cognitive abilities show a dynamic decrease in physical functioning with the lowest rates in the 4th grade, lower indicators of emotional functioning, characterized by an excessive reaction to failure, an increased level of anxiety and emotional instability. A decrease in social functioning is revealed, manifested by communicative problems in the process of interpersonal communication. Higher school functioning values were observed. From the 2nd grade, schoolchildren with high cognitive abilities showed statistically significantly lower indicators of the overall quality of life score as compared with children of average intellectual development. **Conclusions:** among primary schoolchildren of high cognitive development, there is an imbalance in various aspects of the quality of life, which requires additional measures to optimize indicators.

Keywords: schoolchildren, intelligence, quality of life.

For citation: Lebedenko A.A., Levchin A.M., Ershova I.B., Glushko Ju.V. The dynamics of the quality of life of primary schoolchildren with different cognitive success. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):55-61. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-55-61.

Corresponding author: Artyom M. Levchin, temalg@mail.ru..

Введение

Оптимизация здоровья детей, поступающих в школу, и сохранение его на протяжении всего обучения является важной задачей современной педиатрии. В это время полностью меняется образ жизни ребенка: распорядок дня, интенсификация статических и интеллектуальных нагрузок, требования к нему окружающих, расширение социальных контактов. Одновременно происходит перестройка работы практически всех органов и систем, что делает организм еще более уязвимым в целом. Нужно учитывать, что именно в этом возрасте часто активизируются многие генетически обусловленные состояния, которые могут иметь как положительную, так и отрицательную ориентацию [1-3]. Поэтому от старта школьной жизни во многом зависит дальнейшие основополагающие возможности организма. Обращаясь к интеллектуальным возможностям, нужно отметить, что большинство работ несут педагогическую и психологическую направленность, они посвящены исследованию развития когнитивных способностей, обеспечивающих успешность как в учебной деятельности, так и профессиональной в дальнейшем [4-8]. Сама же проблема интеллекта остается одной из самых дискуссионных, что связано отсутствием однозначного определения, четкого методологического подхода и единых методов его исследования.

Работы, посвященные изучению объективных показателей здоровья и субъективных параметров его ощущения в зависимости от когнитивных способностей, на сегодняшний день единичны [9-11], они затрагивают чаще всего вопросы, касающиеся физического развития школьников с интеллектуальной недоразвитостью [12].

Публикации в отношении интеллектуально одаренных детей характеризуются крайней противоречивостью от всестороннего развития во всех отношениях до углового, неуклюжего ребенка с трудностями в общении [13,14]. Большинство из них носит публицистический характер. Фундаментальные же работы в этом направлении остаются единичными [15]. Аналитический литературный поиск показал также, что крайне мало уделяется вниманию к параметрам самочувствия детей с высокими уровнями когнитивного развития.

Цель исследования — изучение качества жизни младших школьников в динамике их обучения в начальных классах.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 573 ребенка, обучающихся в начальных классах школ Ростова-на-Дону и Луганска, у которых было проведено проспективное исследование с изучением качества жизни путем использования опросника PedsQL 4.0 - Pediatric Quality of Life Inventory [16]. Опросник включает 4 блока тестирования: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ) и школьное функционирование (ШФ). На основании данных о ЭФ, СФ и ШФ определяется психосо-

циальное здоровье (ПСЗ). В заключение подсчитывается общий балл (ОБ) качества жизни.

В зависимости от уровня когнитивного развития дети были разделены на две группы: 82 ребенка с высоким когнитивным развитием составили I (основную) группу, и 491 ребенок со средним уровнем когнитивного развития — II (контрольную) группу.

Инструментом для оценки когнитивного развития явились тест Д. Векслера [17], шкала интеллекта Стэнфорд-Бине [18], с определением коэффициентов IQ и тест Е. Торренса на креативность [19].

Перед началом проведения тестирования родителями и детьми подписывалось информационное согласие на участие в исследовании, которое было разработано специально для родителей и для детей. Как родителям, так и детям предварительно подробно объяснялись детали проведения исследования, его цели и задачи. Обязательным условием являлось соблюдение деонтологических правил и конфиденциальность информации при работе с детьми и родителями.

Критериями включения детей в I группу были возраст от 7 до 11 лет, набор в тесте Д. Векслера и по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине 120 и более баллов, в тесте Е. Торренса — 66 баллов и выше, отсутствие острых и хронических декомпенсированных заболеваний, наличие информационного согласия.

Критериями включения детей во II группу были возраст от 7 до 11 лет, набор в тесте Д. Векслера и по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине менее 120, но более 80 баллов, в тесте Е. Торренса — менее 66, но более 35 баллов, отсутствие острых и хронических декомпенсированных заболеваний, наличие информационного согласия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в операционной системе Windows XP с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 10.0» (США). Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Количественные признаки характеризовали с помощью расчета среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование показало, что у детей высокого когнитивного развития на протяжении первого года обучения не установлено изменений в уровне физического функционирования (табл. 1). Однако к концу учебного года показатели в I группе были статистически значимо ниже по сравнению с детьми II группы в аналогичный период. Во 2-м и 3-м классах физическое функционирование не имело достоверной разницы между показателями сохраняясь на одном уровне. Однако эти значения были ниже показателей первого класса и ниже, чем у детей средних когнитивных способностей в аналогичные возрастные периоды.

Самое низкое физическое функционирование у интеллектуально одаренных детей наблюдали в 4-м классе, которое было ниже по сравнению с детьми II группы на 13 баллов.

Таблица / Table 1

Показатели качества жизни у школьников начальных классов, $M \pm \sigma$
Indicators of quality of life in primary school students, $M \pm \sigma$

Аспек-ты Aspects	Группы Groups	При поступлении On admission	Перед окончанием Before graduation			
			1 класса 1 st class	2 класса 2 nd class	3 класса 3 rd class	4 класса 4 th class
ФФ / PF	I	75,68 ^{3,4} (68,02;82,59)	76,66 ^{2,3,4**} (70,13;85,31)	71,54 ^{0,1,4***} (63,57;78,26)	70,98 ^{0,1,4***} (63,41;76,81)	66,10 ^{0,1,2,***} (57,41;74,81)
	II	77,93 ^{1,2} (70,22;84,13)	84,31 ^{0,4} (77,56;91,17)	85,65 ^{0,4} (76,29;90,76)	84,91 ^{0,4} (75,01;91,23)	79,47 ^{1,2,3} (70,56;84,00)
ЭФ / EF	I	71,22 ¹ (65,43;80,15)	65,01 ^{**0,4} (56,01;70,36)	68,10 ^{**} (61,56;75,01)	67,73 ^{***} (61,09;76,32)	70,21 ^{*1} (64,71;76,9)
	II	73,04 ^{2,3} (64,52;80,11)	73,69 ^{2,3} (63,51;76,20)	78,92 ^{0,1} (69,10;81,23)	79,43 ^{0,1} (70,84;85,32)	75,67 (69,73;83,45)
СФ / SF	I	71,13 (60,38;77,03)	70,45 [*] (59,37;76,96)	73,08 ^{**} (61,73;82,34)	72,56 ^{**} (60,43;81,22)	70,03 ^{***} (68,46;85,51)
	II	74,10 ^{2,3,4} (66,51;81,03)	77,31 ^{2,3,4} (68,24;83,05)	84,41 ^{0,1,3} (75,41;88,96)	83,19 ^{0,1} (76,82;89,31)	87,69 ^{0,1} (78,21;94,10)
ШФ / SF	I	78,06 [*] (69,75;85,71)	76,09 ^{*3} (69,32;85,33)	78,14 [*] (67,54;71,98)	81,03 ^{**} (73,24;88,54)	80,21 ^{**1} (71,03;88,11)
	II	71,36 (61,34;78,93)	70,01 (61,22;77,41)	73,09 (62,23;80,61)	73,69 (66,38;81,09)	71,12 (60,14;79,32)
ПСЗ / PSH	I	73,21 (61,22;82,41)	69,72 (60,11;75,89)	72,63 [*] (70,03;79,08)	73,18 [*] (63,91;81,22)	73,03 [*] (64,51;79,26)
	II	73,36 ^{2,3} (60,37;84,42)	73,84 ^{2,3} (67,34;80,32)	79,12 ^{0,1} (72,96;86,41)	78,98 (71,57;86,33)	78,68 ^{0,1} (72,22;87,96)
ОБ / TS	I	74,11 (63,22;83,59)	72,18 (63,98;78,34)	72,84 ^{**} (61,53;79,11)	73,28 [*] (62,89;80,45)	71,82 ^{**} (62,98;79,19)
	II	74,23 ^{2,3} (64,17;88,37)	76,06 (70,02;92,11)	80,76 ⁰ (72,03;94,21)	80,52 ⁰ (72,14;95,76)	78,83 (71,17;87,25)

Примечание: * — достоверность различий с показателями детей II группы, $p < 0,05$; ** — достоверность различий с показателями детей II группы, $p < 0,01$; *** — достоверность различий с показателями детей II группы, $p < 0,001$; 0 — достоверность различий с показателями детей при поступлении в 1 класс, $p < 0,05$; 1 — достоверность различий с показателями детей перед окончанием 1 класса, $p < 0,05$; 2 — перед окончанием 2 класса, $p < 0,05$; 3 — перед окончанием 3 класса, $p < 0,05$; 4 — перед окончанием 4 класса, $p < 0,05$.

Note: * — significance of differences with indicators of children of group II, $p < 0,05$; ** — significance of differences with indicators of children of group II, $p < 0,01$; *** — significance of differences with indicators of children of group II, $p < 0,001$; 0 — significance of differences with the performance of children upon admission to the 1st grade, $p < 0,05$; 1 — significance of differences with the performance of children before the end of the 1st grade, $p < 0,05$; 2 — before the end of the 2nd grade, $p < 0,05$; 3 — before the end of the 3rd grade, $p < 0,05$; 4 — before the end of the 4th grade, $p < 0,05$.

У детей среднего интеллектуального развития к концу первого учебного года показатели физического функционирования возросли на 6 баллов (табл. 1). Они сохранялись на одном уровне и в течение 2 – 3-го классов. К концу учебного года в 4-м классе наблюдали снижение значений физического функционирования.

Эмоциональное функционирование у детей I группы значительно снизилось к концу учебного года в первом классе по сравнению с началом. В дальнейшем наблюдалась тенденция к повышению, но статистической разницы показатели достигли лишь к 4-му классу. На всем протяжении (с конца 1-го и до конца 4-го класса) значения эмоционального функционирования были ниже по сравнению со школьниками II группы. У последних в течение обучения в первом классе, показатели не имели достоверных отличий. Но в дальнейшем во втором и третьем классах

уровень эмоционального функционирования значительно вырос.

Анализ социального функционирования у детей I группы показал, что его значения в период обучения детей в начальных классах находились на одном уровне и были значительно ниже аналогичных у детей II группы за исключением значений при поступлении, что отражено в табл. 1.

Показатели социального функционирования при поступлении были наименьшими в группе детей со средними когнитивными способностями. В дальнейшем наблюдалось постепенное нарастание их значений с появлением достоверных отличий во 2-м классе в отличие от высокоинтеллектуальных детей.

Школьное функционирование у детей с высокими когнитивными способностями в отличие от других

аспектов качества жизни имело более высокие показатели по сравнению с таковыми у школьников начальных классов, имеющими средние значения интеллектуального развития. Статистически значимых отличий показателей между классами в I и II группах зарегистрировано не было.

Анализ психосоциального здоровья, складывающегося из показателей, относящихся к духовной сфере детей, позволил установить, что во 2-м, 3-м и 4-м классах его уровень у школьников I группы был значимо ниже в сравнении с детьми II группы.

Все перечисленные аспекты качества жизни, исследованные в работе, обусловили значения общих баллов у детей начальных классов, которые оказались на более низком уровне в группе интеллектуально одаренных детей.

Оценка суммарных значений качества жизни школьников за весь период обучения в начальных классах в зависимости от когнитивного развития позволила установить, что наиболее оптимальные значения (выше 75 баллов) наблюдались в 1,4 раза реже у детей I группы (рис. 1).

В то же время почти у 1/3 детей означенной группы наблюдались показатели на уровне 50 и менее баллов (50 — 25), что в 1,7 раз чаще, чем у детей II группы.

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено у детей с высокими когнитивными способностями более низкое физическое функционирование, по сравнению со школьниками среднего интеллектуального развития. Это связано с тем, что такие дети часто занимаются умственной работой, которая для них является более интересной и легкой. Физических усилий многие одаренные дети избегают, так как не заинтересованы делать то, что у них получается хуже, чем интеллектуальная

деятельность, которая является любимой. Со временем развивается перекос в жизненном функционировании, который усугубляется при приближении к подростковому возрасту.

Обработка анкет показала, что у детей с высоким когнитивным развитием наблюдалось снижение показателей социального функционирования. Проблемы общения у школьников проявлялись чрезмерной конфликтностью, часто обусловленной разным мировоззрением, недостатком общих тем для обсуждения, что приводило к отчуждению высоко интеллектуального ребенка от сверстников. Настоящие данные совпадают с публикациями социальных педагогов центра лечебной педагогики и дифференцированного обучения [20].

Вышеизложенное, а также комплекс других триггеров нашли отражение в эмоциональном функционировании детей, которое было снижено у детей с высокими показателями IQ, по сравнению с остальными одноклассниками и проявлялось в эмоциональной неустойчивости.

Школьное функционирование у высоко когнитивных детей, наоборот, было выше по сравнению со сверстниками. Хотя у некоторых школьников с высоко развитыми интеллектуальными способностями наблюдались сложности при недооценке педагогами их повышенных качеств. При этом у школьников часто терялась мотивация к обучению.

Дисгармоничность разных аспектов качества жизни у детей начальных классов с интеллектуальной одаренностью сопровождалось снижением общего балла функционирования начиная со 2-го класса более чем у половины таких школьников.

Младший школьный возраст является важным периодом жизни школьников и фундаментом для перехода в среднее звено школы, когда к организму ребенка предъявляются более высокие требования. И от того,

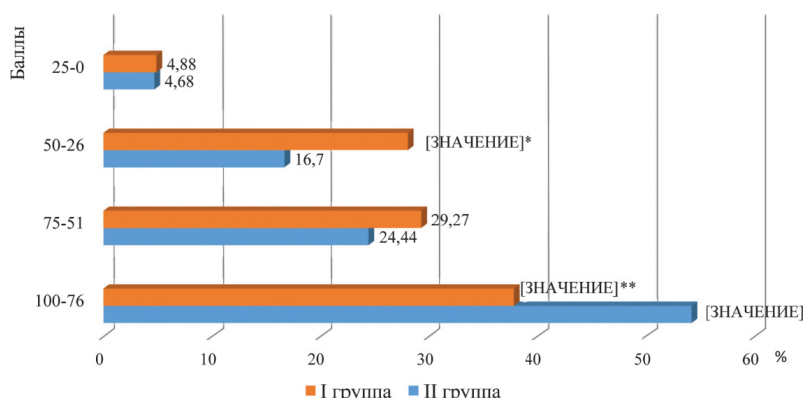


Рисунок 1. Суммарные показатели качества жизни школьников с разным когнитивным развитием.

Figure 1. Total indicators of the quality of life of students with different cognitive development.

Примечание: * — достоверность отличий с показателями детей II группы, $p < 0,05$; ** — достоверность отличий с показателями детей II группы, $p < 0,01$.

Note: * — significance of differences with indicators of children of group II, $p < 0,05$; ** — significance of differences with indicators of children of group II, $p < 0,01$.

насколько он будет готов к дальнейшему обучению, несомненно, зависит не только успешность обучения, но и состояние здоровья в целом.

Выводы:

1. У школьников начальных классов с высокими когнитивными способностями на протяжении всего периода обучения наблюдается динамичное снижение физического функционирования с наименьшими показателями в 4-м классе.
2. Для интеллектуально одаренных детей характерны стабильно более низкие показатели эмоционального функционирования, которые характеризуются чрезмерной реакцией на неуспех, повышенным уровнем тревожности и эмоциональной неустойчивостью.
3. У детей с высокими показателями IQ установлено снижение социального функционирования, проявляющееся коммуникативными проблемами в процессе межличностного общения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиулина И.Ф. Особенности адаптации первоклассников к школе // *Молодой ученый*. – 2017. – №5. – С. 474-477. eLIBRARY ID: 28288657
2. Видонова О.В., Видонова А.С. Проблемы адаптации детей младшего школьного возраста к умственным и физическим нагрузкам // IV Международная научно-практическая конференция «Развитие современного образования: теория, методика и практика»; Апрель 23, 2015; Чебоксары. – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. – С. 166-167. Доступно по: <https://interactive-plus.ru/e-publications/e-publication-130.pdf>. Ссылка активна на 27.02.2020.
3. Хохлова В. А. Особенности школьной адаптации младших школьников на первом году обучения // IV Международная научная конференция «Инновационные педагогические технологии»; Май 2016; Казань: Бук, 2016. – С. 72-75. Доступно по: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/190/10159/>. Ссылка активна на 26.02.2020.
4. Кочурова О.И., Синюк О.А. Проект «Развитие одаренных детей в условиях общеобразовательной школы» // *Эксперимент и инновации в школе*. – 2012. – №3. – С.19-24. eLIBRARY ID: 15324028
5. Лучникова А.А., Никитина Е.А. Об особенностях интеллектуального развития младших школьников // *Crede experto: транспорт, общество, образование, язык*. – 2016. – №2. – С.218-224. eLIBRARY ID: 26168172
6. Сорокумова Е.А., Попова В.К. Развитие когнитивной сферы современных младших школьников в учебной деятельности // *Коллекция гуманитарных исследований*. – 2019. – Т. 2. – №17. – С. 6 – 10. eLIBRARY ID: 41562725
7. Юркевич В.С. Интеллектуальная одаренность и социальное развитие: противоречивая связь // *Современная зарубежная психология*. – 2018. – Т.7. – № 2. – С. 28–38. DOI: 10.17759/jmfp.2018070203
8. Куцина И.А., Яхудина Е.Н. Особенности познавательных психических процессов у младших школьников с разной успешностью ведущей деятельности // *Вестник ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина*. – 2017. – №2. – С. 9-19. eLIBRARY ID: 29800482
9. Нагаева Т.А., Балашева И.И., Волкова Л.И., Пономарева Д.А., Басарева Н.И., Ильиных А.А. Медико-психологические особенности адаптационного процесса у детей в

4. У большинства детей с высоким интеллектуальным развитием наблюдались более высокие значения школьного функционирования.
5. Со 2-го класса у школьников с высокими когнитивными способностями выявлены более низкие показатели ($p < 0,05$) общего балла качества жизни по сравнению с детьми среднего интеллектуального развития.
6. Дисбаланс аспектов качества жизни у младших школьников высокого когнитивного развития требует комплексных мероприятий психолого-педагогического и медицинского характера.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Valiulina I.F. Features of adaptation of first graders to school. *Young scientist*. 2017;5:474-477. (In Russ). eLIBRARY ID: 28288657
2. Vidonova O.V., Vidonova A.S. Problemy adaptatsii detey mladshogo shkol'nogo vozrasta k umstvennym i fizicheskim nagruzkam. IV *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Razvitie sovremennogo obrazovaniya: teoriya, metodika i praktika»*; April' 23, 2015. Cheboksary: TsNS «Interaktiv plus». 2015: 166-167. (In Russ). Available at: <https://interactive-plus.ru/e-publications/e-publication-130.pdf>. Accessed February 27, 2020.
3. Khokhlova V. A. Osobennosti shkol'noy adaptatsii mladshikh shkol'nikov na pervom godu obucheniya. IV *Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya «Innovatsionnye pedagogicheskie tekhnologii»*; May 2016; Kazan': Buk; 2016:72-75. (In Russ). Available at: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/190/10159/>. Accessed February 26, 2020.
4. Kochurova O.I., Sinyuk O.A. Project "Development of gifted children in a secondary school". *Ekspieriment i innovatsii v shkole*. 2012;3:19-24. (In Russ). eLIBRARY ID: 15324028
5. Luchnikova A.A., Nikitina E.A. On the features of the intellectual development of primary schoolchildren. *Crede experto: transport, obshchestvo, obrazovanie, yazyk*. 2016;2:218-224. (In Russ). eLIBRARY ID: 26168172
6. Sorokumova E.A., Popova V.K. The development of the cognitive sphere of modern elementary school students in educational activities. *Kollektsiya gumanitarnykh issledovaniy*. 2019;2(17):6–10. (In Russ). eLIBRARY ID: 41562725
7. Yurkevich V.S. Intellectual giftedness and social development: an analysis of the contradictory context. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2018;7(2):28–38. (In Russ). DOI: 10.17759/jmfp.2018070203
8. Kutsina I.A., Yakhudina E.N. Features of cognitive mental processes in primary schoolchildren with different success in leading activities. *Vestnik leningradskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.S. Pushkina*. 2017;(2):9-19. (In Russ). eLIBRARY ID: 29800482
9. Nagaeva T.A., Balasheva I.I., Volkova L.I., Ponomareva D.A., Basareva N.I., et al. Medical and psychological features of the adaptation process in children in the initial period of

- начальный период школьного обучения // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6. – С.683. eLIBRARY ID: 21163118
10. Ильина Г.В. Взаимосвязь развития познавательных способностей и физических качеств у старших дошкольников и младших школьников // *Сибирский педагогический журнал*. – 2011. – №10. – С. 197-293. eLIBRARY ID: 18047640
11. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Третьякова Т.В., Черников Т.В. Взаимосвязь показателей качества жизни и школьной успеваемости // *Российский педиатрический журнал*. – 2017. – Т.20. №2. – С. 91-93. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-2-90-93
12. Овчаренко Е.С., Фефелова В.В., Каспаров Э.В., Колоскова Т.П., Смирнова О.В. Особенности физического развития детей (7-11 лет) с умственной отсталостью, оставшихся без попечения родителей // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – №2. – С.74. eLIBRARY ID: 29036138
13. Якунин Р.И. Проблема физического воспитания умственно одаренных детей // *Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт*. – 2013. – №2. – С. 206-210. eLIBRARY ID: 21276047
14. Доброхотова Т.И. Личностные особенности интеллектуально одаренных детей // *Актуальные проблемы и перспективы развития современной психологии*. – 2017. – №1. – С. 116-121. eLIBRARY ID: 32351314
15. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Поляков В.М., Бугун О.В., Радинова А.Н. и др. Некоторые аспекты состояния здоровья одаренных школьников // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Экспериментальные исследования в биологии и медицине*. – 2012. – Т.5. – №87. С. 217-219. eLIBRARY ID: 18226566
16. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. – М.: «Олма-Пресс Звездный мир». 2002.
17. Филимоненко Ю.И., Тимофеев В. *Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера*. – СПб.: ГП «Иматон»; 1993.
18. Bain S.K., Allin J.D. Book review: Stanford-Binet intelligence scales. - fifth edition // *Journal of Psychoeducational Assessment*. – 2005. – № 23. – С. 87–95.
19. Туник Е. *Лучшие тесты на креативность. Диагностика творческого мышления*. – М.: Питер; 2013.
20. Токарев О.А. Одаренные дети: трудности в общении // *Психолого-педагогический журнал гаудеамус*. – 2018. – Т. 17. – № 37. – С.73-75. eLIBRARY ID: 35689199
- schooling. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(6):683. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21163118
10. Il'ina G.V. The relationship of the development of cognitive abilities and physical qualities in senior preschool children and primary school children. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal*. 2011;(10):197-293. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18047640
11. Vikhareva E.G., Vinyarskaya I.V., Tretyakova T.V., Chernikov T.V. The relationship between indicators of quality of life and school performance. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017;20(2):91-93. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-2-90-93
12. Ovcharenko E.S., Fefelova V.V., Kasparov E.V., Koloskova T.P., Smirnova O.V. Comparative analysis of correlative relationships between spectral and temporal parameters of vegetative regulation in normal and mentally retarded children. *Modern problems of science and education*. 2017;(2):74. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29036138
13. Yakunin R.I. The problem of physical education of mentally gifted children. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kul'tura. Sport*. 2013;(2):206-210. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21276047
14. Dobrokhotova T.I. Personal characteristics of intellectually gifted children. *Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy psikhologii*. 2017;(1):116-121. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32351314
15. Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Polyakov V.M., Bugun O.V., Radionova A.N. et al. Some aspects of the health status of gifted students. *Byulleten' VSN Ts SO RAMN. Eksperimental'nye issledovaniya v biologii i meditsine*. 2012;5(87):217-219. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18226566
16. Novik A.A., Ionova T.I. *Guide to the study of the quality of life in medicine*. SPb.: Izdatel'skiy Dom "Neva".M.: "Olma-Press Zvezdnyy mir". 2002. (in Russ.).
17. Filimonenko Yu.I., Timofeev V. *A Guide to D. Wechsler's Intelligence Study in Children*. SPb.: GP "Imaton". 1993:57. (in Russ.).
18. Bain SK, Allin JD. Book review: Stanford-Binet intelligence scales. - fifth edition. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2005;23:87–95.
19. Tunik E. *The best tests for creativity. Diagnosis of creative thinking*. M.: Piter. 2013. (in Russ.).
20. Tokarev O.A. Gifted children: communication difficulties. *Psikhologo-pedagogicheskiy zhurnal gaudeamus*. 2018;17(37):73-75. (in Russ.). eLIBRARY ID: 35689199

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней № 2, проректор (директор) НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

Левчин Артём Михайлович, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней № 2 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2016-2616. E-mail: temalg@mail.ru.

Ершова Ирина Борисовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. ORCID: 0000-0001-9780-9436. E-mail: irina-ershova@mail.ru.

Глушко Юлия Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный

Information about the authors

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Children's Diseases №2, Vice-Rector (Director) NRIOP, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

Artyom M. Levchin, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Children's Diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2016-2616. E-mail: temalg@mail.ru.

Irina B. Ershova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pediatrics and Children's Infections, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. ORCID: 0000-0001-9780-9436. E-mail: irina-ershova@mail.ru

Julia V. Glushko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics and Children's Infections, St. Luke Lugansk State

ный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. ORCID: 0000-0002-3225-2603. E-mail: 10koree4ka01@mail.ru.

Вклад авторов

А.А. Лебеденко — разработка дизайна исследования.
А.М. Левчин — получение и анализ данных, написание текста рукописи.
И.Б. Ершова — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных.
Ю.В. Глушко — обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Received: 04.03.2020

Принято к печати / Accepted: 03.05.2020

Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. ORCID: 000-0002-3225-2603. E-mail: 10koree4ka01@mail.ru.

Authors contribution

A.A. Lebedenko — research design development.
A.M. Levchin — obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript.
I.B. Ershova — research design development, obtaining and analysis of the data.
Ju.V. Glushko — review of publications on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-005.47616-008.9:616.89

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70

Адипокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца при стентировании коронарных артерий: вклад изменений психоэмоционального статуса

А.О. Лобэ^{1,2}, Д.Н. Иванченко^{1,2}, Н.П. Дорофеева^{1,2}, Л.П. Сизякина¹, М.В. Харитоновна¹, С.В. Шлык¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовская клиническая больница Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить изменения адипокинового профиля в зависимости от наличия или отсутствия признаков нарушений психоэмоционального статуса в виде сопутствующей аффективной симптоматики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без диагностированных нарушений углеводного обмена, подвергшихся процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием, а также оценить их взаимосвязь с клиническими исходами в течение 1 года после госпитализации. **Материалы и методы:** в исследование были включены 20 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных для коронарного стентирования. Проводилась оценка выраженности аффективных симптомов. Определяли уровни адипонектина, лептина, резистина в плазме крови исходно и на 3-и сутки после операции. **Результаты:** у больных с ИБС отмечалось повышение содержания резистина и снижение уровня адипонектина по сравнению с референсными значениями. Изменение психоэмоционального статуса сопровождалось исходно более выраженным повышением содержания резистина в плазме крови. У пациентов без сопутствующих депрессивных симптомов содержание резистина значимо возрастало на третьи сутки после проведения ЧКВ. Динамики депрессивных симптомов в течение года не отмечалось. Клинически неблагоприятный исход, а именно рестеноз стента, повторная госпитализация, учащение приступов стенокардии, регистрировались чаще у пациентов с субклиническими симптомами депрессии. **Выводы:** факторами, негативно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз, помимо сопутствующих нарушений психоэмоционального статуса, явились изменения содержания адипокинов в виде снижения адипонектина и увеличения резистина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, симптомы депрессии, адипонектин, лептин, резистин.

Для цитирования: Лобэ А.О., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Сизякина Л.П., Харитоновна М.В., Шлык С.В. Адипокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца при стентировании коронарных артерий: вклад изменений психоэмоционального статуса. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):62-70. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70.

Контактное лицо: Лобэ Александра Ованесовна, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Adipokine profile in patients with ischemic heart disease in stenting of the coronary arteries: contribution of changes in psychoemotional status

A.O. Lobe^{1,2}, D.N. Ivanchenko^{1,2}, N.P. Dorofeeva^{1,2}, L.P. Sizyakina¹, M.V. Kharitonova¹, S.V. Shlyk¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to investigate the adipokine profile's changes, depending on the presence or absence the signs of psychoemotional disorders in the form of associated affective symptoms in patients with stable coronary heart disease (CHD) without diagnosed carbohydrate metabolism's disorders undergoing routine percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting, and also to assess their relationship with clinical outcomes within 1 year after hospitalization. **Materials and methods:** the study included 20 male patients with stable angina pectoris of functional classes II – III, hospitalized for coronary stenting. The severity of affective symptoms were being assessed. The levels markers of adiponectin, leptin, resistin in the blood plasma were determined before PCI and on the 3rd day after the operation. **Results:** patients with stable coronary artery disease had increase in resistin concentrations and a decrease in adiponectin levels compared with reference. The change of psychoemotional status was accompanied by an initially

more expressed increase in the concentrations of plasma resistin. The resistin's level has been significantly increased on the third day after PCI in patients without depressive symptoms. The dynamics of depressive symptoms hasn't observed during the year. Clinically unfavorable outcomes, including stent's restenosis, re-hospitalization, and the increase in angina attacks, were recorded more often in patients with subclinical symptoms of depression that persisted throughout the observation period. **Conclusions:** the factors that negatively affected the cardiac prognosis were the disorders of the psychoemotional status and adipokine's changes, including an increase of resistin's and a decrease of adiponectin's levels.

Keywords: coronary heart disease, percutaneous coronary interventions, depressive symptoms, adiponectin, leptin, resistin.

For citation: Lobe A.O., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Shlyk S.V. Adipokine profile in patients with ischemic heart disease in stenting of the coronary arteries: contribution of changes in psychoemotional status. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):62-70. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70.

Corresponding author: Aleksandra O. Lobe, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Введение

Несмотря на значительный прогресс рентгенэндоваскулярных методов коррекции ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, использование коронарных стентов с лекарственным покрытием, на данный момент не удалось полностью нивелировать риск развития нежелательных явлений реваскуляризации, включая рестеноз и тромбоз стента [1]. Этим объясняется необходимость идентификации новых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием. В последние годы растет интерес к изучению влияния аффективных расстройств депрессивного спектра на кардиальный прогноз. В отечественном исследовании КОМПАС доказан факт негативного вклада тревожно-депрессивных расстройств на кардиальный прогноз у пациентов с ИБС, при этом у каждого третьего пациента кардиологического профиля были выявлены симптомы депрессии. С другой стороны, имеются сообщения, что факт наличия расстройств депрессивного спектра связан с развитием сердечно-сосудистой патологии, в частности, ИБС и артериальной гипертензии [2]. В качестве одного из возможных механизмов негативного воздействия депрессивных симптомов на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается их влияние на адипокиновый профиль и изменение уровня адипокинов лептина, резистина, адипонектина, принимающих участие в хроническом воспалении сосудистой стенки [3].

Известно, что адипонектин препятствует развитию эндотелиальной дисфункции, индуцируя продукцию оксида азота (NO), подавляя активацию эндотелиальных клеток, ингибируя свободные кислородные радикалы и апоптоз, способствует восстановлению эндотелиальной выстилки сосуда и может рассматриваться в качестве кардиопротективного биомаркера [4]. Согласно данным проспективных исследований, высокие концентрации адипонектина коррелируют с меньшим риском развития инфаркта миокарда у мужчин [5] и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии [6].

Для расстройств депрессивного спектра характерна активация оси «гипоталамус-гипофиза-надпочечники», приводящая к гиперсекреции лептина, который способен усиливать агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызывать вазоконстрикцию и приводить к развитию

сердечно-сосудистых событий. Предполагается участие лептина в формировании атеросклеротической бляшки путем стимуляции экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, лептин самостоятельно обладает провоспалительным потенциалом, в частности, гиперлептинемия стимулирует секрецию проатерогенных липопротеинов в макрофагах и провоцирует высвобождение С-реактивного белка в эндотелии [7].

В ряде работ показано участие резистина в развитии внутрисосудистого воспаления через активацию эндотелина-1, снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота [8]. Выявлено негативное влияние резистина в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9]. Показана значимость данного адипокина как предиктора развития рестеноза коронарного стента после проведения ЧКВ [10]. Таким образом, повышенный уровень резистина позволяет рассматриваться в качестве неблагоприятного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

Цель исследования — изучить изменения адипокинового профиля в зависимости от наличия или отсутствия изменений психоэмоционального статуса в виде признаков сопутствующей аффективной симптоматики у пациентов со стабильной ИБС без диагностированных нарушений углеводного обмена, подвергшихся процедуре ЧКВ со стентированием, а также оценить их взаимосвязь с клиническими исходами в течение 1 года после госпитализации.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 20 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных в Центр кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клинической больницы ЮОМЦ ФМБА России с целью проведения планового ЧКВ со стентированием (средний возраст — $55,8 \pm 4,1$ лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией [12] и международными стандартами GCP. Протокол исследования был одобрен локальным независимым этическим комитетом.

Диагноз ИБС был подтвержден результатами клинического, лабораторно-инструментального исследования в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями и стандартами; показа-

ния к ЧКВ определялись, исходя из Рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. [13], всем пациентам проводилась имплантация одного коронарного сиролимус-содержащего стента. Критериями исключения являлись возраст менее 40 и более 70 лет, нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда на момент госпитализации и в течение предшествующих шести месяцев, фибрилляция предсердий, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность IIБ стадии и выше, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73м² по шкале CKD-EPI, онкологические, психические заболевания, наличие хронических заболеваний, сопровождающихся повышением уровня системного воспаления. Пациентам проводились антропометрия с определением, в том числе, индекса массы тела (ИМТ), измерением окружности бедер (ОБ) и обхвата талии (ОТ), определением соотношения ОТ/ОБ, стандартные лабораторное и инструментальное исследование, оценка получаемой лекарственной терапии. Для выявления нарушений психоэмоционального статуса в виде симптомов депрессии проводили психометрическое тестирование. Использовали опросник Center for Epidemiology Studies Depression scale (CES-D, с чувствительностью 83 % и специфичностью 78 % [14]).

Помимо стандартного лабораторного исследования изучались уровни адипонектина, лептина, резистина в плазме крови при помощи «сэндвич» иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов реактивов (ELISA, Bio Vendor, Diagnostics Biochem Canada Inc.). Забор крови производился при поступлении пациента в стационар. Повторно определение лабораторных данных проводилось на третьи сутки после операции. Иммунологические методы исследования выполнялись на базе иммунологической лаборатории научно-практического комплекса «Клиническая иммунология» ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Оценка клинических исходов проводилась в течение 12 месяцев наблюдения. Исход расценивался как неблагоприятный при усугублении клинических проявлений ИБС, в том числе потребовавших повторных госпитализаций в случае выявления рестеноза стента по данным коронароангиографии.

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2010. Для проверки гипотезы о равенстве средних использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Числовые значения представлены в следующем виде — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm sd$). Предикторную ценность факторов, влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС, в частности симптомов депрессии и сыровоточных уровней, исследуемых адипокинов определяли с помощью регрессионного анализа. Результаты представлены в виде относительного риска (OR).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Пациенты, госпитализированные для планового ЧКВ, были разделены на группы: I группа —

без нарушений психоэмоционального статуса в виде симптомов депрессии ($n = 14$); II группа — с депрессивной симптоматикой ($n = 6$). Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим признакам метаболических нарушений (ОТ / ОБ, ИМТ), продолжительности ИБС, фракции выброса левого желудочка, статусу курения. Обращает внимание факт наличия признака абдоминального ожирения, согласно антропометрическим данным у всех включенных в исследование лиц, а именно превышение показателя ОТ / ОБ более, чем на 0,9. Все пациенты были также сопоставимы по шкале SYNTAX [13]. Следует отметить, что во второй группе у всех пациентов, согласно результатам психометрического тестирования, была выявлена субклиническая депрессивная симптоматика. У пациентов данной группы чаще отмечался перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, что, возможно, объясняется ограничениями выборки.

Результаты исходного определения уровня адипокинов в плазме крови пациентов представлены в табл. 2. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось значимое увеличение содержания резистина и снижение содержания адипонектина в плазме крови. При этом наличие депрессивных симптомов сопровождалось еще более выраженным повышением уровня резистина.

Проведение ЧКВ со стентированием (табл. 3) сопровождалось значимым увеличением содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения оперативного вмешательства у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У лиц с субклинической аффективной симптоматикой и исходно более высокими значениями исследуемого показателя наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию, что, однако, сопровождалось сохранением послеоперационно статистически значимых различий между группами пациентов с аффективными симптомами и без них. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было.

Проведение ЧКВ со стентированием (табл. 3) сопровождалось значимым увеличением содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения оперативного вмешательства у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У лиц с субклинической аффективной симптоматикой и исходно более высокими значениями исследуемого показателя наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию, что, однако, сопровождалось сохранением послеоперационно статистически значимых различий между группами пациентов с аффективными симптомами и без них. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика депрессивных симптомов оценивалась через 3, 6, 12 месяцев и сопоставлялась с исходным уровнем депрессивных симптомов, который был выявлен при госпитализации (табл. 4). Результаты оценки свидетельствуют об отсутствии изменений значений показателей шкалы CES-D спустя 3, 6, 12 месяцев, а именно об отсутствии развития депрессивных симптомов у лиц без признаков аффективных расстройств при первоначальной оценке, а также сохранении выраженности субклинической депрессивной симптоматики при изначальном ее наличии и сохранении статистических различий между группами по результатам психометрического тестирования.

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristic of the patients included in the study

	I группа (без нарушений психо-эмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	55,7 ± 4,8	58 ± 3,6
Курение <i>Smoking</i>	28,6 %	30,4 %
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>A history of myocardial infarction</i>	20,1 %	32 %
Фракция выброса левого желудочка, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	62,4 ± 5,4	59,1 ± 5,8
Продолжительность ИБС, лет <i>Coronary heart disease duration, years</i>	4,9 ± 1,1	5,1 ± 1,21
Обхват талии / окружность бедер ОТ / ОБ <i>Waist / Hips (W / H)</i>	0,96 ± 0,03	0,94 ± 0,05
Индекс массы тела, ИМТ (кг/м ²) <i>Body mass index, BMI (kg / m2)</i>	25,46 ± 5,35	26,32 ± 4,69

Примечание: * — статистическая значимость различий показателей $p < 0,05$.**Note:** * — statistical significance of the differences between the groups $p < 0,05$.

Таблица / Table 2

Исходный уровень исследуемых адипокинов в плазме крови у пациентов, включенных в исследование
The initial level of the studied adipokines in blood plasma in patients included in the study

Содержание адипокинов в плазме крови <i>Adipokine's plasma level</i>	I группа (без нарушений психоэмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	Референсные значения <i>Reference</i>	P
Резистин, нг/мл <i>Resistin, ng / ml</i>	16,85 ± 1,7	23,43 ± 1,1	8,1 ± 2,6	$p_1=0,0034$ $p_2=0,002$ $p_3=0,0012$
Лептин, нг/мл <i>Leptin, ng / ml</i>	8,34 ± 1,8	8,27 ± 0,6	7,1 ± 3,0	$p_1=0,8071$ $p_2=0,791$ $p_3=0,844$
Адипонектин, мкг/мл <i>Adiponectin, mcg / ml</i>	22,61 ± 2,4	23,85 ± 2,2	32,6 ± 4,5	$p_1=0,9920$ $p_2=0,0401$ $p_3=0,0340$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей I и II групп; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей I группы с референсными значениями; p_3 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей II группы с референсными значениями.**Note:** p_1 — statistical significance of differences between the I and II groups; p_2 — statistical significance of differences between the I group and reference; p_3 — statistical significance of differences between the II group and reference.

Оценка клинических исходов в течение 12 месяцев последующего наблюдения показала, что неблагоприятное течение заболевания, а именно усугубление течения ИБС, необходимость повторной госпитализации, ресте-

ноз стента отмечались в группе пациентов с сопутствующими депрессивными симптомами (табл. 5).

Среди факторов, значимо негативно влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС в рамках на-

Таблица / Table 3

Динамика уровня исследуемых адипокинов в плазме крови у пациентов, подвергнувшихся ЧКВ
The dynamics of the adipokine's plasma level in patients undergoing PCI

Содержание адипокинов в плазме крови <i>Adipokine's plasma level</i>	I группа (без нарушений психоэмоцио- нального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>		II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	
	До проведения ЧКВ <i>Before PCI</i>	Спустя 3 суток после ЧКВ <i>On the 3d day after PCI</i>	До проведения ЧКВ <i>Before PCI</i>	Спустя 3 суток после ЧКВ <i>On the 3d day after PCI</i>
Резистин, нг/мл <i>Resistin, ng / ml</i>	16,85±1,7	19,35±1,7	23,43±1,1	24,56±1,8
	p ₁ =0,047		p ₂ =0,788	
	p ₃ =0,039			
Лептин, нг/мл <i>Leptin, ng / ml</i>	8,34±1,8	9,27±0,9	8,27±0,6	9,79±1,4
	p ₁ =0,832		p ₂ =0,960	
	p ₃ =0,752			
Адипонектин, мкг/мл <i>Adiponectin, mcg / ml</i>	22,61±2,4	24,36±2,9	23,85±2,2	26,42 ±2,5
	p ₁ =0,548		p ₂ =0,460	
	p ₃ =0,685			

Примечание: p^1 — уровень статистической значимости различий показателей до проведения ЧКВ со стентированием; p^2 — уровень статистической значимости различий показателей спустя 3 суток после проведения ЧКВ со стентированием; p_3 — уровень статистической значимости различий показателей при сравнении групп с субклиническими симптомами депрессии и без депрессивных симптомов спустя 3 суток после проведения ЧКВ со стентированием.

Note: p_1 — statistical significance of differences before PCI with stenting; p_2 — statistical significance of differences on the 3d day after PCI with stenting; p_3 — statistical significance of differences between groups with subclinical depressive symptoms and without psychoemotional disorders on the 3d day after PCI with stenting.

Таблица / Table 4

Динамика выраженности депрессивных симптомов по результатам психометрического тестирования по опроснику CES-D в течение 12 месяцев наблюдения у включенных в исследование пациентов
The depressive symptoms' dynamic, according to the results of psychometric testing by CES-D questionnaire, during 12 months of observation in the patients included in the study

Срок наблюдения, месяцев <i>Observation period, months</i>	I группа (без нарушений психоэмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	p
0	5,5 ± 0,5	23,1 ± 1,8	—
	P ₁ = 0,003		
3	9,4 ± 0,8	24 ± 2,2	P ₍₁₎₀₋₃ = 0,965 P ₍₂₎₀₋₃ = 0,781
	P ₂ = 0,004		
6	8,2 ± 0,7	27,5 ± 2,8	P ₍₁₎₀₋₆ = 0,986 P ₍₂₎₀₋₆ = 0,646
	P ₃ = 0,004		
12	7,3 ± 0,7	25,5 ± 2,4	P ₍₁₎₀₋₁₂ = 0,780 P ₍₂₎₀₋₁₂ = 0,791
	P ₄ = 0,008		

Примечание: $p(1)$ — уровень статистической значимости различий в подгруппе без симптомов депрессии; $p(2)$ — уровень статистической значимости различий в подгруппе с сопутствующими симптомами депрессии; $p\ 0-3$, $p\ 0-6$, $p\ 0-12$ — уровни статистической значимости симптомов депрессии через 3,6,12 месяцев по сравнению с исходными значениями.

Note: $p\ (1)$ — statistical significance of differences in patients without psychoemotional disorders; $p\ (2)$ — statistical significance of differences in the patients with subclinical depressive

Symptoms; $p\ 0-3$, $p\ 0-6$, $p\ 0-12$ — statistical significance of differences in the depressive symptoms in 3,6, 12 months compared with the initial values.

Таблица / Table 5

**Клинические исходы у пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия
депрессивных симптомов в течение 12 месяцев наблюдения**
*Clinical outcomes in patients included in the study, depending on the presence depressive symptoms during
12 months*

Клинический исход <i>Clinical outcome</i>	I группа (без нарушений психо- эмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>
Благоприятный исход <i>Favorable outcome</i>	57,4% (n=8)	33,3% (n=2)
Усугубление течения ИБС <i>Worsening of the coronary heart disease</i>	14,3% (n=2)	16,7% (n=1)
Повторная госпитализация <i>Re-hospitalization</i>	21,4% (n=3)	33,3% (n=2)
Рестеноз стента <i>Stent restenosis</i>	7,2% (n=1)	16,7% (n=1)

стоящего исследования, отмечены наличие симптомов депрессии OR 1,5 (0,69 — 2,33; p = 0,0396), а также тенденция к нарастанию уровня резистина на третьи сутки после коронарного вмешательства у пациентов с субклиническими симптомами депрессии OR = 0,97 (0,21 — 1,73; p = 0,046) и низкий уровень адипонектина до проведения вмешательства OR = 1,32 (0,86 — 1,79; p = 0,044).

Обсуждение

В ряде исследований, посвященных изучению изменений гормонально-метаболических показателей при симптомах депрессии, указывается их значимое нейроэндокринное влияние на течение ИБС и сердечно-сосудистый прогноз [15].

В представленной работе показано, что у пациентов с ИБС исходный уровень резистина был выше при сопоставлении с референсными значениями. Согласно результатам исследований последних лет, было показано, что данный адипокин способен индуцировать развитие атерогенеза и внутрисосудистого воспаления посредством активации ядерного фактора, а также стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток в коронарных артериях посредством медиаторных влияний протеинкиназы C, активацию внеклеточных сигналов – регуляторной киназы 1/2 фосфатидилинозитол 3-киназы или P38 митоген активированной протеинкиназы [16].

Реципрокным по влиянию на сердечно-сосудистую систему является адипонектин, уровень которого в нашей работе был значимо ниже у пациентов с ИБС при сравнении с нормативными значениями. Адипонектин, являющийся модулятором липидного метаболизма и системного воспаления, обладает мощными антиатерогенными, противовоспалительными эффектами и рассматривается в качестве кардиопротективного биомаркера [17]. Имеются данные, об ассоциации гипoadипонектинемии с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, что совпадает с результатами нашей работы [18].

Установлено, что исходное содержание лептина не отличалось от референсных значений. Кроме того, пациенты с

симптомами депрессии и без нарушений психоэмоционального статуса не имели различий по сывороточному уровню данного адипокина. Однако имеются публикации, свидетельствующие о повышенном содержании лептина у пациентов с коронарным атеросклерозом, в том числе у пациентов с симптомами депрессии, что не нашло подтверждения в нашей работе. Являясь мощным регулятором системного воспаления через паракринные механизмы, лептин оказывает неблагоприятное влияние на коронарное русло, в том числе в зоне стентирования, поддерживая воспалительную реакцию эндотелия, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует оксидативный стресс, играющий важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза [19].

В рамках проведенного исследования были получены данные, указывающие на повышение содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения ЧКВ со стентированием у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У пациентов с субклиническими симптомами депрессии и исходно более высокими значениями резистина наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию. Особый интерес представляет исследование, оценивавшее влияние резистина на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, подвергшихся интервенционному лечению. Была обнаружена достоверная корреляция уровня сывороточного резистина с тяжестью сердечно-сосудистых осложнений после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации [10], что нашло подтверждение и в настоящей работе. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было. Сохранение исходно сниженного содержания адипонектина свидетельствует о недостаточности его кардиопротективного действия. В опубликованных ранее работах сообщалось о низком содержании данного адипокина до проведения стентирования коронарных артерий как факторе риска развития рестеноза [20].

При анализе динамики симптомов депрессии нами не установлено значимых изменений психоэмоционального статуса в промежуточные сроки, наблюдалась лишь тенденция к нарастанию депрессивных симптомов к 6 месяцу на-

блюдения с последующим снижением их выраженности к окончанию периода мониторинга. Согласно результатам отечественного исследования, посвященного изучению динамики аффективных расстройств после интервенционного лечения ИБС, показано повышение выраженности депрессивных симптомов к 3 месяцу и снижение через 12 месяцев мониторинга [21].

При оценке клинических исходов в течение 12 месяцев наблюдения выявлено, что у пациентов с субклиническими симптомами депрессии чаще наблюдались сердечно-сосудистые события. В изученной литературе имеются аналогичные сообщения, которые продемонстрировали, что пациенты с исходным нарушением психоэмоционального статуса после выполнения ЧКВ со стентированием в 4 раза чаще имели коронарные события даже при контроле других факторов риска [22]. Среди факторов, значимо негативно влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС в рамках настоящего исследования, в том числе отмечены гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия. Полученные данные согласуются с результатами исследований, продемонстрировавших отрицательный эффект исходно сниженного содержания адипонектина, повышения уровня резистина [23], негативное влияние аффективных симптомов [24] на кардиальный прогноз, как независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы:

1. У пациентов со стабильной ИБС отмечалось повышение содержания резистина и снижение уров-

ня адипонектина в плазме крови по сравнению с референсными значениями. Изменение психоэмоционального статуса в виде сопутствующих субклинических депрессивных симптомов сопровождалось более выраженным повышением содержания резистина в плазме крови.

2. Стентирование коронарных артерий приводило к нарастанию содержания резистина с достижением статистически значимых различий у лиц без сопутствующих изменений психоэмоционального статуса.
3. Клинически неблагоприятные исходы, а именно рестеноз стента, повторная госпитализация, учащение приступов стенокардии встречались чаще у пациентов с субклиническими симптомами депрессии, сохранявшимися в течение всего периода наблюдения.
4. Факторами, негативно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз, помимо сопутствующих нарушений психоэмоционального статуса, а именно субклинических депрессивных симптомов, явились изменения содержания адипокинов в виде снижения адипонектина и увеличения резистина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фозилов Г.Г., Алесян Б.Г. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств - классификация, предикторы развития и виды осложнений. // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* - 2010. - Т.11, №5. - С.9-15. eLIBRARY ID: 15548087
2. Дубатова И.В., Лепявка С.В., Сафроненко А.В., Демидов И.А., Воякина В.Г. Коморбидность тревожно-депрессивных расстройств и общесоматической патологии // *Главный врач Юга России.* - 2019. - Т.68, №4. - С. 52-55. eLIBRARY ID: 39207427
3. Hryhorczuk C., Sharma S., Fulton S. Metabolic disturbances connecting obesity and depression // *Frontiers in neuroscience.* - 2013. - V.7. - P 177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
4. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease // *Br J Pharmacol.* - 2017. V.174, № 22. - P. 4007-4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>
5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *J. Am. Med. Assoc.* - 2012. -V. 291, № 14. - P. 1730-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1730>
6. Chiu T.Y., Chen C.Y., Chen S.Y., Soon C.C., Chen J.W. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome // *Clin. Chim. Acta.* - 2012. -V.413, № 1-2. - P. 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.033>
7. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocr Rev.* - 2006. - V. 27(5). - P. 449-467. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0022>
8. Espinola-Klein C., Gori T., Blankenberg S., Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic

REFERENCES

1. Fozilov H.G., Alekyan B.G. Complications of percutaneous coronary interventions - classification, predictors of development and types of complications. *The bulletin NTSSh of A.N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Science. Cardiovascular diseases.* 2010;11(5):9-15. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15548087
2. Dubatova I.V., Lepyavka S.V., Safronenko A.V., Demidov I.A., Voyakina V.G. Comorbidity of anxiety-depressive disorders and somatic pathology. *Head physician of the South of Russia.* 2019;68(4):52-55. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39207427
3. Hryhorczuk C., Sharma S., Fulton S. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Frontiers in neuroscience.* 2013;7:177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
4. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):4007-4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>
5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J. Am. Med. Assoc.* 2012;291(14):1730-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1730>
6. Chiu TY, Chen CY, Chen SY, Soon CC, Chen JW. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2012;413(1-2):226-231. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.033>
7. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev.* 2006;27(5):449-467. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0022>
8. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the

- syndrome. // *Front Biosci.* – 2011. – V.16. – P. 1663. <https://doi.org/10.2741/3812>
9. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. // *Br J Pharmacol.* – 2012. – V.165. – P. 622-632. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>
 10. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., Tanaka N., Kato R. et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. // *J. Atherosclerosis Thromb.* – 2011. – V.18(2). – P. 108–114. <https://doi.org/10.5551/jat.6023>
 11. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 91 №1. – P. 64-68. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1653>
 12. Оганов Р.Г. *Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины*. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей – М.: Силиция- Полиграф, 2011.
 13. Neumann F.-J., Sousa-U. M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur.Heart J.* – 2018. – V. 40 (2). – P. 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 14. Vilagut G., Forero C.G., Barbaglia G., Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. // *PLoS One.* 2016. – V.11, №5. – P.15-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155431>
 15. Chrysoshoou C., Kollia N., Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas.* – 2018. – V.109. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.001>
 16. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2015. – Т. 14. – №5. – С. 73-82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-73-82>
 17. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovascular. Med.* – 2009. – V. 6(1). – № 1. – P. 27–35. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1398>
 18. Nishimura M., Hashimoto T., Kobayashi H., Yamazaki S., Okino K., et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – V. 21. – № 6. – P. 1640-1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk088>
 19. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.* – 2018. – V. 104(25). – P. 3052–6. <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 20. Shioji K., Moriaki S., Takeuchi Y., Uegaito T., Mutsuo S., Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention // *Circ. J.* – 2014. – V. 71. – № 5. – P. 675-680. <https://doi.org/10.1253/circj.71.675>
 21. Перцева Н.О., Хрусталева Л.О. Оценка динамики депрессивных расстройств у больных ИБС в зависимости от метода восстановления кровоснабжения сердца // *Клиническая медицина.* – 2017. – Т.18. – С. 26-30 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133699>
 22. Dijk M.R., Utens E.M., Dulfer K., Al-Qezweny M.N., van Geuns, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – V.23(5). – P. 552–558. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889>
 23. Silha J.V., Krsek M., Skrha I.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011;16:1663. <https://doi.org/10.2741/3812>
 9. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165:622-632. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>
 10. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, Tanaka N, Kato R, et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atherosclerosis. Thromb.* 2011;18(2):108–114. <https://doi.org/10.5551/jat.6023>
 11. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;91(1):64-68. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1653>
 12. Oganov R.G. *High-quality clinical practice with the basics of evidence-based medicine*. Textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Moscow: Silicea-Polygraph; 2011. (In Russ.)
 13. Neumann FJ, Sousa-UM, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur.Heart J.* 2018;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 14. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):15-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155431>
 15. Chrysoshoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas.* 2018;109:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.001>
 16. Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., et al. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):73-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-73-82>
 17. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovascular. Med.* 2009;6(1):27–35. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1398>
 18. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Okino K, et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(6):1640-1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk088>
 19. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2018;104(25):3052–6. <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 20. Shioji K., Moriaki S, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2014; 71(5):675-680. <https://doi.org/10.1253/circj.71.675>
 21. Pertseva N.O., Khrustalova L.O. Assessment of the dynamics of depressive disorders in patients with coronary artery disease depending on the method of restoring the blood supply to the heart. *Clinical medicine.* 2017;18(1):26-30 (In Russ.) <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133699>
 22. Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, Al-Qezweny MN, van Geuns, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016;23(5):552–558. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889>
 23. Silha JV, Krsek M, Skrha IV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean

- lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance // *Eur. J Endocrinol.* – 2003. – V.149(4). – P. 331–335. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490331>
24. De Jager T.A., Dulfer K., Radhoe S., Bergmann M.J., Daemen J., et al., Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – V. 250. – P. 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.005>

- and obese subjects. Correlation with insulin resistance. *Eur. J Endocrinol.* 2003;149(4):331–335. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490331>
24. De Jager TA, Dulfer K, Radhoe S, Bergmann MJ, Daemen J, et al., Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2018;250:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.005>

Информация об авторах

Лобэ Александра Ованесовна, аспирант кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; врач кардиолог и функциональной диагностики Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru.

Иванченко Дарья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заместитель главного врача по лечебной работе Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Дорофеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заведующий Центра кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru

Харитоновна Мария Владимировна, к.м.н., заведующий лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

Вклад авторов

А.О. Лобэ, Д.Н. Иванченко — обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных, написание текста рукописи.

Д.Н. Иванченко, Л.П. Сизякина, М.В. Харитоновна, Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык — разработка дизайна исследования.

Information about the authors

Aleksandra O. Lobe, postgraduate student Department of Therapy Rostov State Medical University; cardiologist & functional diagnostics Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru

Daria N. Ivanchenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Deputy chief physician for medical work Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Natalia P. Dorofeeva, Dr. Sci. (Med.), professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Head of the center for cardiology, endovascular surgery and cardiac rehabilitation Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Lyudmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), professor. Head of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

Authors contribution

A.O. Lobe, D.N. Ivanchenko — review of publications on the topic of the article, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript.

D.N. Ivanchenko, L.P. Siziakina, M.V. Kharitonova, N.P. Dorofeeva, S.V. Shlyk — research design development.

Получено / Received: 25.04.2020

Принято к печати / Accepted: 30.04.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.379-008.64:612.15-182: 616-005
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-71-80

Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа

Н.В. Малюжинская, К.В. Степаненко, Е.И. Волчанский

Волгоградский государственный медицинский университет, город Волгоград, Россия

Цель: провести оценку функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа). **Материалы и методы:** проведено обследование 63 детей с верифицированным диагнозом СД 1 типа. Контрольная группа — 30 практически здоровых детей. Методы — клинический, параклинический (определение уровня гликированного гемоглобина, исследование показателей микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), статистический. **Результаты:** выявлены нарушения микроциркуляции, сопровождающие течение СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания. У детей с СД 1 типа со стажем заболевания менее 3-х лет наблюдалось увеличение средней модуляции кровотока преимущественно за счет пассивных механизмов регуляции и преобладание гиперадаптации при оценке функционального состояния микроциркуляции различной степени выраженности с увеличением энергетики осцилляторных процессов. При увеличении стажа заболевания диагностированы признаки ненутритивной гиперемии в зоне богатой артерио-венозными анастомозами и снижение перфузии на фоне увеличения колебаний перфузии и коэффициента вариации в дистальных отделах конечностей, а также снижение амплитуд в активном тонусформирующем диапазоне, постепенное снижение энергетики осцилляций и критериев хаотичности. **Выводы:** нарушения микроциркуляции у детей с СД 1 типа, выявленные с помощью ЛДФ, имеют стадийный характер. По мере прогрессирования заболевания увеличивается вклад ненутритивного кровотока в микроциркуляцию, что приводит к тканевой гипоксии. Оценка совокупности энергетических, информационных и нелинейных параметров колебательного компонента кровотока позволяет выявить тип функционального состояния в системе микроциркуляции.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, нарушения микроциркуляции, диабетическая микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, лазерная доплеровская флоуметрия.

Для цитирования: Степаненко К.В., Малюжинская Н.В., Волчанский Е.И. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):71-80. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-71-80.

Контактное лицо: Ксения Викторовна Степаненко, kozhevnikova.kv@yandex.ru.

Assessment of the functional state of the microvasculature in children with diabetes mellitus type 1

N.V. Malyuzhinskaya, K.V. Stepanenko, E.I. Volchansky

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Objective: to assess the functional state of the microvasculature in children with diabetes mellitus type 1 (DM type 1). **Materials and methods:** 63 children with a verified diagnosis of diabetes mellitus type 1 were examined. The control group consisted of 30 practically healthy children. Methods: clinical, paraclinical (determination of glycated hemoglobin level, study of microcirculation indicators using laser Doppler flowmetry (LDF), statistical. **Results:** microcirculatory disorders accompanying the course of diabetes mellitus type 1 depending on the length of illness were identified. In children with diabetes mellitus type 1 with standing less than 3 years an increase in the average modulation of blood flow mainly due to passive regulation mechanisms and the predominance of hypera adaptation in assessing the functional states of microcirculation of varying severity with an increase in the energy of oscillatory processes were observed. Signs of non-nutritive hyperemia in the zone rich in arteriovenous anastomoses and a decrease in perfusion due to an increase in perfusion fluctuations and coefficient of variation in the distal extremities, as well as a decrease in amplitudes in the active tone-forming range, a gradual decrease in the energy of oscillations and randomness criteria were diagnosed with standing in the duration of the disease. **Conclusions:** disorders in children with diabetes mellitus type 1 microcirculatory detected using LDF are staged. The contribution of non-nutritive blood flow to microcirculation increases as the disease progresses, which leads to tissue hypoxia. Evaluation of the combination of energy, information and non-linear parameters of the oscillatory component of the blood flow allows you to identify the type of functional state in the microcirculation system.

Key words: diabetes mellitus type 1, microcirculation disorders, diabetic microangiopathy, endothelial dysfunction, laser Doppler flowmetry.

For citation: Stepanenko K.V., Malyuzhinskaya N.V., Volchansky E.I. Assessment of the functional state of the microvasculature in children with diabetes mellitus type 1. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):71-80. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-71-80

Corresponding author: Ksenia V. Stepanenko, e-mail. kozhevnikova.kv@yandex.ru.

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) превратился в одну из актуальных проблем педиатрии, что обусловлено прогрессирующим увеличением показателей заболеваемости и распространённости [1]. Патогенетической основой осложнений у данной категории больных являются микроциркуляторные нарушения [2]. Микроциркуляция кожи признана подходящей моделью для использования при исследовании взаимосвязи между сердечно-сосудистыми факторами риска и функцией микрососудов [3]. Диагностика функционального состояния микрогемоциркуляторно-тканевых систем позволяет определить направленность ответа микроциркуляции под воздействием внутренних и внешних факторов. При проведении анализа информационных, энергетических и нелинейных параметров можно выделить физиологическую норму (состояние адаптации), перенапряжение регуляторных систем для поддержания равновесия (состояние гиперадаптации), перенапряжение регуляторных систем с неудовлетворительной адаптацией (состояние гиподаптации) и истощение регуляторных систем, приводящее к резкому снижению функциональных возможностей организма и развитию патологического процесса (срыв адаптации) [4]. Дисфункция тканевой микроциркуляции — неотъемлемый компонент сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа). Это открывает новые перспективы для ранней функциональной диагностики кардиоваскулярных осложнений, контроля их динамики и своевременного назначения патогенетического лечения.

Цель исследования — оценить состояние микрогемоциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа).

Материалы и методы

Дизайн — когортное проспективное исследование. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА и правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза Good Clinical Practice. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВолГМУ. Все пациенты или их законные представители до включения в исследование подписывали письменное информированное согласие на участие в нем. С целью изучения особенности микроциркуляторных нарушений у детей с СД 1 типа с кардиоваскулярной патологией было проведено исследование на базе кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета. Клинико-инструментальная часть исследования проводилась на базе эндокринологического от-

деления Волгоградской областной детской клинической больницы. В исследование были включены 63 ребенка (33 мальчика и 30 девочек) в возрасте от 10 до 17 лет с верифицированным диагнозом СД 1 типа, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении. Согласно ведущим исследованиям в области детской диабетологии, при увеличении стажа заболевания наблюдается ухудшение метаболического контроля, в связи с этими данными было сформировано две группы в зависимости от стажа заболевания [1,2]. Дети с длительностью СД 1 типа менее 3-х лет (17 мальчиков и 16 девочек) были включены в первую группу, больные со стажем заболевания более 3-х лет (16 мальчиков и 14 девочек) — во вторую группу.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, группа была сопоставима по возрасту и полу.

Критерии включения пациентов в исследование были возраст от 10 до 17 лет и установленный диагноз сахарного диабета 1 типа. Критерии невключения пациентов в исследование — возраст до 10 лет или старше 17 лет; СД 2 типа, MODY и LADA диабет; наличие первичной артериальной гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии, несвязанной с СД 1 типа; одновременное участие в другом клиническом исследовании; отсутствие подписанного информационного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов из исследования — отказ от участия в исследовании на любом его этапе; декомпенсация углеводного обмена с кетоацидозом; соматические заболевания в острой стадии в сочетании с СД 1 типа.

Оценка функционального состояния микрогемоциркуляторно-тканевой системы использовался метод ЛДФ с помощью двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия, Москва). Для исследования зон кожи без артериоло-веноулярных анастомозов (АВА) первый датчик устанавливался на тыльную поверхность предплечья. Эта зона интересна для изучения в связи с малым влиянием на микрососуды вегетативных нейрогенных факторов. Для изучения нейро-сосудистых взаимосвязей второй датчик устанавливался на ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца кисти в зоне кожи с АВА. Для исключения воздействия внешних факторов на результаты всем детям исследование проводилось в одинаковых стандартных условиях (в положении лежа, в одно время суток, при постоянной температуре воздуха). Запись сигнала проводилась в течение 10 минут.

Проводилась оценка базового состояния микроциркуляции с расчетом величины средней перфузии (М), параметра среднего колебания перфузии относительно среднего значения потока крови (σ) и напряженности функционирования регуляторных систем по величине

коэффициента вариации (K_v). С помощью вейвлет-преобразования анализировался амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии. Проводился расчет основных частотных диапазонов колебаний кожного кровотока, относящихся к активным-тонусформирующим диапазонам (эндотелиальная NO-зависимая активность (A_ε), нейрогенная симпатическая адренергическая (A_n), миогенная активность (A_m), а также оценивались пассивные частотные диапазоны (респираторного ритма (A_d) и кардиоритма (A_c)). Для определения вклада амплитуды колебаний определенного частотного диапазона проводилось нормирование амплитуд колебаний относительно средней модуляции кровотока ($A/3\sigma$) и средней перфузии (A/M). Выделялось четыре типа информационного режима амплитудно-частотного спектра колебаний, а именно резонансный, мультистабильный с преобладанием A_ε и A_n , мультистабильный с преобладанием A_m и смешанный. Затем проводилась оценка нелинейных параметров микроциркуляции. Проводился фрактальный анализ с оценкой фрактальной размерности методом Хаусдорфа (D_o), показателя Херста (R/S), энтропии (H_o) и нормированного по энергии показателя энтропии (H_i). Анализировали фазовые портреты с описанием корреляционной размерности (D_2) и его нормированного показателя по энергии (D_2h). Затем на основании комплексного анализа энергетических, информационных и нелинейных критериев микрогемодикуляторно-тканевых систем были выделены четыре типа функционального состояния: адаптация, дезадаптация (гипер- и гипoadaptации) и срыв адаптации [5].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере (Intel Core i7-3612QM, 2,1 GHz) с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Характер

распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения, результаты представлены в виде средних значений — $M \pm SD$. В случае неправильного распределения признака — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й процентиля]. Наличие статистически значимого различия количественного признака в нескольких несвязанных группах определялось с помощью критерия Крускала-Уоллиса с последующей оценкой критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух связанных групп по количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст детей с верифицированным диагнозом сахарный диабет, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении, участвующих в исследовании, составил $13,2 \pm 3,9$ лет. Средний возраст дебюта СД 1 типа в исследуемой когорте составил $7,8 \pm 4,4$ лет, средняя продолжительность заболевания — $4,2 \pm 3,5$ года. При анализе показателей гликемического контроля, уровень гликированного гемоглобина не отличался в исследуемых группах (в первой группе 8,6 [5,8;13,4]; во второй — 8,0 [6,3;10,1]).

При увеличении стажа заболевания выявлена тенденция к повышению величины средней перфузии в зоне без АВА, однако статистически значимой разницы перфузии получено не было (рис. 1). Коэффициент вариации, характеризующий напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, во второй группе был статистически ниже ($p < 0,0001$).

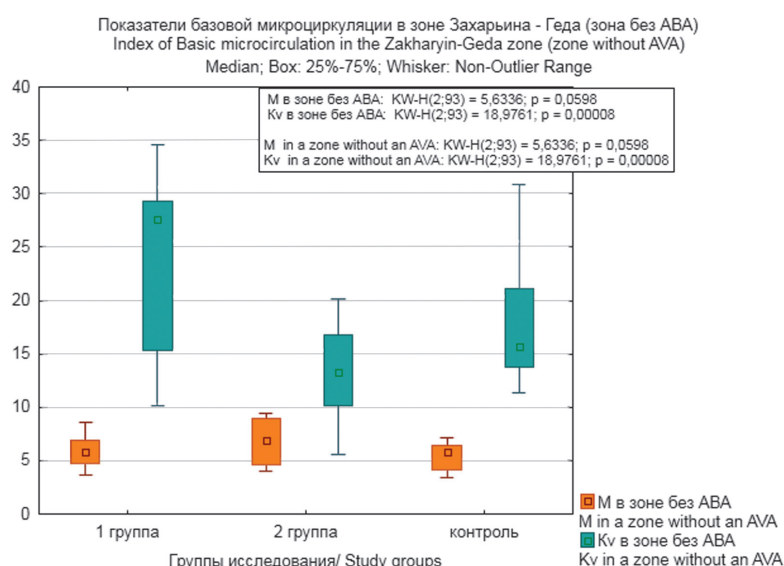


Рисунок 1. Диаграммы размаха показателей базовой микроциркуляции в зоне Захарьина-Геда: средней перфузии (M) и коэффициента вариации (K_v).

Figure 1. Diagrams of the range of indicators of basic microcirculation in the Zakharyin-Ged zone: average perfusion (M) and coefficient of variation (K_v).

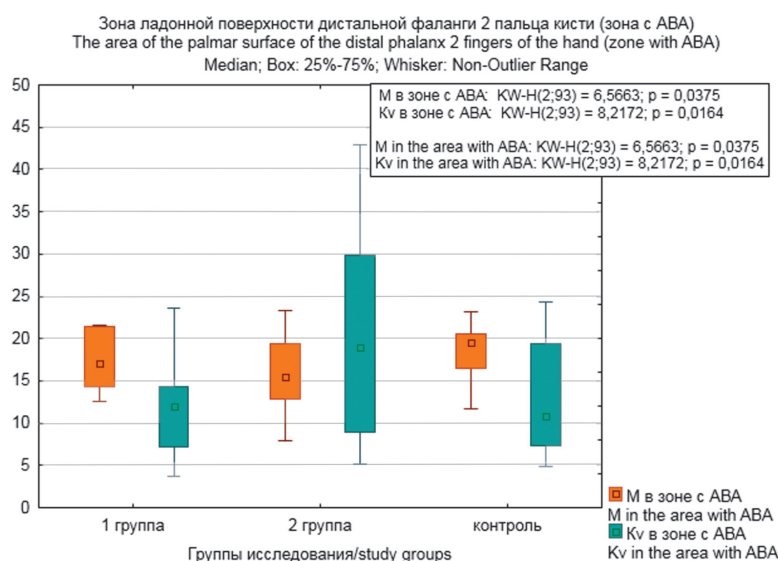


Рисунок 2. Диаграммы размаха показателей базовой микроциркуляции в зоне ладонной поверхности дистальной фаланги 2 пальца кисти: средней перфузии (М) и коэффициента вариации (Кв).
Figure 2. Diagrams of the range of indicators of basic microcirculation in the area of the palmar surface of the distal phalanx of the 2 fingers of the hand: medium perfusion (M) and coefficient of variation (Kv).

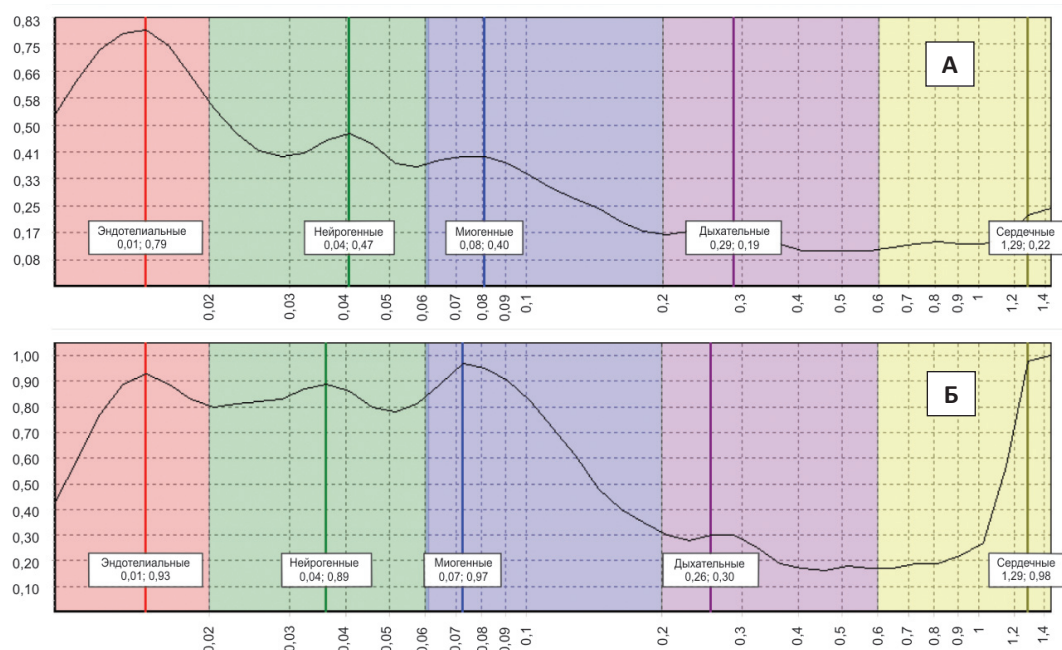


Рисунок 3. Амплитудно-частотный спектр колебаний в микроциркуляторном русле при регистрации сигнала в зоне Захарьина-Геда (А), в зоне ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти (Б) у девочки 13 лет со стажем СД 1 типа 2 года. Зона Захарьина-Геда (А): М = 6,68; σ =1,23; Kv=18,4; BCC=0,33; Мэфф=5,28; ПШ=2,52 (ПШ1=1,97; ПШ2=0,55); Мнутр=2,65; Мшунт=4,03. Зона с АВА (Б): М = 15,09; σ =2,14; Kv=14,19; BCC=0,6; Мэфф=14,79; ПШ=1,93 (ПШ1=0,92; ПШ2=1,01); Мнутр=5,15; Мшунт=9,94.

Признаков выраженных нарушений микроциркуляции нет.
Figure 3. The amplitude-frequency spectrum of oscillations in the microvasculature during signal registration in the Zakharyin-Ged zone (A), in the area of the palmar surface of the distal phalanx of the 2nd finger of the right hand (B) in a 13-year-old girl with type 1 diabetes for 2 years. The Zakharyin-Ged zone (A): M = 6,68; σ =1,23; Kv=18,4; BCC=0,33; Meff=5,28; IB=2,52 (IB1=1,97; IB2=0,55); Mnutr.=2,65; Mby pass =4,03. Zone with atriovenous anastomoses (B): M = 15,09; σ =2,14; Kv=14,19; BCC=0,6; Meff=14,79; IB=1,93 (IB1=0,92; IB2=1,01); Mnutr.=5,15; Mby pass =9,94. There are no expressed signs of microcirculation disturbances.

Для изучения нейро-сосудистых взаимосвязей проводился анализ ЛДФ-грамм с зоны с АВА. При увеличении стажа заболевания наблюдалось значимое снижение показателя средней перфузии ($p = 0,0375$), сопровождающееся увеличением коэффициента вариации (рис. 2).

В первой группе при анализе амплитудно-частотного спектра колебаний в микроциркуляторном русле при регистрации сигнала в зоне Захарьина-Геда (без АВА) наблюдалось компенсаторное увеличение колебаний в активном тонус-формирующем диапазоне, в основном, за счет высокоамплитудных колебаний в эндотелиальном. В зоне с АВА чаще наблюдались умеренные нарушения микроциркуляции по ишемическому типу со снижением нутритивной перфузии и с нормальным показателем эффективной перфузии за счет компенсаторного увеличения амплитуд колебаний в активном тонус-формирующем диапазоне (рис. 3).

В первой группе у 8 детей (24,4 %) диагностирована застойно-ишемическая форма расстройств микроциркуляции, в амплитудно-частотном спектре наблюдалось снижение амплитуд колебаний во всех диапазонах, однако сохранялось преобладание колебаний в активном тонус-

формирующем диапазоне, что может свидетельствовать о сохранении мультитабильного информационного режима, характерного для состояния компенсации (рис. 4).

При увеличении стажа заболевания наблюдалось значительное снижение эндотелиальных колебаний в активном-тонусформирующем диапазоне (I группа — $0,3[0,18;0,42]$, II группа — $0,16[0,12;0,21]$, $p = 0,006$), а также снижение нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний относительно средней перфузии (I группа — $5,54[2,31;9,93]$, II группа — $2,61[1,6;4,18]$, $p = 0,019$). В группе детей со стажем заболевания менее 3-х лет наблюдалась тенденция к увеличению показателя миогенной активности, нормированного относительно средней перфузии по сравнению с группой контроля (группа контроля — $5,64[3,46;8,38]$, I группа — $7,45[4,43;11,58]$, $p = 0,073$), в то время как в группе детей со стажем заболевания более 3-х лет выявлена статистически значимое снижение этого показателя (II группа — $2,66[1,95;6,5]$, $p = 0,02$). При анализе пассивных механизмов регуляции кровотока выявлено повышение амплитуд колебаний кардиального ритма ($p = 0,028$).

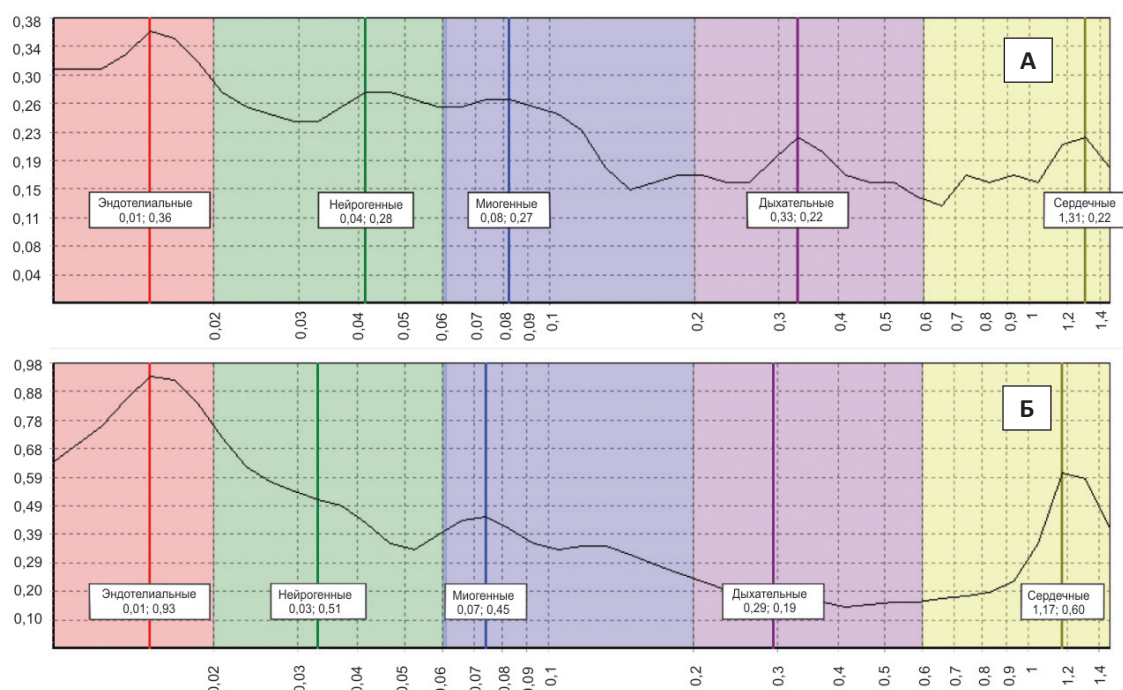


Рисунок 4. Амплитудно-частотный спектр колебаний в микроциркуляторном русле при регистрации сигнала в зоне Захарьина-Геда (А), в зоне ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти (Б) у мальчика 12 лет со стажем СД 1 типа 6 месяцев. Зона Захарьина-Геда (А): $M = 3,63$; $\sigma = 1,09$; $Kv = 30,09$; $BCC = 0,4$; $M\text{эфф} = 1,31$; $ПШ = 2,14$ ($ПШ1 = 1,33$; $ПШ2 = 0,81$); $M\text{нутр} = 1,69$; $M\text{шунт} = 1,94$. Зона с АВА (Б): $M = 14,21$; $\sigma = 1,83$; $Kv = 12,87$; $BCC = 0,43$; $M\text{эфф} = 13,21$; $ПШ = 2,42$ ($ПШ1 = 1,09$; $ПШ2 = 1,33$); $M\text{нутр} = 4,15$; $M\text{шунт} = 10,06$.

Умеренное нарушение микроциркуляции по ишемическому типу со снижением $M\text{нутр}$.

Figure 4. The amplitude-frequency spectrum of oscillations in the microvasculature during signal registration in the Zakharyin-Ged zone (A), in the area of the palmar surface of the distal phalanx of the 2nd finger of the right hand (B) in a 12 year old boy with type 1 diabetes for 6 months. The Zakharyin-Ged zone (A): $M = 3,63$; $\sigma = 1,09$; $Kv = 30,09$; $IVR = 0,4$; $M\text{eff} = 1,31$; $IB = 2,14$ ($IB1 = 1,33$; $IB2 = 0,81$); $M\text{nutr} = 1,69$; $M\text{bypass} = 1,94$. Zone with atriovenous anastomoses (B): $M = 14,21$; $\sigma = 1,83$; $Kv = 12,87$; $IVR = 0,43$; $M\text{eff} = 13,21$; $IB = 2,42$ ($IB1 = 1,09$; $IB2 = 1,33$); $M\text{nutr} = 4,15$; $M\text{bypass} = 10,06$. There is a moderate ischemic-type microcirculatory disorder with a decrease in nutritive perfusion.

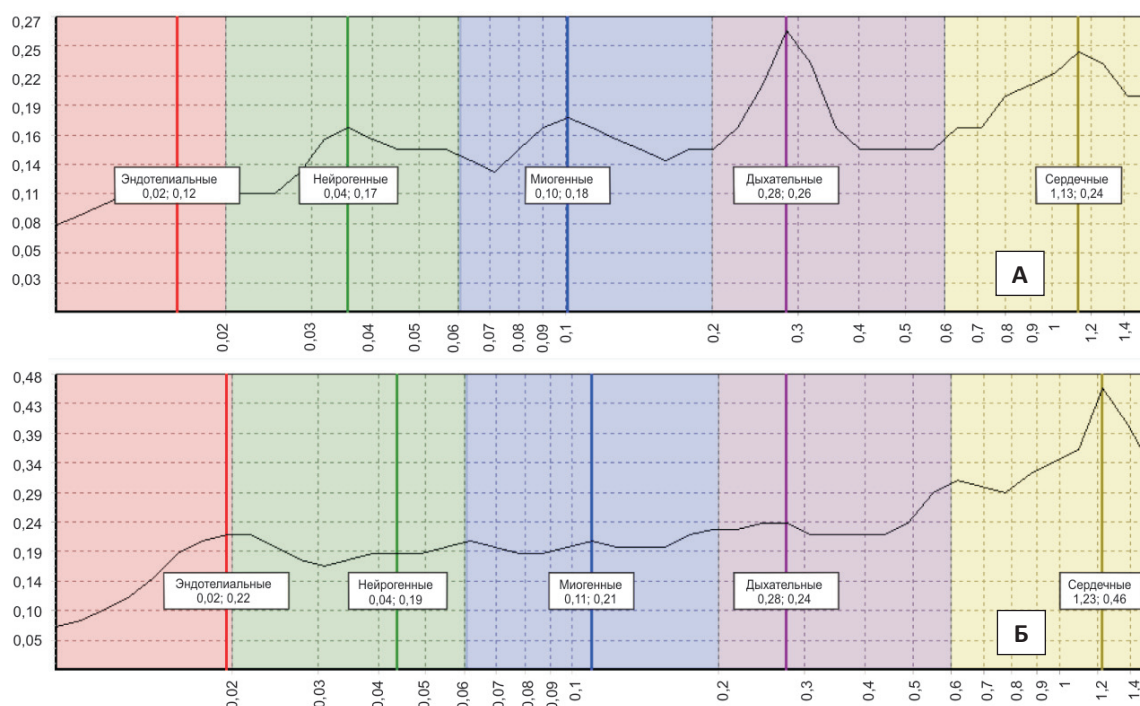


Рисунок 5. Амплитудно-частотный спектр колебаний в микроциркуляторном русле при регистрации сигнала в зоне Захарьина-Геда (А), в зоне ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти (Б) у девочки 11,5 лет со стажем СД 1 типа 7 лет. Зона Захарьина-Геда (А): $M = 7,39$; $\sigma = 0,73$; $Kv = 9,81$; $BCC = 1,15$; $M_{эфф} = 1,92$; $ПШ = 2,77$ ($ПШ1 = 1,44$; $ПШ2 = 1,33$); $M_{нутр} = 2,67$; $M_{шунт} = 4,72$. Зона с АВА (Б): $M = 23,46$; $\sigma = 1,16$; $Kv = 4,96$; $BCC = 0,66$; $M_{эфф} = 5,16$; $ПШ = 3,14$ ($ПШ1 = 0,95$; $ПШ2 = 2,19$); $M_{нутр} = 5,67$; $M_{шунт} = 17,79$.

Застойно-гиперемическая форма расстройств микроциркуляции.

Figure 5. The amplitude-frequency spectrum of oscillations in the microvasculature during signal registration in the Zakharyin-Ged zone (A), in the area of the palmar surface of the distal phalanx of the 2nd finger of the right hand (B) in a girl of 11.5 years old with a type 1 diabetes for 7 years. The Zakharyin-Ged zone (A): $M = 7,39$; $\sigma = 0,73$; $Kv = 9,81$; $IVR = 1,15$; $M_{eff} = 1,92$; $IB = 2,77$ ($IB1 = 1,44$; $IB2 = 1,33$); $M_{nutr} = 2,67$; $M_{bypass} = 4,72$. Zone with atriovenous anastomoses (B): $M = 23,46$; $\sigma = 1,16$; $Kv = 4,96$; $IVR = 0,66$; $M_{eff} = 5,16$; $IB = 3,14$ ($IB1 = 0,95$; $IB2 = 2,19$); $M_{nutr} = 5,67$; $M_{bypass} = 17,79$. Congestive hyperemic form of microcirculation disorders.

При оценке микрососудистого тонуса в зоне без АВА наблюдалось значимое повышение эндотелиально-зависимого компонента во II группе относительно группы контроля (группа контроля — $3,32[2,86;4,0]$, II группа — $4,67[3,38;6,08]$, $p = 0,004$). В зоне с АВА микрососудистый тонус повышался за счет увеличения миогенного компонента сосудистого тонуса (группа контроля — $4,24[2,99;4,64]$, II группа — $5,5[4,04;7,3]$, $p = 0,021$).

На рис. 5 представлен амплитудно-частотный спектр колебаний у ребенка с застойно-гиперемической формой расстройств микроциркуляции с преобладанием колебаний в пассивном тонус-формирующем диапазоне. Выявленные изменения можно объяснить истощением активных факторов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле.

При проведении нелинейного анализа микроциркуляции у детей со стажем СД 1 типа выявлено снижение фрактальной размерности при увеличении стажа заболевания (группа контроля — $1,03[1,01;1,08]$, II группа — $1,06[0,96;1,11]$, $0,965[0,85;1,06]$, $p_{1-2} = 0,039$). У детей с СД 1 типа наблюдалось снижение показателя энтро-

пии, нормированного по энергии (группа контроля — $0,028[0,019;0,047]$, I группа — $0,024[0,018;0,034]$, II группа — $0,0165[0,012;0,024]$, $p = 0,019$). Показатель корреляционной размерности, нормированный по энергии, также снижался при увеличении стажа заболевания (группа контроля — $0,119[0,07;0,18]$, I группа — $0,105[0,096;0,126]$, II группа — $0,077[0,034;0,102]$, $p < 0,01$).

Для характеристики динамической системы проводился анализ аттракторов, формирующих фазовую траекторию. В I группе встречались упрощенно-хаотические геометрические циклы аттрактора с сохранением притяжения к центру. Во II группе геометрические циклы имели вид хаотического цикла с облаком по периферии фазового пространства (рис. 6).

В табл. 1 предоставлена оценка функционального состояния на основе совокупности информационных, энергетических и нелинейных параметров при регистрации сигнала в зоне Захарьина – Геда.

У детей со стажем СД 1 типа менее 3-х лет чаще встречались гипердаптивные состояния различной степени выраженности, характеризующиеся перенапря-

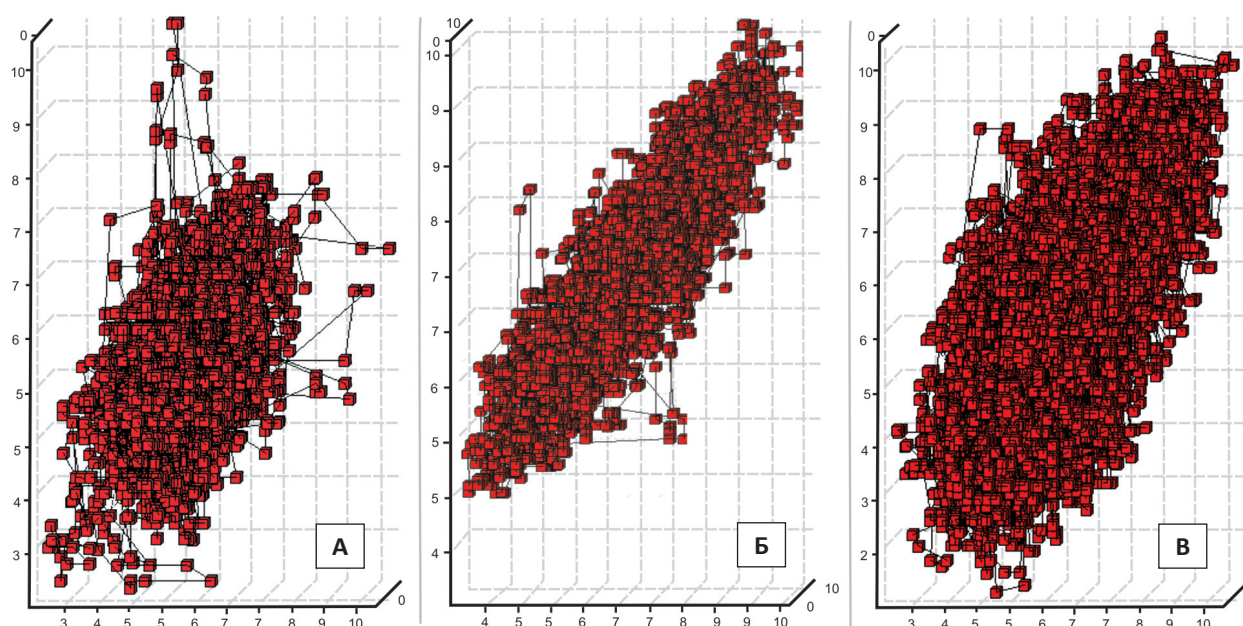


Рисунок 6. Фазовые портреты. Смешанный хаотически-циклический фазовый портрет микроциркуляции мальчика 12 лет из группы контроля (А) $Do=1,01$, $R/S=0,64$, $Ho=0,3$, $Hi=0,021$, $D2=1,32$, $D2h=0,093$, хаотический тип фазового портрета с уплощением странного аттрактора у девочки 16 лет со стажем СД 1 типа 2,5 года (Б) $Do=1,13$, $R/S=0,254$, $Ho=0,36$, $Hi=0,019$, $D2=1,34$, $D2h=0,073$, предельно-циклический ацентрический фазовый портрет у девочки 16 лет со стажем СД 1 типа 6 лет (В) $Do=0,98$, $R/S=1,39$, $Ho=0,37$, $Hi=0,013$, $D2=1,42$, $D2h=0,051$.

Figure 6. Phase portraits. Mixed chaotic-cyclic phase portrait of microcirculation of a 12-year-old boy from the control group (A), the chaotic type of phase portrait with the flattening of a strange attractor in a 16-year-old girl with type 1 diabetes for 2.5 years (B), the maximum cyclic acentric phase portrait in 16 years old girls with type 1 diabetes for 6 years (B) in the palmar surface of the distal phalanx of the 2nd finger.

Таблица / Table 1.

Функциональное состояние микрогемодикуляторно-тканевых систем у детей
с СД 1 типа в зоне Захарьина – Геда

Functional state of microhemocirculatory-tissue systems in children with type 1 diabetes
in the Zakharyin - Ged zone

Функциональное состояние / Functional condition	I группа стаж СД 1 типа менее 3-х лет I group experience of type 1 diabetes less than 3 years (n = 33)	II группа стаж СД 1 типа более 3-х лет II group experience of type 1 diabetes for more than 3 years (n = 30)	P
Адаптация / Adaptation	36,4% (12 чел. / people)	46,7% (14 чел. / people)	
Умеренная гиперadaptation / Moderate over adaptation	39,4% (13 чел. / people)	20% (6 чел. / people)	p=0,09
Гиперadaptation / Over adaptation	21,2% (7 чел. / people)	3,3% (1 чел. / people)	p=0,03
Умеренная гипoadaptation / Moderate hypoadaptation	9% (3 чел. / people)	10% (3 чел. / people)	
Гипoadaptation / Hypoadaptation	-	13,3% (4 чел. / people)	p=0,03
Срыв адаптации / Failure adaptation	-	6,7% (2 чел. / people)	

жением регуляторных систем с увеличением энергетики осцилляторных процессов. Состояние адаптации выявлено у каждого третьего ребенка со стажем СД 1 типа менее 3-х лет. Признаки умеренной гипoadaptации обнаружено у 3-х детей из I группы (9 %).

При увеличении стажа заболевания реже встречались гиперadaptивные состояния, при этом у 4-х детей (13,3 %) со стажем СД 1 типа более 3-х лет наблюдалось состояние гипoadaptации, характеризующееся снижением энергетики осцилляций, напряжением регуляторных систем и снижением критериев хаотичности. У 2-х детей (6,7 %) выявлен срыв адаптации функциональных систем, характеризующийся истощением энергетики колебательного процесса, приближением системы к стационарности и снижением хаотичности.

В табл. 2 предоставлена оценка функционального состояния на основе совокупности информационных, энергетических и нелинейных параметров при регистрации сигнала в зоне дистальной фаланги ладонной поверхности 2-го пальца кисти.

При регистрации сигнала в зоне с АВА у половины детей со стажем СД 1 типа менее 3-х лет функциональное состояние микроциркуляторно-тканевой системы характеризовалось как адаптивное. Гиперadaptивное состояние наблюдалось у 7-ми детей (21,2 %) умеренной степени выраженности, и у 4-х детей (12,1%) гиперadaptация носила выраженный характер. Гипoadaptивное функциональное состояние у детей со стажем СД 1 типа менее 3-х лет встречалось реже: у 3-х детей (9,1 %) умеренной степени выраженности и у 2-х детей (6,1 %) наблюдалась выраженная гипoadaptация.

При увеличении стажа заболевания при регистрации сигнала в зоне с АВА детей со функциональным состоянием адаптации становилось меньше ($p = 0,045$). Гиперadaptивные состояния встречались чаще, чем у детей со стажем заболевания менее 3-х лет ($p = 0,043$). У 1 ребенка (3,3 %) диагностирован срыв адаптации.

Обсуждение

Микрососуды в зоне без АВА менее зависимы от вегетативных и нейрогенных факторов и в большей степени приближены к показателям нутритивного русла [6]. Анализ базовой микроциркуляции в зоне без АВА показал признаки развития ненутритивной артериальной гиперемии, которую можно объяснить гипертонусом артериол и прекапилляров. Выявлено снижение перфузии на фоне увеличения коэффициента вариации в этой зоне, что можно объяснить повышением шунтового кровотока на фоне гипертонуса артериол. Данные изменения можно объяснить нарушением ауторегуляции микроциркуляции вследствие специфических дегенеративных изменений в сосудистой стенке и нарушениями вегетативной иннервации сосудов микроциркуляторного русла.

Зона с АВА богата зависимыми от симпатической иннервации анастомозами, вегетативными и сенсорными нервными волокнами [7]. Снижение перфузии на фоне увеличения коэффициента вариации в этой зоне можно объяснить повышением шунтового кровотока на фоне ишемии. Снижением нутритивной и эффективной перфузии в сочетании с угнетением колебаний в актив-

Таблица / Table 2.

Функциональное состояние микрогемоциркуляторно-тканевых систем у детей с СД 1 типа в зоне дистальной фаланги ладонной поверхности 2-го пальца кисти
Functional state of microhemocirculatory tissue systems in children with diabetes type 1 in the area of the distal phalanx of the palmar surface of the 2nd finger of the hand

Функциональное состояние / Functional condition	I группа стаж СД 1 типа менее 3-х лет I group experience of type 1 diabetes less than 3 years (n = 33)	II группа стаж СД 1 типа более 3-х лет II group experience of type 1 diabetes for more than 3 years (n = 30)	P
Адаптация / Adaptation	51,5% (17 чел. / people)	26,7% (8 чел. / people)	$p=0,045$
Умеренная гиперadaptация / Moderate over adaptation	21,2% (7 чел. / people)	20% (6 чел. / people)	
Гиперadaptация / Over adaptation	12,1% (4 чел. / people)	33,3% (10 чел. / people)	$p=0,043$
Умеренная гипoadaptация / Moderate hypoadaptation	9,1 % (3 чел. / people)	10% (4 чел. / people)	
Гипoadaptация / Hypoadaptation	6,1 % (2 чел. / people)	6,7% (2 чел. / people)	
Срыв адаптации / Failure adaptation	-	3,3% (1 чел. / people)	

ном тонус-формирующем диапазоне можно объяснить истощением активных факторов регуляции кровотока, что характерно для хронизации процесса.

Снижение фрактальной размерности при увеличении стажа заболевания свидетельствует о снижении хаотичности с низким самоподобием в системе. Выявленные изменения в сочетании со смешанным колебательным режимом с резонансными кардиальными осцилляциями в вейвлет-спектре у детей с СД 1 типа можно объяснить снижением сложности и хаотичности процесса и снижением влияния модулирующих факторов в микроциркуляторном русле, что свидетельствует о хронизации патологического процесса.

Выводы:

1. При регистрации сигнала в зоне Захарьина – Геда по мере истощения адаптивных возможностей микрогемодициркуляторно-тканевых систем колебательные

процессы затухают: снижается их энергетика, информационные параметры и хаотичность.

2. При регистрации сигнала в зоне дистальной фаланги ладонной поверхности 2-го пальца кисти у детей с СД 1 типа при увеличении стажа заболевания наблюдаются гипердаптивные состояния.

3. Оценка совокупности энергетических информационных и нелинейных параметров колебательного компонента кровотока микроциркуляторного русла позволяет эффективно диагностировать функциональное состояние микрогемодициркуляторно-тканевых систем для проведения персонализированной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. // Сахарный диабет – 2017. – 20 (1S). – С.1-121. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
2. Tönnies T., Stahl-Peche A., Baechle C., Castillo K., Kuss O., et al. Risk of Microvascular Complications and Macrovascular Risk Factors in Early-Onset Type 1 Diabetes after at Least 10 Years Duration: An Analysis of Three Population-Based Cross-Sectional Surveys in Germany between 2009 and 2016. // *International Journal of Endocrinology* – 2018 – V.2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7806980>
3. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т.20. – №4. – С. 279-285. <https://doi.org/10.14341/DM8014>
4. Gandecka A., Araszkievicz A., Piłaciński S., Wierusz-Wysoka B., Zozulińska-Ziolkiewicz D. The relationship between sudomotor function and skin microvascular reactivity in individuals with type 1 diabetes of long duration // *Microvascular research*. – 2018. – V. 120. – С. 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.07.002>
5. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд.стереотип. – М.: Книжный дом «Либроком», 2014. – 498с.
6. Кожевникова К.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В. Анализ нелинейной динамики в микроциркуляторном русле у детей с сахарным диабетом типа 1 методом лазерной доплеровской флоуметрии. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2016. – № 2 (58). – С.127-131. eLIBRARY ID: 26205291
7. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В., Жидких А.Н. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2016 – №3 (59) – С.58-61. eLIBRARY ID: 26701722

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (in Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
2. Tönnies T, Stahl-Peche A, Baechle C, Castillo K, Kuss O, et al. Risk of Microvascular Complications and Macrovascular Risk Factors in Early-Onset Type 1 Diabetes after at Least 10 Years Duration: An Analysis of Three Population-Based Cross-Sectional Surveys in Germany between 2009 and 2016. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7806980>
3. Kulikov D.A., Glazkov A.A., Kovaleva Y.A., Balashova N.V., Kulikov A.V. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279-285. (in Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8014>
4. Gandecka A., Araszkievicz A., Piłaciński S., Wierusz-Wysoka B., Zozulińska-Ziolkiewicz D. The relationship between sudomotor function and skin microvascular reactivity in individuals with type 1 diabetes of long duration. *Microvascular research*. 2018;120:84-89. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.07.002>
5. *Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors*. Izdatelstvo Stereotip. M.: Book house "Librocom", 2014. (in Russ.)
6. Kozhevnikova K.V., Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V. Analysis of nonlinear dynamics in the microvasculature in children with type 1 diabetes by laser doppler flowmeter. *Vestnik Volgograd State Medical University*. 2016;2(58):127-131. (in Russ.) eLIBRARY ID: 26205291
7. Malyuzhinskaya N.V., Kozhevnikova K.V., Polyakova O.V., Zhidkih A.N. Analysis of the amplitude-frequency spectrum of fluctuations of blood flow in children with type 1 diabetes. *Vestnik Volgograd State Medical University*. 2016;3(59):58-61. (in Russ.) eLIBRARY ID: 26701722

Информация об авторах

Малюжинская Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, город Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-4624-8813 E-mail: maluzginskaia@yandex.ru.

Степаненко Ксения Викторовна, ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, город Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-8167-0003 E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru.

Волчанский Евгений Игнатьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, город Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-5369-5956 E-mail: volchansky.evgeny@yandex.ru.

Вклад авторов:

К.В. Степаненко, Н.В. Малюжинская — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Е.И. Волчанский — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Natalia V. Malyuzhinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of pediatric diseases of the faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0003-4624-8813 E-mail: maluzginskaia@yandex.ru.

Ksenia V. Stepanenko, assistant of the Department of Pediatric diseases of the faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-8167-0003 E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru.

Evgeny I. Volchansky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of pediatric diseases of the faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-5369-5956 E-mail: volchansky.evgeny@yandex.ru.

Authors contribution:

K.V. Stepanenko, N.V. Malyuzhinskaya — research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

E.I. Volchansky — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 31.01.2020

Принято к печати / Accepted: 28.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-06

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-81-93

Раннее выявление когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности лечения по данным ЭЭГ

М.В. Николаенко, Е.А. Кижеватова, Н.В. Дроботя

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: установить связь между наличием когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и изменениями на ЭЭГ, оценить динамику данных изменений на фоне различных режимов церебропротективной терапии. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 92 человека с артериальной гипертензией, средний возраст которых составил $63 \pm 8,2$ года. Исследования проводились на аппарате «Энцефалан-ЭЭГР-19/26». Для оценки когнитивных функций пациенты тестировались по МоСа-тесту. Больные с когнитивными нарушениями были разделены на три группы динамического мониторинга с разными режимами церебропротективной терапии. **Результаты:** у больных с когнитивными нарушениями при визуальном анализе ЭЭГ были зарегистрированы неспецифические закономерности в медленно-волновом диапазоне. При количественном анализе ЭЭГ были выявлены изменения частоты и амплитуды альфа-ритма, изменение мощности по основным ритмам, снижение суммарной мощности ритмов, повышение относительных значений мощности медленных ритмов в лобных отведениях к общей суммарной мощности ритмов. После проведенного лечения у большинства пациентов отмечалось нарастание баллов по «Монреальской шкале», уменьшение тревоги и депрессии по «Госпитальной шкале», увеличение индексов по SF-36. При количественном анализе ЭЭГ была выявлена положительная динамика, сопоставимая с клиникой и данными тестов. Наиболее благоприятная ЭЭГ-динамика была зарегистрирована в группах больных, получавших нейропротективную и комбинированную терапию. **Выводы:** полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности количественного анализа ЭЭГ и целесообразности добавления к стандартной антигипертензивной терапии препаратов, улучшающих метаболизм и кровоснабжение головного мозга.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, электроэнцефалограмма, нейропротективная терапия, профилактика деменции.

Для цитирования: Николаенко М.В., Кижеватова Е.А., Дроботя Н.В. Раннее выявление когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности лечения по данным ЭЭГ. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):81-93. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-81-93

Контактное лицо: Кижеватова Елена Александровна, alyonatim@mail.ru.

Early detection of cognitive impairment in patients with hypertension and evaluation of treatment effectiveness according to EEG data

M.V. Nikolaenko, E.A. Kizhevato, N.V. Drobotya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to establish the relationship between the presence of cognitive disorders in patients with arterial hypertension and changes in EEG, to assess the dynamics of these changes against the background of various modes of cerebroprotective therapy. **Materials and methods:** the study involved 92 people with arterial hypertension, whose average age was 63 ± 8.2 years. The research was carried out on the device "Encephalan-EEGR-19/26". To assess cognitive functions, patients were tested using the MoCA test. Patients with cognitive impairment were divided into three groups of dynamic monitoring with different modes of cerebroprotective therapy. **Results:** non-specific patterns in the slow-wave range were registered in patients with cognitive impairment during visual EEG analysis. In the quantitative analysis of the EEG revealed changes in the frequency and amplitude of the alpha rhythm, the power variation on the basic rhythms, the reduction of the total strength of the rhythms, the increase in relative power of slow rhythms in the frontal leads to the total power of the rhythms. After the treatment, most patients showed an increase in scores on the "Montreal scale", a decrease in anxiety and depression on the "Hospital scale", and an increase in the SF-36 index. Quantitative EEG analysis revealed positive dynamics comparable to the clinic and test data. The most favorable EEG dynamics was registered in groups of patients receiving neuroprotective and combined therapy. **Conclusions:** the results obtained indicate the diagnostic value of quantitative EEG analysis and the feasibility of adding drugs that improve the metabolism and blood supply to the brain to standard antihypertensive therapy.

Key words: cognitive impairment, arterial hypertension, electroencephalogram, neuroprotective therapy, prevention of dementia.

For citation: Nikolaenko M.V., Kizhevatoва E.A., Drobotya N.V. Early detection of cognitive impairment in patients with hypertension and evaluation of treatment effectiveness according to EEG data. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):81-93. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-81-93

Corresponding author: Elena A. Kizhevatoва, alyonatim@mail.ru.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, на долю которого приходится, по данным ВОЗ, 30 % всех смертельных исходов. Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к поражению органов-мишеней и развитию сердечно-сосудистых осложнений (сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и почечной недостаточности) [1]. По эпидемиологическим данным, на сегодняшний день отмечается омоложение АГ (около 40 % взрослого населения в России имеют повышенный уровень АД) на фоне наблюдаемого общего старения населения (распространенность среди пожилых лиц достигает 60 – 70 %) [2].

Существенное место в церебральных осложнениях АГ занимают различные формы хронической недостаточности мозгового кровообращения. В последние годы в отечественной литературе при наличии в анамнезе у пациентов АГ предпочтение отдается термину «гипертоническая ангиоэнцефалопатия» (ГЭП), хотя так же широко используется и менее специфический термин «дисциркуляторная энцефалопатия». Гипертоническая ангиопатия головного мозга — комплекс первичных деструктивных, вторичных репаративных изменений и адаптивных процессов, развивающихся в сосудистой системе мозга при АГ [3]. Дисциркуляторная энцефалопатия представляет собой медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга (преимущественно белого), обусловленное повторяющимися эпизодами преходящего нарушения мозгового кровообращения, связанными с длительно существующей неконтролируемой или плохо контролируемой АГ. Зачастую у пациентов с АГ в качестве вторичных поражений отмечается сочетание очаговых и диффузных поражений головного мозга.

В основе клинической картины лежат изменения в белом веществе головного мозга (лейкоареоз), приводящие к разобщению коры головного мозга и базальных ганглиев. В результате происходит дезинтеграция кортикальных и субкортикальных связей, нарушение высшей нервной деятельности. При этом, в основном, страдают когнитивные функции мозга, такие как память, речь, интеллект, выполнение целенаправленных действий (праксис) и целостное восприятие действительности (гнозис). Развитию деменции предшествует малосимптомное поражение головного мозга, проявляющиеся умеренны-

ми когнитивными нарушениями и феноменом «немых» лакун и (или) лейкоареоза по данным МРТ¹. Изменения психики на ранних стадиях формируют цереброастенический симптомокомплекс с понижением настроения, ослаблением памяти, снижением трудоспособности и симптомокомплекс с депрессивным настроением, тревогой, страхами [4]. Захаров В.В. и Вахнина Н.В. изучали распространенность и клинические особенности когнитивных и эмоционально поведенческих расстройств у пациентов с АГ. Было установлено, что когнитивные нарушения встречаются не менее чем у 73,7 % пациентов с АГ. При этом в отсутствие инсульта в анамнезе когнитивные нарушения в большинстве случаев являются легкими (46,7 %), реже — умеренными (26,7 %) [5].

С практической точки зрения оценку когнитивной дисфункции следует рассматривать как один из перспективных путей раннего прогнозирования интеллектуально-мнестических расстройств, которые длительное время могут протекать бессимптомно на фоне основного заболевания сердечно-сосудистой системы [6]. Соответственно, раннее выявление когнитивных нарушений может способствовать повышению эффективности профилактики развития деменции. Однако в существующей клинической практике нет стандартизированных простых методов диагностики раннего поражения головного мозга до стадии явных органических изменений, видимых при нейровизуализации. Из применяемых методик самым распространенным является использование нейропсихологического тестирования. В последние годы широкое применение нашла Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [<https://www.mocatest.org>], которая содержит упрощенный вариант теста связи цифр и букв, тест литературных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции. MoCa-тест представляет собой краткий когнитивный инструмент скрининга с высокой чувствительностью и специфичностью (90 % и 87 % соответственно) для выявления когнитивной дисфункции у пациентов со значениями теста MMSE менее 26.

Основным объективным методом диагностики когнитивных нарушений остается проведение нейровизуализации — компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Однако МРТ — довольно сложный и затратный метод диагностики, который чаще находит применение в случаях возникновения сердечно-сосудистых осложнений или при развитии тяжелых (дементных) нарушений когнитивных функций.

¹ Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации Москва 2017 г.

Использование достаточно простого в техническом исполнении метода стандартной компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), представляется перспективным методом оценки когнитивных функций у пациентов [7]. В литературе представлены данные об изменениях ЭЭГ при когнитивных дисфункциях, более освещенные в плане далеко зашедших стадий (деменции) [9]. Интересны факты о межиндивидуальной вариабельности ЭЭГ-реакций при выполнении когнитивной задачи, связанной с восприятием вербальной информации [9]. Установление ЭЭГ-коррелятов когнитивных нарушений, особенно на ранних стадиях, у больных АГ может, с одной стороны, способствовать их своевременному (раннему) выявлению, а с другой, позволит объективно оценить церебропротективную эффективность проводимой терапии.

Цель исследования — установить возможную связь между наличием когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и изменениями на ЭЭГ и оценить динамику данных изменений на фоне различных режимов церебропротективной терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP на базе кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики РостГМУ МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия) и на базе медицинского центра «НЕЙРОДОН» (Ростов-на-Дону, Россия), во временной период с 2015 по 2018 гг.

Было обследовано 92 человека (40 мужчин и 52 женщины, 43 % и 57 % соответственно), обратившихся к неврологу и / или кардиологу с жалобами на снижение скорости познавательных процессов, имеющих диагноз АГ. Возраст всех испытуемых был в диапазоне от 42 до 79 лет и его средний показатель составил $63 \pm 8,2$ года.

Критериями включения больных в исследование служили выставленный диагноз АГ с длительностью не менее 5 лет, наличие жалоб на снижение познавательных функций, отсутствие симптоматической АГ, адекватно подобранная проводимая гипотензивная терапия, возраст от 41 до 80 лет.

Критериями исключения являлись кризисное течение АГ; недостижение целевых значений АД на фоне антигипертензивной терапии; наличие анамнестических сведений, позволяющих предполагать когнитивное снижение, существовавшее до развития АГ (дублирование классов школы, негодность к военной службе); наличие наследственной отягощенности болезнью Альцгеймера; выявленные признаки иных психических расстройств (в частности, тревожно-депрессивного спектра); наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ОНМК и ТЭЛА; наличие сопутствующих заболеваний (например, ЧМТ, тяжелых заболеваний внутренних органов: онкологии, болезней крови).

У больных, включенных в исследование, диагноз АГ был установлен в соответствии с рекомендациями РКО¹. Им был проведен стандартный объем клинико-инструментального обследования, включая консультацию не-

вролога. Каждому обследуемому было выполнено ЭЭГ-обследование на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» фирмы Медиком МТД (Таганрог), имеющей необходимые лицензии МЗ РФ и Госстандарта РФ. ЭЭГ-исследование включало в себя визуальный и количественный анализ данных ЭЭГ. Параметры ЭЭГ регистрировались до и через 3 мес. терапии, что позволяло оценить влияние проведенного лечения на основные показатели ЭЭГ.

Визуальный анализ биоэлектрической активности головного мозга изучали в основном по фоновой ЭЭГ. Для записи реактивной ЭЭГ проводились стандартные провокационные пробы: открытые глаза (ОГ), закрытые глаза (ЗГ), ритмическая фотостимуляция (РФС) и гипервентиляция (ГВ) в течение 5 минут. Также по ЭЭГ оценивалось возможное возникновение патологической активности в виде замедления тета-дельта-диапазона (продолженного, периодического) и/или эпилептиформной активности.

Для оценки представленности основных ритмов использовали относительные значения мощности (ОЗМ) спектра ЭЭГ, которые имеют преимущества над оценкой абсолютных значений спектральной (АЗМ) мощности ритмов ЭЭГ, связанные не с амплитудой, а в первую очередь с представленностью колебаний различной частоты. Такие усредненные спектры (среднее по группам) были построены для каждого из 8 отведений: были выбраны передние (F3 F4 и T3 T4) и задние (O1 O2 и P4 P3) отведения. Также оценивалась частота и амплитуда основного альфа-ритма, значения суммарной биоэлектрической активности, средние показатели относительной мощности медленных ритмов (тета, дельта) в лобных отведениях к основной ритмике.

Оценка уровня снижения когнитивных функций была выполнена по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCa-тест). Пациентам проводилась оценка коморбидных состояний, которые могут повлиять на когнитивные функции, — тревоги и депрессии — по Госпитальной шкале. Общая оценка качества жизни исследована по анкете оценки качества жизни SF-36.

Все пациенты получали стандартные схемы антигипертензивной терапии (с персонализированным подбором препаратов, их доз и комбинаций), благодаря чему у них были достигнуты целевые значения АД.

После консультации невролога, все пациенты с выявленными когнитивными нарушениями по MoCa -тесту, в зависимости от выбранного курса дополнительной терапии были разделены эмпирически (случайным образом) на три экспериментальные группы лечения:

- больные I группы получали вазоактивную терапию: винпоцетин 10мг по 1 таблетке 3 раза в день;
- больные II группы получали нейропротективную терапию: холина альфосцерат 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день, гинкго двулопастного листьев экстракт 40 мг по 1 таблетке 3 раза в день;
- больные III группы получали комбинированную терапию (вазоактивные и нейропротекторные препараты: винпоцетин + альфосцерат или винпо-

¹ Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. «Артериальная гипертензия у взрослых» - 2020.

цетин + гинкго двулопастного листьев экстракт, в вышеуказанных дозировках).

Формирование баз данных осуществляли при помощи программы Microsoft Office Access 16 (2015, Microsoft, США). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Сформированные выборки проверяли на подчинение нормальному закону распределения. Выборка подчинялась нормальному закону распределения, если при визуальной оценке был колоколообразный график-гистограмма, а также на основании критерия Колмогорова-Смирнова и теста Шапиро-Уилка в модуле описательной статистики. Доверительные интервалы представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее значение (математическое ожидание), SD — стандартное отклонение). Сравнительный анализ для определения статистически значимых различий проводили при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (Манна-Уитни, χ^2 (хи-квадрат)) между исследуемыми группами и внутри групп для данных до и после лечения. Считали, что при $p > 0,05$ статистически значимых различий нет, а при $p \leq 0,05$ имеются статистически значимые различия.

Результаты

Все исследуемые пациенты при первичном осмотре предъявляли различные неспецифичные жалобы: на ослабление памяти, снижение умственной работоспособности и интереса к окружающему, головную боль, головокружение, шаткость походки, нарушение сна, снижение настроения, раздражительность, быструю утомляемость и другие расстройства.

По уровню снижения когнитивных функций по Монреальской шкале исследуемые распределились следующим образом: нет когнитивных нарушений у 39 человек (42,3 %), легкие когнитивные нарушения у 32 человека (34,7 %), умеренные когнитивные нарушения у 21 человек (23 %). Деменции в обследуемой группе диагностировано не было. По уровню снижения когнитивных функций у мужчин и женщин статистически значимых различий выявлено не было (согласно t-критерию, $p \geq 0,05$).

Сравнительный визуальный анализ ЭЭГ показал, что у больных АГ без когнитивных нарушений преобладали ЭЭГ с доминированием основного альфа-ритма, с четким зональным градиентом, организованным или слегка дезорганизованным медленно-волновой активностью, достаточно регулярным (рис. 1), у некоторых пациентов регистрировался дезорганизованный альфа-ритм, с редкими билатерально-синхронными вспышками.

У больных АГ с когнитивными нарушениями до лечения были выявлены следующие общие закономерности: снижение амплитудных с когнитивными нарушениями и пространственных характеристик альфа-ритма (дезорганизация, десинхронизация и «уплощение» основного ритма). Кроме общей тенденции снижения основных ритмов, у большинства больных регистрировалась медленно-волновая активность (преимущественно тета-диапазона) со средним и высоким индексом выраженности, с преимущественным преобладанием в передних отделах (лобно-центральные отведения), периодически с диффузными билатерально-синхронными вспышками (рис. 2).

Патологической активности (замедлений, эпилептиформной активности) во время бодрствования или проведения проб у больных зарегистрировано не было.

При проведении сравнительного анализа характеристик ЭЭГ у пациентов АГ без когнитивных нарушений и пациентов АГ с когнитивными нарушениями (I, II и III групп) были получены следующие данные, представленные в табл. 1.

Таким образом, во всех трех группах пациентов АГ с когнитивными нарушениями до лечения частота и амплитуда основного ритма, суммарная биоэлектрическая активность была ниже, а показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах — выше, чем у пациентов АГ без когнитивных нарушений.

После проведенного нейропротективного лечения продолжительностью 3 месяца был проведен сравнительный анализ количественной ЭЭГ, после чего были выявлены особенности основных характеристик ЭЭГ (частоты основного ритма, амплитуды основного альфа-ритма, общей суммарной мощности, относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы)



Рисунок 1. Наиболее типичный паттерн ЭЭГ у пациентов АГ без когнитивных нарушений (организованный тип ЭЭГ).
 Figure 1. The most typical EEG pattern in patients with AH without CN (organized type of EEG).

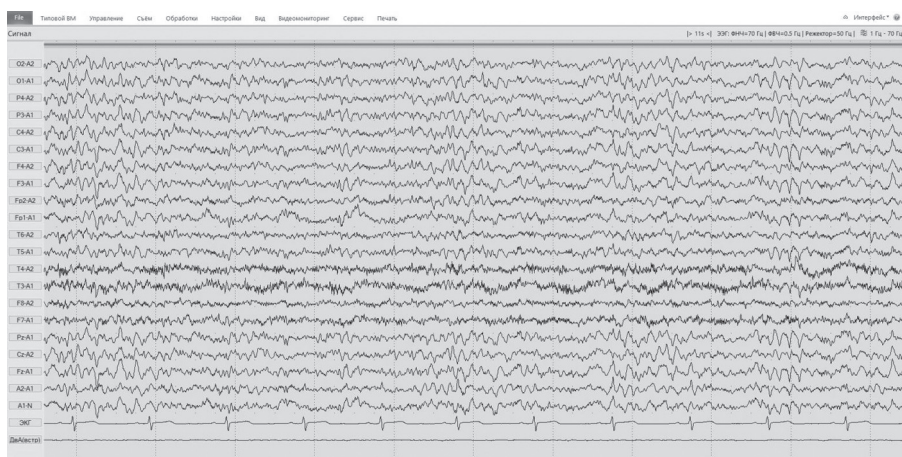


Рисунок 2. Наиболее типичный паттерн ЭЭГ у больных АГ с когнитивными нарушениями до лечения (дезорганизованный тип ЭЭГ).

Figure 2. The most typical EEG pattern before treatment (disorganized type of EEG).

Таблица / Table 1

Результаты сравнительного анализа характеристик ЭЭГ

Results of comparative analysis of EEG characteristics

№	Характеристика (параметр) ЭЭГ / <i>Characteristic (parameter) of the EEG</i>	Пациенты АГ без КН / <i>АН patients without CI</i>	Пациенты АГ с КН / <i>АН Patients with CI</i>			p / <i>p</i>
			I группа / <i>I group</i>	II группа / <i>II group</i>	III группа / <i>III group</i>	
1	Частота основного ритма (усредненная) составила, Гц / <i>The frequency of the main rhythm (averaged) was, Hz</i>	10,8±3,6	8,6±1,2	8,1±0,8	8,32±2,3	$p_{01}=0,01^*$ $p_{02}=0,01^*$ $p_{03}=0,01^*$ $p_{12}=0,8$ $p_{13}=0,7$ $p_{23}=0,8$
2	Амплитуда основного ритма (усредненная), мВ / <i>Amplitude of the main rhythm (averaged), mV</i>	81,4±2,3	74±3,7	53,7±4,5	56,3±1	$p_{01}=0,01^*$ $p_{02}=0,01^*$ $p_{03}=0,01^*$ $p_{12}=0,01^*$ $p_{13}=0,01^*$ $p_{23}=0,7$
3	Суммарная биоэлектрическая активность (усредненная) / <i>Total bioelectric activity (averaged)</i>	88,7±3,1	70,5±2,5	57,2±3,2	38,4±4,1	$p_{01}=0,04^*$ $p_{02}=0,01^*$ $p_{03}=0,01^*$ $p_{12}=0,01^*$ $p_{13}=0,01^*$ $p_{23}=0,01^*$
4	Средний показатель относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике, % / <i>The average relative power of the theta+delta rhythm in the leads F3 and F4 (frontal divisions) to the main rhythm, %</i>	32±2,8	44±1,9	64±3,6	74±2,5	$p_{01}=0,04^*$ $p_{02}=0,01^*$ $p_{03}=0,01^*$ $p_{12}=0,01^*$ $p_{13}=0,01^*$ $p_{23}=0,02^*$

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно t-критерию Стьюдента, где p_{01} — различия между пациентами АГ без КН и с КН 1 группы, p_{02} — различия между пациентами АГ без КН и с КН 2 группы, p_{03} — различия между пациентами АГ без КН и с КН 3 группы, p_{12} — различия между пациентами АГ с КН 1 и 2 группы, p_{13} — различия между пациентами АГ с КН 1 и 3 группы, p_{23} — различия между пациентами АГ с КН 2 и 3 группы.

Note: * differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ according to the student's t-criterion, where p_{01} – differences between patients with AH without CI and with CI group 1, p_{02} – differences between patients with AH without CI and with CI group 2, p_{03} – differences between patients with AH without CI and with CI group 3, p_{12} – differences between patients with AH with CI group 1 and 2, p_{13} – differences between patients with AH with CI group 1 and 3, p_{23} – differences between patients with AH with CI 2 and 3 groups.

к основной ритмике). Полученные данные представлены в табл. 2. В ней указано на сколько процентов изменились характеристики ЭЭГ после трёхмесячного лечения и значимость данных изменений.

Кроме того, в задних отделах у большинства пациентов из всех трех групп отмечалось появление индивидуального альфа-пика (в частоте основного ритма от 9 до

13 Гц), более выраженного то в правых, то в левых задних отделах (рис. 3-5).

По показателям количественной ЭЭГ каждому пациенту АГ с когнитивными нарушениями был проведен сравнительный анализ относительных значений мощностей (ОЗМ) ЭЭГ по альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмам до и после лечения для оценки результатов лечения.

Таблица / Table 2

Результаты сравнительного анализа характеристик ЭЭГ после 3 месяцев лечения
 Results of comparative analysis of EEG characteristics after 3 month treatment

№	Характеристика (параметр) ЭЭГ / Characteristic (parameter) of the EEG	I группа / I group	II группа / II group	III группа / III group	В среднем / On average	P
1	Частота основного альфа-ритма увеличилась на / The frequency of the main alpha rhythm increased by	15,1%	27,1%	31,3%	24,5%	$p=0,001^*$ $p_1=0,001^*$ $p_2=0,03^*$ $p_3=0,001^*$
2	Амплитуда основного альфа-ритма увеличилась на / The amplitude of the main alpha rhythm increased by	11%	20,4%	11,9%	14,4%	$p=0,001^*$ $p_1=0,02^*$ $p_2=0,001^*$ $p_3=0,002^*$
3	Общая суммарная мощность увеличилась на / Total cumulative capacity increased by	13%	11%	21%	15%	$p=0,001^*$ $p_1=0,01^*$ $p_2=0,01^*$ $p_3=0,02^*$
4	Относительная мощность тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике уменьшилась на / The relative power of the theta + delta rhythm in the leads F3 and F4 (frontal divisions) to the main rhythm decreased by	32,3%	47%	59,4%	46,6%	$p=0,002^*$ $p_1=0,001^*$ $p_2=0,01^*$ $p_3=0,003^*$

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$, согласно критерию t-Стьюдента, где p — уровень значимости в среднем по трём группам, p_1 — уровень значимости в первой группе, p_2 — уровень значимости во второй группе, p_3 — уровень значимости в третьей группе.

Note: * differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ according to the t-student criterion, where p is the level of significance on average for the three groups, p_1 is the level of significance in the first group, p_2 is the level of significance in the second group, and p_3 is the level of significance in the third group.

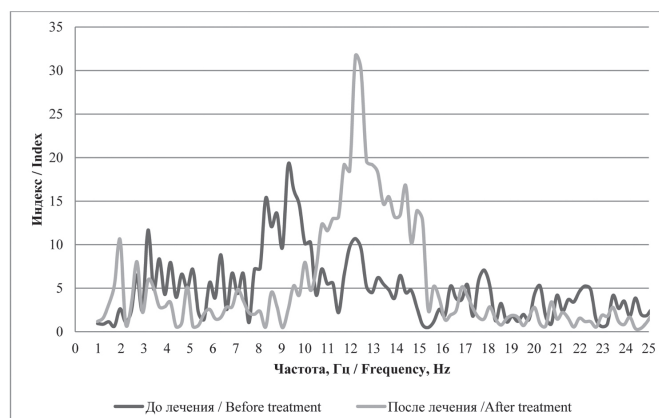


Рисунок 3. Относительные спектры отведения O2-A2 у больных I группы до и после лечения.
 Figure 3. Relative lead spectra of O2-A2 in group 1 patients before and after treatment.

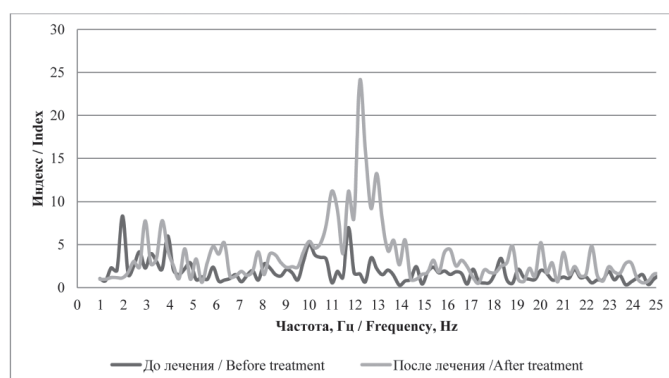


Рисунок 4. Относительные спектры отведения О2-А2 у больных II группы до и после лечения.
Figure 4. Relative EEG spectra of O2-A2 lead in group II patients before and after treatment.

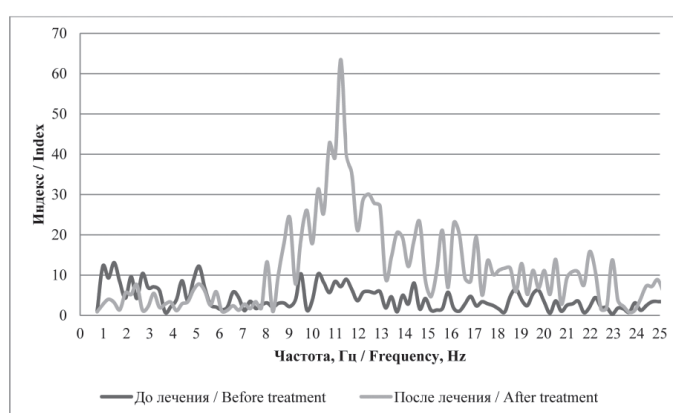


Рисунок 5. Относительные спектры отведения О2-А2 у больных III группы до и после лечения.
Figure 5. Relative EEG spectra of O2-A2 lead in group III patients before and after treatment.

Таблица / Table 3

Средние значения ОЗМ ЭЭГ больных АГ I группы до и после лечения
Mean values of relative EEG power of patients I group with hypertension before and after treatment

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До / Before	24,3	14,57	9,7	34,7	9,4	8,9	30,8	8,07	14,9	10,7	38,2	13,4	19,7	7,77	15,6	15,2
	После / After	5,11	12,1	3,2	4,2	5,75	7,7	11,2	6,09	12,9	9,55	14,5	7,4	15	4,5	8,6	7,75
θ	До / Before	14,9	8,12	10,6	18,4	7,71	12,2	31,8	9,4	16,5	14,4	21,3	5,08	44,9	13,2	40,3	5,47
	После / After	7,5	7,66	5,05	6,8	7,9	10,9	19,2	2,68	4,55	6,3	11,5	7,5	12,3	5,49	21,1	3,4
α	До / Before	8,25	10,42	7,7	9,7	8,8	13,5	18,3	3,47	4,85	19,5	12,4	6,08	15,1	6,28	16,6	4,48
	После / After	16,5	16,3	38,2	31,3	112	178	34	8,3	14,5	25,9	19,3	18,2	65,4	9,88	37,2	5
β	До / Before	2,7	4,17	3,14	4,46	3,8	6,95	10,5	4,3	11,2	8,7	9,6	2,79	5,1	4,77	9,6	2,14
	После / After	4,3	4,8	12,4	9,6	36	70,2	17,2	1,32	2,47	3,68	14,5	6,57	16,5	3,48	21,4	2,15

Примечания: ячейки выделены цветом, который означает, что уровень значимости различий светло-серый $\alpha \leq 0,05$ и темно-серый $\alpha \leq 0,01$.

Notes: cells are highlighted in a color that indicates that the significance level of differences is light gray $\alpha \leq 0,05$ and dark gray $\alpha \leq 0,01$.

Сравнение ОЗМ ЭЭГ до и после лечения проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента (для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения) и непараметрического критерия Манна-Уитни (для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения).

В табл. 3 представлены данные, полученные после проведения сравнительного анализа ОЗМ ЭЭГ до и после лечения пациентов 1-й группы.

Для визуального представления данных о значимости различий между ОЗМ у пациентов I группы по каждому ритму в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения (рис. 6).

После лечения отмечалось повышение мощности по основному альфа-ритму, преимущественно справа в задних (O2, T6, P4) и передних отделах (F4, F8, T4) и снижение мощности медленных ритмов тета-дельта-диапа-

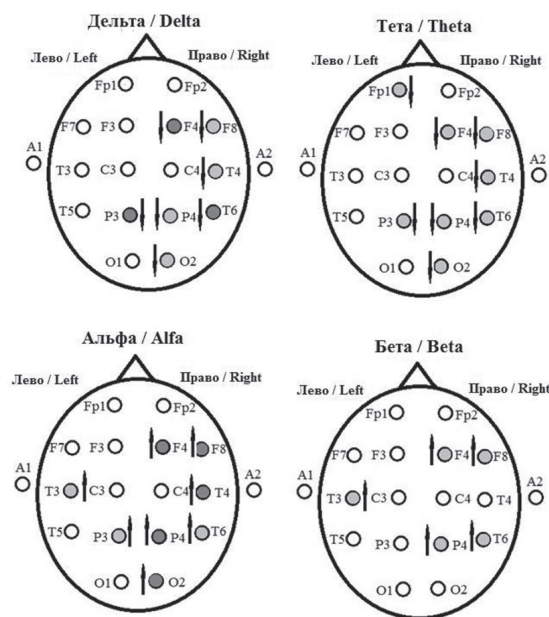


Рисунок 6. Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных АГ I группы.
 Figure 6. Patterns for delta-, theta-, alpha- and beta-rhythms of EEG in patients with hypertension I group.

Таблица / Table 4

Средние значения ОЗМ ЭЭГ больных АГ II группы до и после лечения
 Mean values of relative EEG power of patients II group with hypertension before and after treatment

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До / Before	5,22	2,98	4,99	6,22	29,8	10,1	22,9	113,2	53,8	52,2	32,3	22,2	13,4	6,83	25,3	3,45
	После / After	4,07	3,09	6,11	3,96	6,5	4,5	2,1	51,6	8,9	5,4	2,3	4,65	2,82	3,42	2,4	2,5
θ	До / Before	5,07	2,62	6,95	6,87	35,5	13,4	23,1	85,9	51,5	56,9	41,51	17,1	11,7	4,53	30,2	4,83
	После / After	2,34	1,46	3,83	3,53	3,8	2,76	2	42,3	11	4,7	8,2	2,65	1,95	3,95	1,8	16,8
α	До / Before	4,7	3,52	13,2	6,26	5,4	4,2	2,7	13,7	20,2	9,2	6,1	2,9	1,17	3,39	1,63	5,55
	После / After	14,2	17,62	15,17	13,4	5,51	13,3	27,6	43,4	60,9	14,9	23,7	38,9	25,3	7,62	60,8	12,4
β	До / Before	2,96	0,59	5,29	4,76	3,3	9,3	1,3	47,2	10,2	6,5	5,12	12,9	11,1	4,16	28,5	1,58
	После / After	1,92	0,94	3,72	3,3	24,3	1,84	6,2	19,8	21,7	2,76	8,26	2,66	1,4	2,18	1,33	62,6

Примечания: ячейки выделены цветом, который означает, что уровень значимости различий светло-серый – $p \leq 0,05$ и темно-серый – $p \leq 0,01$.

Notes: cells are highlighted in a color that indicates that the significance level of differences is light gray – $p \leq 0,05$ and dark gray – $p \leq 0.01$.

зона, также преимущественно справа латерализованно: в передних и в задних отведениях (F4, F8, T4, P4, T6, O2).

В табл. 4 представлены данные, полученные после проведения сравнительного анализа ОЗМ ЭЭГ до и после лечения пациентов II группы.

Для визуального представления данных о значимости различий между ОЗМ у пациентов II группы по каждому ритму, в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения (рис. 7).

После лечения во всех отведениях были выявлены достоверно значимые увеличения мощности по альфа-ритму во всех отведениях. По медленным ритмам наблюдалось снижение мощности, более выраженное по тета-ритму, практически во всех отделах.

В табл. 5 представлены данные, полученные после проведения сравнительного анализа ОЗМ ЭЭГ до и после лечения пациентов III группы.

Для визуального представления данных о значимости различий между ОЗМ у пациентов III группы по каждому

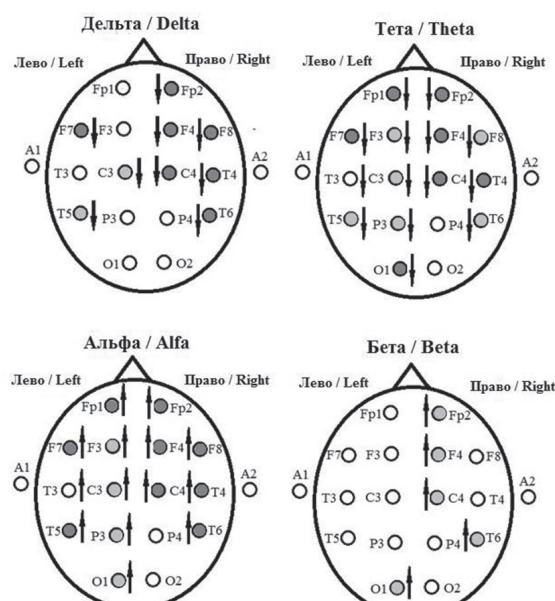


Рисунок 7. Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных АГ II группы.
Figure 7. Patterns for delta-, theta -, alpha- and beta-rhythms of EEG in patients with hypertension II group.

Таблица / Table 5

Средние значения ОЗМ ЭЭГ больных АГ III группы до и после лечения
Mean values of relative EEG power of patients III group with hypertension before and after treatment

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До / Before	22,1	15,2	9,76	2,67	5,23	2,79	4,89	4,37	16,3	22,8	4,05	3,96	20	31,9	19,1	4,97
	После / After	3,56	2,68	4,5	2,3	3,02	2,5	3,5	1,61	3,08	5,78	1,92	2,54	4,79	3,99	2,72	1,8
θ	До / Before	14,8	12,01	9,04	3,24	5,66	2,65	3,24	2,97	9,69	3,99	3,83	4,47	21,2	11,1	16,6	4,22
	После / After	2,86	2,57	2,9	1,64	1,68	1,72	3,31	1,04	2,52	2,6	0,44	0,94	1,66	4,4	1,12	0,6
α	До / Before	5,78	5,09	6,18	2,24	8,4	5,82	5,21	5,84	6,3	6,55	5,78	1,01	1,73	7,81	1,24	6,6
	После / After	20,4	26,01	14,3	6,58	18,2	12,3	8,74	11,29	13,61	28	9,71	8,64	32,6	12,3	30,7	36,2
β	До / Before	3,08	3,06	13,9	5,69	6,26	4,72	3,6	4,08	13,5	4,81	8,47	0,79	32,3	6,25	2,7	5,23
	После / After	13,2	11,3	4,15	2,11	1,6	1,62	2,77	0,86	1,95	15,5	0,67	7,89	1,74	6,48	9,7	0,44

Примечания: ячейки выделены цветом, который означает, что уровень значимости различий светло-серый $p \leq 0,05$ и темно-серый $p \leq 0,01$.

Notes: cells are highlighted in a color that indicates that the significance level of differences is light gray $p \leq 0,05$ and dark gray $p \leq 0,01$.

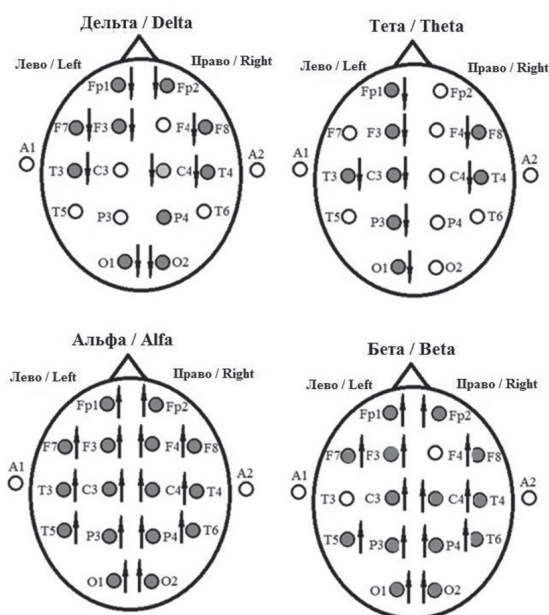


Рисунок 8. Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных АГ III группы.
Figure 8. Patterns for delta-, theta -, alpha-and beta-rhythms of EEG in patients with hypertension III group.

ритму в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения (рис. 8).

В данной группе наблюдалось значимое увеличение мощности ритмики в альфа-диапазоне по всем отведениям, в медленно-волновой диапазоне тета-дельта-волн наблюдалось значимое уменьшение мощности в передних отделах (Fp1 Fp2 F3 F4 F7 F8 T3 T4), по дельта-ритму и в задних отделах (O1 O2).

Обсуждение

Жалобы на головные боли, головокружение, шум в ушах, слабость, утомляемость, раздражительность, нарушения сна, неустойчивость и падения не имеют решающего значения в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Зачастую они относятся к жалобам, которые маскируют имеющиеся когнитивные нарушения, и врачу следует учитывать, что многие пациенты предпочитают акцентировать внимание не на когнитивных нарушениях, а на комплексе неспецифических симптомов. Однако жалобы на ослабленность внимания и рассеянность, снижение памяти на текущие события, невозможность запомнить новые имена, невозможность пересказать что-то прочитанное, пассивность, снижение круга интересов, дневную сонливость требуют более пристального внимания врача в плане подозрения на начальные проявления когнитивных нарушений.

Таким образом, учитывая в целом неспецифичность клинической симптоматики у больных АГ с начальными проявлениями когнитивных нарушений целесообразно найти доступные и информативные методы, позволяющие объективизировать когнитивные нарушения.

В настоящем исследовании менее чем у половины пациентов (в 42, 3% случаев — у 39 человек) интеллек-

туально-мнестические расстройства по МоСа-тест выявлены не были. У 32 (34,7 %) пациентов из группы с АГ были выявлены легкие когнитивные нарушения, у 21 (23 %) пациентов умеренные когнитивные нарушения. Деменции ни у одного из пациентов диагностировано не было. Пациентам с АГ с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени выраженности были назначены дополнительные препараты (больным I группы — винпоцетин 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день; больным II группы — холина альфосцерат 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день или гинкго двулопастного листьев экстракт 40 мг по 1 таблетке 3 раза в день; больным III группы — винпоцетин + альфосцерат или винпоцетин + гинкго двулопастного листьев экстракт, в вышеуказанных дозировках) к стандартной антигипертензивной терапии для коррекции имеющейся когнитивной дисфункции. После проведенного в течение 3 мес. лечения практически у всех пациентов (52 человека, 98 %) отмечалось нарастание по Монреальской шкале от 1 до 2 баллов, у 47 (88,6 %) человек — уменьшение тревоги и депрессии по Госпитальной шкале, у 100 % пациентов отмечалось увеличение индексов по SF-36 (анкету оценки качества жизни). Пациенты также отмечали уменьшение или полную редукцию субъективных жалоб: улучшение памяти, особенно в плане улучшения запоминания, повышение концентрации внимания, уменьшение утомляемости, общей слабости, расширение круга интересов, повышение дневной активности и нормализацию сна. Это говорит о положительном влиянии проведенного дополнительного лечения как субъективно, так и объективно по шкалам во всех трех группах дополнительной терапии.

До и после лечения пациентам проводилась визуальная оценка ЭЭГ. Во всех трёх группах пациентов АГ с когнитивными нарушениями по сравнению с группой больных АГ без когнитивных нарушений исходно, до

лечения, выявлены следующие особенности ЭЭГ, такие как уменьшение представленности альфа-ритма в задних отделах, его дезорганизация, смещение мощности в сторону медленно-волновой активности с акцентом в передних отделах, увеличение мощности тета- и дельта-ритмов в лобно-центральных отделах, диффузные всплески волн тета\дельта-диапазонов. Известно, что в процессе прогрессирования когнитивной дисфункции происходит значимое снижение амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма и повышение медленно-волновой активности. Однако данные, полученные при визуальной оценке ЭЭГ, носят неспецифический характер и не могут служить достоверным критерием развития и прогрессирования когнитивных нарушений.

После лечения у многих пациентов визуально было заметно нарастание альфа-ритма по индексу выраженности и амплитуде, появление более четких зональных различий, уменьшение индекса выраженности медленно-волновой активности тета- и дельта-диапазонов, особенно в передних отделах, что может служить одним из неспецифических критериев положительной динамики лечения.

Количественный анализ ЭЭГ представляет собой более объективный способ оценки динамики ЭЭГ-коррелятов когнитивной дисфункции. Однако вплоть до настоящего времени он не нашел широкого применения в клинической практике, о чем свидетельствует незначительное количество соответствующих публикаций и практических рекомендаций.

При количественном анализе ЭЭГ пациентов АГ с когнитивными нарушениями обращают на себя внимание значительно более низкие параметры частоты и амплитуды основного альфа-ритма, чем в группе пациентов АГ без когнитивных нарушений. Показатель значения суммарной мощности биоэлектрической активности головного мозга также ниже, чем в группе без когнитивных нарушений. Параметр отношения среднего показателя относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике, в среднем у пациентов всех трех групп АГ с когнитивными нарушениями составил 60 %, в сравнении с группой АГ без когнитивных нарушений, у которой этот показатель не превышал, в среднем, 32 %. Данные отличия показателей у больных с когнитивными нарушениями могут отражать процессы растормаживания подкорковых структур и угнетением нормального альфа-ритма с замещением его ритмами иной частоты, общим нарастанием медленно-волновых колебаний при увеличении когнитивного дефицита [10]. Имеются также данные об отрицательной корреляции мощности дельта-активности с вербальным и невербальным интеллектом: большая по мощности медленно-волновая активность сочетается с более низкими показателями интеллекта [11].

После проведенного лечения во всех трех группах больных на основании анализа ЭЭГ было выявлено увеличение частоты, амплитуды и мощности основного альфа-ритма. У взрослых людей альфа-ритм является производным когнитивной деятельности, к которому наиболее склонна затылочная кора и связанные с ней структуры мозга, поэтому увеличение частоты, амплитуды и мощ-

ности основного ритма может служить критерием положительной динамики лечения. Увеличение мощности альфа-ритма приводит к положительному влиянию на работу головного мозга, способствует более адекватному регулированию ритма сердца вследствие оптимизации состояния корково-подкорковых взаимоотношений и уменьшения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [12].

Толщина коры, общая мощность биоэлектрической активности и уровня интеллекта демонстрируют сильные позитивные корреляции, то есть чем толще кора, тем выше мощность биоэлектрической активности и уровень интеллекта [13]. В настоящем исследовании общая суммарная мощность основного ритма после лечения у всех больных увеличилась в среднем на 15 %, что может также являться критерием положительной динамики.

По параметру отношения относительной мощности тета + дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике у всех больных АГ с КН отмечалось уменьшение отношения относительной мощности тета+дельта к основной ритмике в отведениях F3 и F4 (лобные отделы), в среднем на 46,6 %. При анализе относительной мощности независимо по тета и дельта-ритму после лечения отмечалось уменьшение мощности в задних и / или передних отделах головного мозга. Это подтверждает данные о наличии связи количественных показателей мощности тета-диапазона с уровнем когнитивного дефицита по «лобной» батарее тестов, по шкале MMSE, по шкале Рощиной.

Кроме того, в задних отделах у большинства пациентов из всех трех групп отмечалось появление индивидуального альфа-пика, что совпадает с данными о том, что пик альфа-ритма положительно коррелирует с успешностью выполнения таких когнитивных функций как внимание, память, скоростью протекания информационных процессов [14].

В целом, при сравнении пациентов АГ с КН по группам можно отметить, что во всех трех группах были выявлена положительная динамика по показателям ЭЭГ после лечения, но более значимые результаты были достигнуты во II и III группах (по увеличению частоты и амплитуды альфа-ритма, суммарной мощности биоэлектрической активности, снижения мощности медленной ритмики в передних отделах), получавших соответственно нейропротективную и комбинированную терапию (вазоактивные и нейропротекторные препараты), согласно критериям t- Стьюдента и Манна-Уитни при $p \leq 0,05$ различия были статистически значимы.

Выводы

1. Количественный анализ характеристик ЭЭГ представляется объективным и информативным способом выявления ранних когнитивных нарушений у больных АГ и оценки эффективности церебропротективной терапии.

2. Больным АГ с различной выраженностью когнитивных нарушений целесообразно добавление к стандартной антигипертензивной терапии препаратов с нейропротективным, ноотропным и вазоактивным эф-

фектами в целях уменьшения выраженности проявлений когнитивных нарушений и превентивной церебропротекции. Наиболее эффективным режимом лечения является использование препаратов из группы нейропротекторов или комбинированное применение вазоактивных и нейропротекторных препаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // *Молодой ученый*. — 2018. — № 50 (236). — С. 86-90. eLIBRARY ID: 36615806
2. Драпкина О.М. Особенности артериальной гипертензии у пожилых пациентов // *РМЖ*. -2019. - №22. - С.1384 – 1388. eLIBRARY ID: 18622832
3. Антипенко А.Е. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия // *iDOCTOR*. -2013. - №11-12. - С.23-25
4. Астапенко А.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и артериальная гипертензия: взаимосвязь. Стадии дисциркуляторной энцефалопатии. // *Медицинские новости*. — 2011. - №6. — С. 29-33. eLIBRARY ID: 16926274
5. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. // *Медицинский Совет*. — 2015. - №5. — С.34-39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-34-39>
6. Покачалова М.А., Силютин М.В. Патофизиологические аспекты развития когнитивных нарушений на фоне хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. - том 99, №2. — С. 260-264. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-260>
7. Бакузова Д.В., Кижеватова Е.А., Омельченко В.П., Ефремов В.В. Возможности дискриминантного анализа электроэнцефалограммы в диагностике сосудистых умеренных когнитивных расстройств // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* — 2015. - №8. — С.41-45. eLIBRARY ID: 24306973
8. Бугрова С.Г. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. // *РМЖ*. — 2008. — Т. 16, №26 —С. 1726-1730. eLIBRARY ID: 22935037
9. Елизарова Л.Ю., Громакова В.Г., Дроботя Н.В. Особенности электроэнцефалографических коррелятов биоэлектрической активности головного мозга иностранных учащихся подготовительного факультета РостГМУ в ходе слуховой вербальной деятельности // *Валеология*. — 2013. - №1. — С. 75 – 81. eLIBRARY ID: 19090781
10. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* — 2014. - №12. - С. 89-93. eLIBRARY ID: 22980064
11. Marosi E., Rodriguez H., Harmony T., Yanez G., Rodriguez M., et al. Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ measurements. // *Int J Neuroscience*. — 1999. — V.97. — P.17-27. <https://doi.org/10.3109/00207459908994300>
12. Черепкина Л.П. Влияние произвольного повышения амплитуды альфа-ритма головного мозга на показатели вариабельности ритма сердца. // *Вестник ЮУрГУ*. - 2006. - №3 — С.34-36. eLIBRARY ID: 13037294
13. Полунина А.Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. - 2012. - Т. 112, № 7, вып. 1. - С. 74-82. eLIBRARY ID: 18000667
14. Поликанова И.С., Сергеев А.В. Влияние длительной когнитивной нагрузки на параметры ЭЭГ // *Национальный психологический журнал* - 2014. - №1 — С.86-94. <https://doi.org/10.11621/npj.2014.0109>

REFERENCES

1. Klimov A.V. Denisov E.N., Ivanova O.V. Arterial hypertension and its prevalence among the population. *Young scientist*. 2018;50(236):86-90. eLIBRARY ID: 36615806 (in Russ.)
2. Drapkina O.M. Features of arterial hypertension in elderly patients. *Russian Medical Journal*. 2019;22:1384-1388. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18622832
3. Antipenko A.E. Hypertensive angioencephalopathy. *iDOCTOR*. 2013;11-12:23-25. (in Russ.)
4. Astapenko A.V. Dyscirculatory encephalopathy and arterial hypertension: relationship. Stages of dyscirculatory encephalopathy. *Medical news*. 2011;(6):29-33. (in Russ.) eLIBRARY ID: 16926274
5. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in arterial hypertension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):34-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-34-39>
6. Pokachalova M.A., Silyutina M.V. Pathophysiological aspects of the development of cognitive impairment in the presence of chronic heart failure in elderly patients. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):260-264. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-260>
7. Bakuzova D.V., Kizhevatoeva E.A., Omelchenko V.P., Efremov V.V. Possibilities of discriminant analysis of electroencephalogram in diagnostics of vascular moderate cognitive disorders. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2015;8:41-45. (in Russ.) eLIBRARY ID: 24306973
8. Bugrova S.G. Moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *BC*. 2008;16(26):1726-1730. (in Russ.) eLIBRARY ID: 22935037
9. Elizarova L.Yu., Gromakova V.G., Drobotya N.V. Features of electroencephalographic correlates of bioelectric activity of the brain of foreign students of the preparatory faculty of Rostsmu during auditory verbal activity. *Valeology*. 2013;1:75-81. (in Russ.) eLIBRARY ID: 19090781
10. Tarasova I.V., Wolf N.V., Syrova I.D., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Moderate cognitive disorders in patients with coronary heart disease: clinical-demographic and EEG correlates. *Journal of neurology and psychiatry*. S. S. Korsakova. 2014;12:89-93. (in Russ.) eLIBRARY ID: 22980064
11. Marosi E, Rodriguez H, Harmony T, Yanez G, Rodriguez M, et al. Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ measurements. *Int J Neuroscience*. 1999;97:17-27. <https://doi.org/10.3109/00207459908994300>
12. Cherapkina L.P. Influence of an arbitrary increase in the amplitude of the alpha rhythm of the brain on heart rate variability indicators. *Bulletin of SUSU*. 2006;3:34-36. (in Russ.) eLIBRARY ID: 13037294
13. Polunina A.G. Indicators of electroencephalogram in assessing cognitive functions. *Journal of neurology and psychiatry*. S. S. Korsakov. 2012;112(7):74-82. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18000667
14. Polikanova I.S., Sergeev A.V. Influence of long-term cognitive load on EEG parameters. *National psychological journal*. 2014;1:86-94. (in Russ.) <https://doi.org/10.11621/npj.2014.0109>

Информация об авторах

Николаенко Марина Владимировна, ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5435-7193. E-mail: nikolaenko.mv@yandex.ru,

Кижеватова Елена Александровна, ассистент кафедры медицинской и биологической физики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7127-0214. E-mail: alyonatim@mail.ru

Дроботя Наталья Викторовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6373-1615. E-mail: drobotya_nv@rostgmu.ru

Вклад авторов

М.В. Николаенко — концепция и дизайн исследования, получение данных, оформление баз данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Е.А. Кижеватова — обработка и анализ данных, написание текста рукописи.

Н.В. Дроботя — написание текста рукописи, окончательное утверждение версии для публикации.

Information about the authors

Marina V. Nikolaenko, assistant of the Department of cardiology, rheumatology and functional diagnostics of FQI and TS, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5435-7193. E-mail: nikolaenko.mv@yandex.ru,

Elena A. Kizhevatova, assistant of the Department of medical and biological physics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7127-0214. E-mail: alyonatim@mail.ru

Natalia V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for research, head of the Department of cardiology, rheumatology and functional diagnostics of FQI and TS, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6373-1615. E-mail: drobotya_nv@rostgmu.ru

Authors contribution

M. V. Nikolaenko — concept and study design, data retrieval, making databases, writing manuscripts, review of publications on the topic of the article.

E. A. Kizhevatova — processing and analysis of data, writing of manuscript.

N. V. Drobotya — writing the text of the manuscript, Final approval of version for publication.

Получено / Received: 16.04.2020

Принято к печати / Accepted: 03.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 579.843.1:579.26:577.151.35:543

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-94-101

Изучение биопленок штаммов *V. cholerae* на поверхностях биотических и абиотических субстратов с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии

М.В. Полеева, О.С. Чемисова, Е.А. Меньшикова, М.М. Сагакянц, Е.М. Курбатова

*Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Россия*

Цель: идентификация и сравнительное изучение белковых спектров биопленок холерных вибрионов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. **Материалы и методы:** исследованы штаммы *V. cholerae* O1, выделенные из разных источников. Методы — бактериологический, масс-спектрометрический. **Результаты:** масс-спектрометрический анализ показал невозможность идентификации штаммов из планктонных проб и из биопленок на хитине и пластике. После культивирования штаммов биопленки и планктона все они были отнесены к виду *V. cholerae* с показателями Score выше 2,300. Сравнительный анализ MALDI-ToF масс-спектров различных вариантов культур *V. cholerae* выявил различия, в то же время сохранялись общие пики, различающиеся по интенсивности. **Выводы:** все пробы культур холерных вибрионов, взятые в анализ после культивирования на питательной среде, были достоверно идентифицированы с высоким показателем Score. В результате сравнительного анализа белковых масс-спектров по величине масса / заряд и относительной интенсивности пиков не выявлено белков, характерных только для планктонных культур или биопленок холерных вибрионов. Показана стабильность фенотипических свойств холерного вибриона независимо от формы его существования и высокая достоверность метода MALDI-ToF масс-спектрометрии для идентификации как планктонных, так и биопленочных форм *V. cholerae* при сохранении протокола исследования и бактериологическом высеве.

Ключевые слова: *V. cholerae*, масс-спектрометрия, биопленка, планктон, дендрограмма, композитный индекс корреляции.

Для цитирования: Полеева М.В., Чемисова О.С., Меньшикова Е.А., Сагакянц М.М., Курбатова Е.М. Изучение биопленок штаммов *V. cholerae* на поверхностях биотических и абиотических субстратов с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):94-101. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-94-101

Контактное лицо: Ольга Сергеевна Чемисова, e-mail: chemisova@inbox.ru.

Study of biofilms by *V. cholerae* strains on the surfaces of biotic and abiotic substrates using mass spectrometry

M.V. Poleeva, O.S. Chemisova, E.A. Menshikova, M.M. Sagakyants, E.M. Kurbatova

Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia

Objective: identification and comparative study of protein spectra of *Vibrio cholerae* biofilms by MALDI-ToF mass spectrometry. **Materials and methods:** *V. cholerae* O1 strains isolated from different sources were studied. Methods: bacteriological, mass spectrometry. **Results:** mass spectrometric analysis showed that it was impossible to identify strains from "plankton" samples and from chitin and plastic plates. After culturing the biofilm and plankton strains, all of them were assigned to the *V. cholerae* species with a Score above 2,300. A comparative analysis of MALDI-ToF mass spectra of different variants of *V. cholerae* cultures revealed differences, while general peaks with different intensity were maintained. **Conclusions:** all samples of *V. cholerae* cultures taken for analysis after culture on a nutrient medium were reliably identified with a high Score. As a result of comparative analysis of protein mass spectra by the m/z value and relative intensity of peaks, no proteins characteristic only for plankton cultures or biofilms of *V. cholerae* were detected. The stability of the phenotypic properties of *V. cholerae* regardless of its form of existence and the high reliability of the MALDI-ToF mass spectrometry method for identifying both planktonic and biofilm forms of *V. cholerae* with the preservation of the research protocol and bacteriological cultivation.

Keywords: *V. cholerae*, mass spectrometry, biofilm, plankton, dendrogram, composite correlation index.

For citation: M.V. Poleeva, O.S. Chemisova, E.A. Menshikova, M.M. Sagakyants, E.M. Kurbatova Study of biofilms by *V. cholerae* strains on the surfaces of biotic and abiotic substrates using mass spectrometry. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):94-101. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-94-101

Corresponding author: Olga S. Chemisova, chemisova@inbox.ru.

Введение

Холерные вибрионы способны образовывать биопленки как на биотических, так и на абиотических поверхностях. Формирование биопленки можно рассматривать как один из факторов персистенции этих микроорганизмов, так как биопленочные штаммы демонстрируют множественную лекарственную устойчивость [1], устойчивость к дезинфектантам [2], что представляет собой потенциальную угрозу для здоровья человека. Формируя биопленки, микроорганизмы могут быть в 1000 раз более устойчивыми к стрессу, чем планктонные формы [3,4], сохраняя при этом способность к заражению. Биопленки являются защитным механизмом, позволяющим холерным вибрионам выживать на поверхностях гидробионтов, в то время как их планктонные варианты погибают [5,6]. Также рядом авторов была выдвинута гипотеза о том, что штаммы *V. cholerae*, ассоциированные с хитином, лучше защищены во время транзита через кислотный барьер желудка, что позволяет большему количеству бактерий достичь места колонизации тонкой кишки [7,8].

В последнее время в связи с увеличением использования пластика в промышленности и быту происходит загрязнение вод Мирового океана полиэтиленом и пластиковым мусором [9], на котором часто встречаются колонии бактерий, относящиеся к роду вибрионов, в том числе и патогенные для человека. Высказывается предположение, что они способствуют распространению морем инфекционных заболеваний [10], в том числе и холеры.

Особую роль в сохранении холерного вибриона в водных экосистемах играют хитиновые покрытия членистоногих, некоторых диатомовых водорослей и грибов, на поверхности которых вибрион способен существовать в виде биопленки. Хитин является вторым по распространенности полисахаридом на Земле [11]. Эволюционно он служит для вибрионов основным питательным субстратом, а сформированные на его поверхности биопленки местом обитания и убежищем от неблагоприятных факторов окружающей среды. В результате многочисленных исследований установлено, что вибрионы обладают сложным хитинолитическим комплексом, обуславливающим утилизацию хитина в качестве источника энергии, углерода и азота. Известно, что для человека биопленки могут являться средством инфицирования при употреблении загрязненной планктоном воды или необработанных морепродуктов [12].

В настоящее время метод MALDI-ToF масс-спектрометрии активно используется в практике микробиологических лабораторий для видовой идентификации культур микроорганизмов [13–16]. При проведении анализа масс-спектров бактериальных штаммов возможно выявление пиков, характерных не только для вида, но и для определенных штаммов, что позволяет использовать метод масс-спектрометрического анализа для внутривидового типирования [16]. Использование кластерного анализа позволяет разделять штаммы на группы, а композитный индекс корреляции (CCI) — количественно определять степень родства тех или иных штаммов.

Присутствие в масс-спектрах определенных пиков может коррелировать с наличием у микроорганизмов факторов патогенности (адгезинов, токсинов, гемолизи-

нов), быстрое определение наличия которых необходимо для выбора правильной тактики лечения. Разными авторами были получены данные, свидетельствующие о достоверных различиях белкового состава биопленочных и небипленочных форм микроорганизмов родов *Candida*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pneumoniae*, *V. parahaemolyticus* и других [17–21].

Цель исследования — использование метода MALDI-ToF масс-спектрометрии для идентификации и сравнительного изучения белковых спектров биопленок холерных вибрионов, сформированных на биотических и абиотических субстратах.

Материалы и методы

Штаммы. В работе были исследованы штаммы *V. cholerae* O1, характеристика которых приведена в табл. 1. Все штаммы были получены из коллекции Музея живых культур с Центром патогенных для человека вибрионов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора.

Питательные среды. Для культивирования штаммов использовали 1% пептонную воду (рН 7,8); 2% агар Мартена (рН 7,7); 0,3% агар Мартена (рН 7,7).

Субстраты. В качестве биотического субстрата использовали хитиновый экзоскелет речного рака *Astacus astacus*, в качестве абиотического — пластик. Субстраты нарезали пластинами 5х5 мм, помещали во флаконы с речной водой и автоклавились при 130°C, 1,5 атм в течение 60 минут.

Культивирование биопленки. Из суточной агаровой культуры штаммов *V. cholerae* готовили взвесь 10^9 (микробных клеток/мл) мк.кл./мл. Во флаконы с 50 мл речной воды и субстратами добавляли взвесь вибрионов до конечной концентрации во флаконе 10^4 мк.кл./мл. Параллельно проводили высев на твердую питательную среду для определения КОЕ/мл. В качестве контроля все исследуемые штаммы засевали во флаконы с 50 мл речной воды без субстратов. Флаконы инкубировали при комнатной температуре ($t = 25 - 27^\circ\text{C}$).

На 7-е сутки культивирования биотические субстраты высевали методом «отпечатков» [22], высев планктонных образцов всех штаммов проводили по 0,1 мл на твердую питательную среду. Посевы инкубировали в течение 24-х часов при 37°C и использовали для проведения масс-спектрометрического анализа. В качестве контроля использовали испытываемые штаммы, хранящиеся на пробирках с 0,3 % агаром Мартена. Для проведения масс-спектрометрии готовили взвесь 10^9 мк.кл./мл выросших штаммов биопленки и планктона. После этого проводили экстракцию этанолом/муравьиной кислотой. В качестве матрицы использовали α -циано-гидроксикоричную кислоту.

На 14-е сутки культивирования для определения возможности проведения идентификации с помощью масс-спектрометрического анализа без предварительного культивирования отбирали по 0,3 мл из контрольных проб. Из опытных флаконов стерильно отбирали фрагменты хитина и пластика, трижды отмывали физиологическим раствором (рН 7,2) от несвязавшихся клеток, избавлялись от излишков влаги с помощью фильтроваль-

Таблица / Table 1

Характеристика штаммов *V. cholerae* O1, использованных в работе
Characteristics of strains used in this study

№	№ штамма в коллекции <i>Strain ID</i> (Collection of Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia)	Биовар/серовар <i>Biotype / Serotype</i>	Генетическая характеристика <i>Genetic characteristic</i>	Объект, место и год выделения <i>Source and year of isolation</i>
1	17917	classical Ogawa	ctxA+tcpA+	р. Дон, г. Ростов-на-Дону, 1999 г. <i>water, riv. Don, Rostov-on-Don, Russia, 1999</i>
2	18336	El Tor Ogawa	ctxA+tcpA+	человек, г. Казань, 2001 г. <i>clinical, Kazan, Russia, 2001</i>
3	P-19613	El Tor Inaba	ctxA+tcpA+	р. Темерник, г. Ростов-на-Дону, 2014 г. <i>water, riv. Temernik, Rostov-on-Don, Russia, 2014</i>
4	P-20000	El Tor Ogawa	ctxA-tcpA-	р. Темерник, г. Ростов-на-Дону, 2016 г. <i>water, riv. Temernik, Rostov-on-Don, Russia, 2016</i>

ной бумаги и помещали в 0,3 мл дистиллированной воды. Также отбирали по 0,3 мл проб планктонных микроорганизмов. После чего проводили экстракцию этанолом/муравьиной кислотой. В качестве матрицы использовали α -циано-гидроксикоричную кислоту.

MALDI-ToF-масс-спектрометрия. MALDI-ToF масс-спектрометрию проводили с использованием масс-спектрометра «Autoflex speed III Bruker Daltonics» (Германия) с программным обеспечением: FlexControl — программа для управления времяпролетными масс-спектрометрами серии flex компании Bruker; Flex Analysis 3.3 — программа для ручного анализа полученных масс-спектров (визуальное сопоставление, оценка качества масс-спектров, калибровка); Biotyper 3.1 — программа для обработки и анализа масс-спектров, полученных на масс-спектрометрах фирмы Bruker для анализа общего индекса корреляции спектров, кластерного анализа спектров.

Видовую идентификацию проводили с использованием базы белковых спектров компании Bruker. Вероятность соответствия исследуемого спектра к известному таксону определяется показателем Score: высокая достоверность видовой идентификации характеризуется Score $\geq 2,300$; высокая достоверность родовой идентификации — Score от 2,299 до 2,000¹.

Результаты

В протоколе, рекомендуемом Bruker Daltonics, и MP 4.2.0089-14 по использованию метода MALDI-ToF масс-спектрометрии для индикации и идентификации биологических агентов I – II групп патогенности необходимо предварительное выделение чистой культуры микроорганизмов, что требует дополнительных затрат времени. В связи с чем на первом этапе работы была оценена воз-

можность идентификации штаммов холерных вибрионов путем проведения масс-спектрометрического анализа непосредственно биопленки, сформированной на биотическом и абиотическом субстратах, а также планктонных форм без предварительного посева на питательные среды. В работу были взяты по четыре разных варианта каждого штамма вибрионов — биопленка, сформированная на хитине, биопленка на пластике, планктон из флакона с хитином и планктон из флакона с пластиком. Каждое исследование проводили в пяти повторностях. MALDI-ToF масс-спектрометрический анализ этих образцов показал невозможность идентификации штаммов из планктонных проб и с пластинок хитина и пластика. Показатели Score составили менее 2,000.

Для оценки степени изменений, возникающих у холерных вибрионов при формировании биопленок, провели высев из планктонных культур, взятых в работу штаммов *V. cholerae* и биопленок, сформированных на 7-е сутки культивирования. В результате идентификации культур после первого пассажа из исследуемых проб в автоматическом режиме все они были отнесены к виду *V. cholerae* с показателями Score выше 2,300.

Был проведен сравнительный анализ масс-спектров различных вариантов культур *V. cholerae*, полученных в результате высева планктона и биопленок (рис. 1). Все штаммы холерных вибрионов независимо от субстратов, на которых сформировались биопленка, имели общие пики, отличающиеся по интенсивности.

Из опытных образцов штаммов наибольшим сходством с контрольным (рис. 1Е) обладал масс-спектр штамма биопленки вибрионов на пластинках хитина (рис. 1А). Оба образца имели пики наибольшей интенсивности со значениями m/z 4750 ± 3 , 9492 ± 4 .

Сходство между масс-спектрами штаммов *V. cholerae* после посева образцов было изучено путем построения

¹ MP 4.2.0089-14 Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I-II групп патогенности: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 19 с.

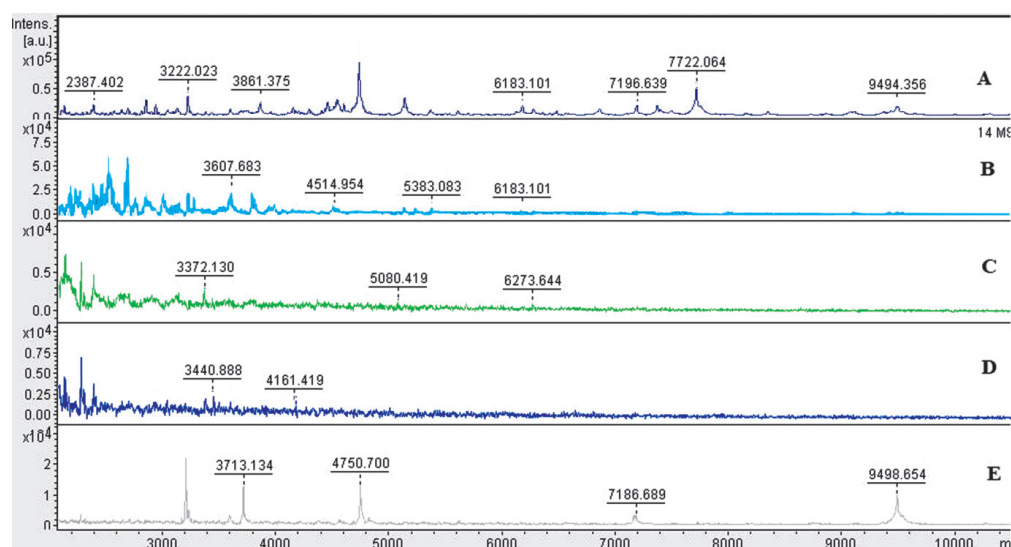


Рисунок 1. Масс-спектры биопленки и планктона штамма *V. cholerae* P-19613: А — масс-спектр биопленки на хитине; В — масс-спектр супернатанта; С — масс-спектр биопленки на пластике; D — масс-спектр супернатанта; Е — масс-спектр контрольного штамма.

Figure 1. Mass spectra of “biofilm” and “plankton” forms of *Vibrio cholerae*: А — mass spectrum of the “biofilm” form of the strain on hitin; В — mass spectrum of the “plankton” form; С — mass spectrum of the “biofilm” form of the strain on plastic; D — mass spectrum of the “plankton” form; E — mass spectrum of the control strain.

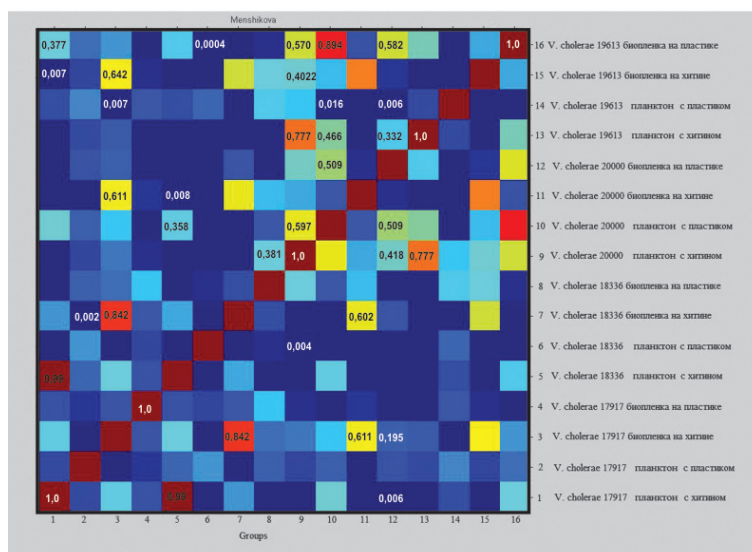


Рисунок 2. Корреляционная матрица биопленочных и планктонных форм штаммов холерных вибрионов.

Figure 2. Composite correlation index matrix of “biofilm” and “plankton” forms of strains *V. cholerae*.

корреляционной матрицы в программе Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics) (рис. 2) на основе композитного индекса корреляции (CCI). Значения CCI, близкие к 1, свидетельствуют о высокой степени сходства спектров, значения, близкие к 0 — о четких различиях. В матрице цвет ячеек соответствует значению CCI (1,0 — коричневый, далее по мере уменьшения — оранжевый, желтый, зеленый, синий).

Как видно в корреляционной матрице, наибольшим сходством обладают варианты биопленки на хитине (цвет ячеек матрицы красный). Индекс корреляции для этих образцов составил от 0,990 до 0,894. Часть штаммов характеризовалась CCI от 0,776 до 0,402 (цвет ячеек в ма-

трице от оранжевого до светло-зеленого). Большая часть матрицы окрашена в голубой и синий цвета, что свидетельствует о низком индексе корреляции и незначительном сходстве.

С помощью программы Biotyper 3.1 на основе масс-спектрометрических профилей штаммов построена MSP-дендрограмма (рис. 3). При анализе дендрограммы отмечено, что штаммы холерных вибрионов разделились на три кластера. Культуры *V. cholerae*, сформировавшие биопленку на хитине, относились к одному кластеру. Среди остальных образцов какой-либо закономерности в распределении штаммов по кластерам не отмечено.

Обсуждение

Проведенный MALDI-ToF масс-спектрометрический анализ непосредственно субстратов, а также супернатантов без предварительного посева на питательные среды показал невозможность идентификации штаммов *V. cholerae* из планктонных проб и с пластинок хитина и пластика. Показатели Score составили менее 2,000, что говорит лишь о возможной родовой идентификации. Таким образом, несмотря на имеющиеся в литературе данные о возможности использования метода MALDI-ToF масс-спектрометрии для проведения экспресс-идентификации микроорганизмов в биологических жидкостях (кровь, моча) без предварительного выделения культуры [23,24], использование данного метода для идентификации биопленок *V. cholerae* не является достоверным и требует высева на питательные среды. В результате идентификации культур холерных вибрионов, полученных через 24 часа после высева биопленок и планктона, все исследуемые пробы были отнесены к виду *V. cholerae* с показателями Score выше 2,300, что свидетельствует о высокой достоверности определения вида.

Проведенный сравнительный анализ белковых масс-спектров штаммов *V. cholerae* после посева из различных образцов показал, что все штаммы независимо от субстратов имели общие пики, отличающиеся по интенсивности (рис. 1). Это можно объяснить тем, что метод масс-спектрометрии позволяет проводить анализ преимущественно консервативных рибосомальных белков, специфичных для микроорганизмов, состав которых не зависит от условий существования.

Вместе с тем, культуры *V. cholerae*, выращенные на разных субстратах, имели различия в источнике питания. Так вибрионы утилизируют хитин, используя его в качестве источника углерода и азота, в результате чего индуцируются хитинолитические ферменты (что несвойственно при культивировании на питательных средах), и это в свою очередь приводит к изменениям метаболизма,

синтезу ферментов и выявлению дополнительных белковых пиков (рис. 1А). Об этом же свидетельствует анализ MSP-дендрограммы (рис. 3), согласно которой, штаммы, выращенные на хитине, объединились в один кластер и высокие значения индекса корреляции (CCI) для масс-спектров этих штаммов (рис. 2). Композитный индекс корреляции для составил от 0,99 до 0,894, что свидетельствует о высокой степени сходства спектров.

Штаммы холерных вибрионов, которые сформировали биопленку на пластике, а также планктонная форма с пластиком, имели недостаток питательных веществ, что также приводило к изменениям белкового состава за счет процесса автолиза клеток. Эти штаммы характеризовались низким индексом корреляции и в MSP-дендрограмме (рис. 3) были распределены по разным кластерам.

Заключение

Изменения масс-спектров штаммов *V. cholerae* в процессе перехода в биопленочную форму влияют на достоверность идентификации холерных вибрионов методом MALDI-ToF масс-спектрометрического анализа. Также необходимо учитывать тот факт, что при внесении спектров в базы данных используются суточные культуры, выращенные на питательных средах, и более длительное культивирование в составе биопленок может приводить к изменениям белкового спектра. Для проведения масс-спектрометрического анализа с целью идентификации культур вибрионов, находящихся в составе биопленок, необходим предварительный бактериологический высеv исследуемого материала на стандартизованные питательные среды. В результате сравнительного анализа белковых масс-спектров по величине масса / заряд и относительной интенсивности пиков не было выявлено белков, характерных только для планктонных культур или биопленок холерных вибрионов. Таким образом, показана

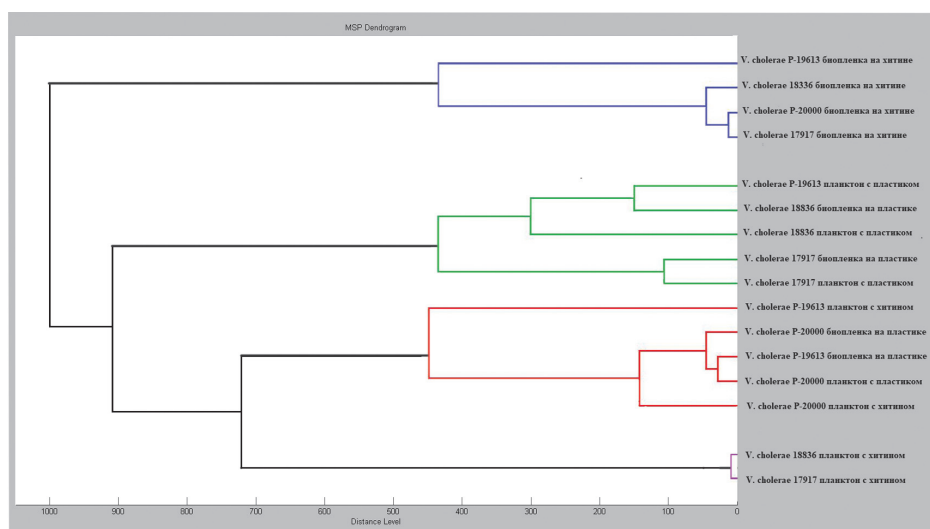


Рисунок 3. MSP дендрограмма биопленочных и планктонных форм штаммов *V. Cholerae*.

Figure 3. MSP dendrogram of "biofilm" and "plankton" strains of *V. cholerae*.

стабильность фенотипических свойств холерного вибриона независимо от формы его существования и высокая достоверность масс-спектрометрии для идентификации *V. cholerae* при соблюдении протокола исследований (высеве на питательные среды), независимо от формы существования в объектах окружающей среды.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Ahmed A.H., El Bayomi R.M., Hussein M.A., Khedr M.H.E., Remela A.E.M., El-Ashram A.M.M. Molecular characterization, antibiotic resistance pattern and biofilm formation of *Vibrio parahaemolyticus* and *V. cholerae* isolated from crustaceans and humans // *International Journal of Food Microbiology*. – 2018. – V.274. – P.31-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.03.013>
2. Song X., Ma Y., Fu J., Zhao A., Guo Z., et al. Effect of temperature on pathogenic and non-pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* biofilm formation // *Food Control*. – 2017. – V.7. P.485-491. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.08.041>
3. Brooun A., Liu S., Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – V. 44(3). – P. 640-646. <https://doi.org/10.1128/aac.44.3.640-646.2000>
4. Ashrafudoulla M., Furkanur M., Mizan R., Park H., Byun K.-H., et al. Genetic Relationship, Virulence Factors, Drug Resistance Profile and Biofilm Formation Ability of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated From Mussel // *Front Microbiol*. – 2019. – V. 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00513>
5. Matz C., McDougald D., Moreno A.M., Yung P.Y., Yildiz F.H., Kjelleberg S. Biofilm formation and phenotypic variation enhance predation-driven persistence of *Vibrio cholerae* // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – V.102(46). – P.16819-16824. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505350102>
6. Tamayo R., Patimall Bh., Camilli A. Growth in a Biofilm Induces a Hyperinfectious Phenotype in *Vibrio cholerae* // *Infect Immun*. – 2010. – V.78(8). – P.3560-3569. <https://doi.org/10.1128/iai.00048-10>
7. Nalin D.R., Daya V., Reid A., Levine M.M., Cisneros L. Adsorption and growth of on chitin. // *Infect Immun*. – 1979. – V.25. – P.768-770. <https://doi.org/10.1128/iai.25.2.768-770.1979>
8. Zhu J., Mekalanos J.J. Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae* // *Dev Cell*. – 2003. – V.5. – P.647-656. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(03\)00295-8](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00295-8)
9. Hirai H., Takada H., Ogata Y., Yamashita R., Mizukawa K., et al. Organic micropollutants in marine plastics debris from the open ocean and remote and urban beaches // *Mar Pollut Bull*. – 2011. – V.62(8). – P.1683-1692. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.06.004>
10. Zettler E.R., Mincer T.J., Amaral-Zettler L.A. Life in the «Plastisphere»: Microbial Communities on Plastic Marine Debris // *Environ Sci Technol*. – 2013. V.47(13). – P.7137-7146. <https://doi.org/10.1021/es401288x>
11. Осовская И.И., Будилина Д.Л., Тарабукина Е.Б., Нудьга Л.А. Хитин-глюкановые комплексы. Физико-химические свойства и молекулярные характеристики. Под ред. Полторацкого Г.М. – СПб.: ГОУВПО СПбГТУРП; 2010.
12. Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Саппо С.Г., Миронова Л.В., Марков Е.Ю. и др. Биопленка холерного вибриона: получение, характеристика и роль в резервации возбудителя в водной окружающей среде // *Журн. микробиол*. – 2015, №1. – С.3-11. eLIBRARY ID: 25592654.
13. Kull S., Pauly D., Stormann B., Kirchner S., Stommmler M., et al. Multiplex Detection of Microbial and Plant Toxins by Immunoaffinity Enrichment and Matrix-Assisted Laser Desorption/
1. Ahmed A.H., El Bayomi R.M., Hussein M.A., Khedr M.H.E., Remela A.E.M., El-Ashram A.M.M. Molecular characterization, antibiotic resistance pattern and biofilm formation of *Vibrio parahaemolyticus* and *V. cholerae* isolated from crustaceans and humans. *International Journal of Food Microbiology*. 2018;274:31-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.03.013>
2. Song X, Ma Y, Fu J, Zhao A, Guo Z, et al. Effect of temperature on pathogenic and non-pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* biofilm formation. *Food Control*. 2017;7:485-491. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.08.041>
3. Brooun A, Liu S, Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(3):640-646. <https://doi.org/10.1128/aac.44.3.640-646.2000>
4. Ashrafudoulla M, Furkanur M, Mizan R, Park H, Byun K.-H, et al. Genetic Relationship, Virulence Factors, Drug Resistance Profile and Biofilm Formation Ability of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated From Mussel. *Front Microbiol*. 2019;10 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00513>
5. Matz C, McDougald D, Moreno A.M, Yung P.Y, Yildiz F.H, Kjelleberg S. Biofilm formation and phenotypic variation enhance predation-driven persistence of *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(46):16819-16824. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505350102>
6. Tamayo R, Patimall Bh, Camilli A. Growth in a Biofilm Induces a Hyperinfectious Phenotype in *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*. 2010;78(8):3560-3569. <https://doi.org/10.1128/iai.00048-10>
7. Nalin D.R, Daya V, Reid A, Levine M.M, Cisneros L. Adsorption and growth of on chitin. *Infect Immun*. 1979;25:768-770. <https://doi.org/10.1128/iai.25.2.768-770.1979>
8. Zhu J, Mekalanos J.J. Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*. *Dev Cell*. 2003;5:647-656. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(03\)00295-8](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00295-8)
9. Hirai H, Takada H, Ogata Y, Yamashita R, Mizukawa K, et al. Organic micropollutants in marine plastics debris from the open ocean and remote and urban beaches. *Mar Pollut Bull*. 2011;62(8):1683-1692. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.06.004>
10. Zettler E.R, Mincer T.J, Amaral-Zettler L.A. Life in the «Plastisphere»: Microbial Communities on Plastic Marine Debris. *Environ Sci Technol*. 2013;47(13):7137-7146. <https://doi.org/10.1021/es401288x>
11. Osovskaya I.I., Budilina D.L., Tarabukina E.B., Nud'ga L.A. *Khitin-glyukanovye komplekсы. Fiziko-khimicheskie svoystva i molekulyarnye kharakteristiki*. eds. Poltoratskii G.M. Saint Petersburg: GOUVPO SPbGTURP; 2010. (In Russ.).
12. Kulikalova E.S., Urbanovich L.Ya., Sappo S.G., Mironova L.V., Markov E.Yu. i dr. Biofilm of *Vibrio cholerae*: obtaining, characterization and role in the agent reservation in water environment. *Zhurn. mikrobiol*. 2015;1:3-11. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25592654.
13. Kull S, Pauly D, Stormann B, Kirchner S, Stommmler M, et al. Multiplex Detection of Microbial and Plant Toxins by Immunoaffinity Enrichment and Matrix-Assisted Laser Desorption/

- munoaffinity Enrichment and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry // *Anal Chem.* – 2010. – V.82(7). – P.2910-2924. <https://doi.org/10.1021/ac902909r>
14. Gagnaire J., Dauwalder O., Boisset S., Khau D., Freydière A.-M., et al. Detection of Delta-Toxin Production by Whole-Cell MALDI-TOF Mass Spectrometry // *PLoS One.* – 2012. 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040660>
 15. Fagerquist K.C., Zaragoza J.W., Bacteriophage cell lysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* for top-down proteomic identification of Shiga toxins 1 & 2 using matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time-of-flight mass spectrometry // *Rapid Commun Mass Spectrom.* – 2016. – V.30(6). – P.671-680. <https://doi.org/10.1002/rcm.7507>
 16. Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Возможности, проблемы и перспективы масс-спектрометрических технологий в медицинской микробиологии (обзор литературы) // *Клин лаб диагностика.* – 2016. – Т. 61, №4. – С.249-256. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-4-249-256>
 17. Kuhns M., Zautner A.E., Rabsch W., Zimmermann O., Weig M., Bader O., Groß U. Rapid discrimination of *Salmonella enterica* serovar Typhi from other serovars by MALDI-TOF mass spectrometry // *PLoS One.* – 2012. – V.7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040004>
 18. Allegrucci M., Hu F.Z., Shen K., Hayes J., Ehrlich G.D., Post J.C., Sauer K. Phenotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* biofilm development // *J Bacteriol.* – 2006. – V.188(7). – P.2325-2335. <https://doi.org/10.1128/jb.188.7.2325-2335.2006>
 19. Shin J.H., Lee H.W., Kim S.M., Kim J. Proteomic analysis of *Acinetobacter baumannii* in biofilm and planktonic growth mode // *J Microbiol.* – 2010. – V.47(6). – P.728-735. <http://doi.org/10.1007/s12275-009-0158-y>
 20. Park A.J., Murphy K., Krieger J.R., Brewer D., Taylor P., Habash M., Khursigara C.M. A temporal examination of the planktonic and biofilm proteome of whole cell *Pseudomonas aeruginosa* PA O1 using quantitative mass spectrometry // *Mol Cell Proteomics.* – 2014. – V.13(4). – P.1095-105. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.033985>
 21. Thomas D.P., Bachmann S.P., Lopez-Ribot J.L. Proteomics for the analysis of the *Candida albicans* biofilm lifestyle // *Proteomics.* 2006. Vol. 6(21). PP. 5795-5804. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600332>
 22. Титова С.В., Веркина Л.М. Моделирование биопленок холерного вибриона на твердых поверхностях (стекло и пластик) и визуализация их в световом и люминисцентном микроскопах // *Клиническая и лабораторная диагностика.* – 2016. – Т.61, №4. – С.238-241. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-2-238-241>
 23. Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс-идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой MALDI-TOF-масс-спектрометрии // *Анестезиология и реаниматология.* – 2015. – Т.60, №5. – С.71-75. eLIBRARY ID: 24379920
 24. Ferreira L., Sanchez-Juanes F., Gonzalez-Avila M., Cembrero-Fucinos D., et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry // *J Clin Microbiol.* – 2010. – V.48(6). – P.2110-2115. <https://doi.org/10.1128/jcm.02215-09>
 - Ionization Mass Spectrometry. *Anal Chem.* 2010;82(7):2910-2924. <https://doi.org/10.1021/ac902909r>
 14. Gagnaire J., Dauwalder O., Boisset S., Khau D., Freydière A.-M., et al. Detection of Delta-Toxin Production by Whole-Cell MALDI-TOF Mass Spectrometry. *PLoS ONE.* 2012;7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040660>
 15. Fagerquist K.C., Zaragoza J.W., Bacteriophage cell lysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* for top-down proteomic identification of Shiga toxins 1 & 2 using matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time-of-flight mass spectrometry // *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2016;30(6):671-680. <https://doi.org/10.1002/rcm.7507>
 16. Bocharova Yu.A., Chebotar I.V., Mayanskii N.A. The possibilities, problems and perspectives of mass-spectrometry in medical microbiology: publications review. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2016;61(4):249-256. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-4-249-256>
 17. Kuhns M., Zautner A.E., Rabsch W., Zimmermann O., Weig M., Bader O., Groß U. Rapid discrimination of *Salmonella enterica* serovar Typhi from other serovars by MALDI-TOF mass spectrometry. *PLoS One.* 2012;7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040004>
 18. Allegrucci M., Hu FZ, Shen K, Hayes J, Ehrlich GD, Post JC, Sauer K. Phenotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* biofilm development. *J Bacteriol.* 2006;188(7):2325-2335. <https://doi.org/10.1128/jb.188.7.2325-2335.2006>
 19. Shin J.H, Lee H.W, Kim S.M, Kim J. Proteomic analysis of *Acinetobacter baumannii* in biofilm and planktonic growth mode. *J. Microbiol.* 2010;47(6):728-735. <http://doi.org/10.1007/s12275-009-0158-y>
 20. Park AJ, Murphy K, Krieger JR, Brewer D, Taylor P, Habash M, Khursigara CM. A temporal examination of the planktonic and biofilm proteome of whole cell *Pseudomonas aeruginosa* PA O1 using quantitative mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(4):1095-105. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.033985>
 21. Thomas D.P, Bachmann S., Lopez-Ribot J.L. Proteomics for the analysis of the *Candida albicans* biofilm lifestyle. *Proteomics.* 2006;6(21):5795-5804. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600332>
 22. Titova S.V., Verkina L.M. The modeling of biofilms of comma bacillus on solid surfaces (glass and plastic) and their visualization in light and luminescent microscopes. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 2016;61(4):238-241. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-2-238-241>
 23. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Express identification of positive blood cultures using direct MALDI-TOF mass spectrometry. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015;60(5):71-75. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24379920
 24. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Gonzalez-Avila M, Cembrero-Fucinos D, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2110-2115. <https://doi.org/10.1128/jcm.02215-09>

Информация об авторах

Полеева Марина Владимировна, научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8086-376X. E-mail: marina-akulova@mail.ru.

Information about the authors

Marina V. Poleeva, researcher of Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8086-376X. E-mail: marina-akulova@mail.ru.

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., врио зав. Лабораторией, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4059-2878. E-mail: chemisova@inbox.ru.

Меньшикова Елена Аркадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4336-0439. E-mail: super.monika2007@yandex.ru.

Сагакянц Маргарита Мардиросовна, научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8235-3288. E-mail: margsagak@rambler.ru.

Курбатова Екатерина Михайловна, научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5268-0499. E-mail: kat2080@yandex.ru.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Bio), the acting head laboratory Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4059-2878. E-mail: chemisova@inbox.ru.

Elena A. Menshikova, Cand. Sci. (Bio), senior researcher of Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5814-2947. E-mail: super.monika2007@yandex.ru.

Margaret M. Sagakyants, researcher of Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8235-3288. E-mail: margsagak@rambler.ru.

Ekaterina M. Kurbatova, researcher of Research Institute for Plaque Control, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5268-0499. E-mail: kat2080@yandex.ru.

Вклад авторов

М.В. Полеева — получение и анализ данных, написание текста рукописи.

О.С. Чемисова — анализ данных, написание текста рукописи.

Е.А. Меньшикова, М.М. Сагакянц, Е.М. Курбатова — получение данных.

Authors contribution

M.V. Poleeva – obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

O.S. Chemisova – analysis of the data, writing the text of the manuscript;

E.A. Menshikova, M.M. Sagakyants, E.M. Kurbatova – obtaining of the data.

Получено / Received: 30.03.2020

Принято к печати / Accepted: 07.04.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-009.72-071:616.153.96

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110

Анализ взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и фракталкина/CX3CL1 у пациентов с острым коронарным синдромом

Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: изучить и проанализировать наличие взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВ) и уровнем фракталкина (ФН/CX3CL1) и высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы:** среди обследуемых лиц с ОКС 63 пациента имели острый инфаркт миокарда (ИМ); 41 пациент — нестабильную стенокардию (НС), представленную у 15 человек впервые возникшей стенокардией и у 26 человек — прогрессирующей стенокардией. Группу контроля составили 20 соматически здоровых лиц. С помощью ионофоретического пробника был проведен фармакологический тест с 5 % ацетилхолином (АцХ). Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ определялся методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у всех обследуемых пациентов с ОКС были выявлены статистически значимые, по сравнению с группой контроля, изменения в показателях ЭЗВ, а также увеличение уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Самые выраженные изменения в значении показателей ЭЗВ и уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ среди обследуемых лиц были выявлены у пациентов с острым ИМ. Между изучаемыми показателями было выявлено наличие корреляционных связей. Сила выявленных взаимосвязей была больше среди пациентов с острым ИМ, по сравнению с пациентами с НС. При этом сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была большей силы между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ. **Заключение:** у пациентов с ОКС было выявлено нарушение ЭЗВ, ассоциированное с выраженностью системного воспаления. В группе пациентов с острым ИМ выраженность нарушений ЭЗВ была большей относительно пациентов с НС, что, по-видимому, было обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов с нарушением ЭЗВ, и подтверждено результатами корреляционного анализа. Наличие положительной взаимосвязи было выявлено между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, фракталкин/CX3CL1, высокочувствительный С-реактивный белок, эндотелий-зависимая вазодилатация

Для цитирования: Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В. Анализ взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и фракталкина/CX3CL1 у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):102-110. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110.

Контактное лицо: Полунина Екатерина Андреевна, gilti2@yandex.ru.

Analysis of the links between endothelium-dependent vasodilation indicators and the levels of high-sensitivity C-reactive protein and fractalkine/CX3CL1 in patients with acute coronary syndrome

E.A. Polunina, K.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Objective: to study and analyze the links between endothelium-dependent vasodilation (EDV) indicators and the levels of fractalkine (FN/CX3CL1) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods:** among the examined individuals with ACS, 63 patients had acute myocardial infarction (MI); 41 patients had unstable angina (UA), represented by first – time angina in 15 people and 26 people had progressive angina. Control group included 20 healthy control individuals. Pharmacological test with 5% acetylcholine (ACh) was used to assess the functional state of the vascular endothelium. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of FN/CX3CL1

and hs-CRP. **Results:** all the examined patients with ACS showed statistically significant changes in EDV indicators compared to the control group, as well as an increase in the level of FN/CX3CL1 and hs-CRP. The most pronounced changes of the values of EDV indicators and the levels of FN/CX3CL1 and hs-CRP, from the examined patients, were detected among patients with acute MI. The presence of correlations between the studied indicators was revealed. The strength of the identified links was greater among patients with acute MI, compared to patients with UA. The strength of the links found in patients with both UA and acute MI was greater between EDV indicators and FN/CX3CL1 levels, than between EDV indicators and hs-CRP levels. **Conclusions:** all the examined patients with ACS had the EDV disorders associated with the severity of systemic inflammation. In the group of patients with acute MI, the severity of EDV disorders was greater than in patients with UA, which was apparently due to the influence of the resorption-necrotic syndrome, which potentiates increased systemic inflammation and damage to the endothelium of microvessels with EDV disorders, which was confirmed by the results of correlation analysis. A positive link was found between the levels of FN/CX3CL1 hs-CRP.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable angina, fractalkine/CX3CL1, high-sensitivity C-reactive protein, endothelium-dependent vasodilation

For citation: Polunina E.A., Kuzmichev K.Yu., Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V. Analysis of the links between endothelium-dependent vasodilation indicators and the levels of high-sensitivity C-reactive protein and fractalkine/CX3CL1 in patients with acute coronary syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):102-110. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110.

Corresponding author: Ekaterina A. Polunina, gilty2@yandex.ru.

Введение

По данным эпидемиологических исследований, ОКС является проблемой, затрагивающей ежегодно миллионы людей во всем мире. И несмотря на значительные улучшения в мерах управления факторами риска, профилактики и диагностики данного заболевания, ОКС продолжает занимать лидирующие позиции по показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,3].

Среди исследуемых факторов риска ОКС одно из ведущих мест, по данным анализа современной литературы, принадлежит развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Доказано, что наличие ЭД предрасполагает к васкулярному повреждению, воспалению, сужению сосудов, тромбозу и разрыву атеросклеротической бляшки. При этом причины и механизмы развития ЭД до сих пор изучаются [4,5,6].

В настоящее время предложено большое количество методов для диагностики развития ЭД и оценки ее выраженности. Каждый из предложенных методов имеет ряд достоинств и недостатков. Также к настоящему времени предложен обширный список биологически активных соединений, которые являются маркерами ЭД. Роль некоторых маркеров и прогностическое значение изменения их уровней в патогенезе развития и прогрессирования ЭД, таких как эндотелин-1 и NO, является доказанной [7,8,9]. Знания о роли других находятся в стадии накопления. Одним из таких маркеров является фракталкин (ФН), также известный как CX3CL1 [10].

ФН/CX3CL1 — это цитокин из семейства хемокинов, который участвует в патофизиологии различных воспалительных заболеваний, играет роль в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Одним из мест экспрессии ФН/CX3CL1 служат эндотелиальные клетки. Он способен индуцировать сосудистую дисфункцию путем снижения биодоступности NO [11,12]. Данные о клини-

ко-прогностической и диагностической значимости ФН/CX3CL1 у пациентов с ОКС в настоящее время немногочисленны, но свидетельствуют о перспективности их дальнейшего изучения [13,14,15].

В настоящее время доказано, что ЭД и воспаление, одни из ведущих звеньев патогенеза ОКС, являются потенцирующими друг друга факторами [16]. Стоит отметить, что механизмы данного потенцирования до сих пор изучаются. Наиболее изученным и прогностически важным маркером воспаления является С-РБ. Доказано, что повышение его уровня в течение 16 недель после ОКС связано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти. Также установлено повышение уровня С-РБ при эндогенном сосудистом воспалении низкого уровня активности, сопровождающем процесс развития атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях [17,18,9].

Цель исследования — изучить и проанализировать наличие взаимосвязей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В рамках проводимого исследования было обследовано 124 человека, из которых 104 пациента с диагнозом направления ОКС были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань) и 20 соматически здоровых лиц в качестве группы контроля. Период исследования — 2017 – 2019 гг. Среди обследуемых лиц с ОКС 63 пациента имели острый инфаркт миокарда (ИМ); 41 пациент — нестабильную стенокардию (НС), представленную у 15 человек впервые возникшей стенокардией, у 26 человек — прогрессирующей стенокардией.

Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица / Table 1.

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов
 Gender anamnestic and clinical characteristics of examined patients

Показатели / Indicators	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41	Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63	Критический уровень статистической значимости различий / Critical level of statistical significance
	1	2	
Возраст, лет / Age, years	50,0 [46,0;59,0]	51,0 [48,0;59,0]	$p_{1-2}=0,157$
Пол, n / Gender, n ж / f м / m	6 (15%) 35 (85%)	17 (27%) 46 (73%)	χ^2 с п. Йетса / χ^2 with Yates correction=0,92; df=1; $p_{1-2}=0,337$ $\chi^2=0,27$; df=1; $p_{1-2}=0,604$
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет / Duration of ischemic heart disease in anamnesis, years	4,9 [4,1;5,5]	7,8 [7,3;8,4]	$p_{1-2}<0,001$
Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n / Functional class (FC) of chronic heart failure (according NYHA), n I ФК / I FC II ФК / II FC	10 (24%) 31 (76%)	19 (30%) 44 (70%)	$\chi^2=0,23$; df =1; $p_{1-2}=0,629$ $\chi^2=0,07$; df=1; $p_{1-2}=0,797$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n / Arterial hypertension in anamnesis, n	20 (49%)	34 (54%)	$\chi^2=0,09$; df=1; $p_{1-2}=0,770$
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n / Atrial fibrillation, paroxysmal forme, n	14 (34%)	7 (11%)	χ^2 с п. Йетса / χ^2 with Yates correction =4,22; df=1; $p_{1-2}=0,040$
Желудочковая экстрасистолия, n / Ventricular arrhythmia, n	13 (32%)	14 (22%)	$\chi^2=0,67$; df=1; $p_{1-2}=0,412$

Примечание: критический уровень статистической значимости различий $p=0,05$.

Note: critical level of statistical significance $p=0,05$.

Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были возраст старше 60 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III-IV ФК, психические заболевания, наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществлялись на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами МКБ-10.

Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «RayBio® Human Fractalkine» (фирма «RayBiotech, Inc.», США) и «hs - CRPELISA» («Biomerica, США»).

Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат «ЛАКК-02»). С помощью ионофоретического пробника блока «ЛАКК-ТЕСТ» был проведен фармакологический тест с 5 % АцХ, который обладает способностью стимулировать локальное высвобождение NO (вызывает ЭЗВ) эндотелием микрососудов. Были изучены и проанализированы следующие показатели доплерограммы:

- время развития максимальной вазодилатации ($T_{\max}$ вазодилатации), секунды (с);
- время восстановления кровотока ($T_{\text{вос. кровотока}}$), с.

Обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA версия 12.0. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану (Me), и процентиля [5 и 95 перцентиль]. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$. При проведении межгрупповых сравнений использовался критерий Краскела-Уоллиса. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r), критический уровень статистической значимости для r составил $p = 0,05$.

Результаты

По результатам анализа фармакологического теста было выявлено, что среди обследуемых пациентов $T_{\max}$ вазодилатации было статистически значимо выше, а $T_{\text{вос.}}$ кровотока статистически значимо ниже у всех обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля (табл. 2).

У пациентов с прогрессирующей стенокардией $T_{\max}$ вазодилатации было значимо выше, а $T_{\text{вос.}}$ кровотока значимо ниже по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ $T_{\max}$ вазодилатации было значимо выше, а значение $T_{\text{вос.}}$ кровотока значимо ниже как по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией, так и по сравнению с пациентами с прогрессирующей стенокардией.

Далее был проанализирован уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ у обследуемых лиц. Как

видно из табл. 3, уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше у всех обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля.

У пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие положительной взаимосвязи разной силы между $T_{\max}$ вазодилатации и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ: очень слабой силы у пациентов с впервые возникшей стенокардией; слабой силы у пациентов с прогрессирующей стенокардией; средней силы у пациентов с острым ИМ (рис. 1).

У пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие положительной взаимосвязи разной силы между $T_{\max}$ вазодилатации и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ: очень слабой силы у пациентов с впервые возникшей стенокардией; слабой силы у пациентов с прогрессирующей стенокардией; средней силы у пациентов с острым ИМ (рис. 1).

Таблица / Table 2

Значение изучаемых показателей фармакологического теста у обследуемых лиц
Value of the studied pharmacological test indicators in examined individuals

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group, n=20	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41		Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63
		Впервые возникшая стенокардия / First-time angina, n=15	Прогрессирующая стенокардия / Progressive angina, n=26	
$T_{\max}$ вазодилатации, с / $T_{\max}$ vasodilation, sec	141,25 [92,65; 170,55]	180,13 [155,33; 211,15] $p_1=0,006$	213,57 [163,15; 241,20] $p_1=0,001$ $p_2=0,003$	245,35 [189,15; 284,44] $p_1=0,001$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$
$T_{\text{вос.}}$ кровотока, с / Trec. blood flow, sec	168,70 [134,21; 197,95]	120,91 [95,55; 157,1] $p_1=0,005$	83,13 [61,21; 121,33] $p_1=0,001$ $p_2=0,002$	62,8 [37,55; 93,35] $p_1=0,001$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$

Примечание: p_1 — с группой контроля; p_2 — с группой пациентов с впервые возникшей стенокардией; p_3 — с группой пациентов с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2=13,18$; $df=3$; $p=0,021$ для показателя $T_{\max}$ вазодилатации и $\chi^2=18,15$; $df=3$; $p=0,005$ для показателя $T_{\text{вос.}}$ кровотока.

Note: p_1 — with control group; p_2 — with group of patients with first-time angina; p_3 — with group of patients with progressive angina. Kruskal-Wallis value $\chi^2=13,18$; $df=3$; $p=0,021$ for $T_{\max}$ vasodilation indicator and $\chi^2=18,15$; $df=3$; $p=0,005$ for Trec. blood flow indicator.

Таблица / Table 3

Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ у обследуемых лиц
Level of fractalkine and high-sensitivity C-RP in examined individuals

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group, n=20	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41		Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63
		Впервые возникшая стенокардия / First-time angina, n=15	Прогрессирующая сте- нокардия / Progressive angina, n=26	
ФН/CX3CL1, пг/мл / FN/CX3CL1, pg/ml	335,7 [284,4; 445,2]	582,6 [392; 678,2] $p_1 < 0,001$	670,5 [412,5; 790,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	850,4 [417,5; 1005,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Высокочувствительный С-РБ, мг/л / High-sensitivity C-RP, mg/l	1,3 [0,6; 1,8]	15,3 [7; 23] $p_1 < 0,001$	21 [10; 32] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,036$	25,5 [12; 37] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с впервые возникшей стенокардией; p_3 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2=45,23$; $df=3$; $p < 0,0001$ для ФН/CX3CL1 и $\chi^2=73,87$; $df=3$; $p < 0,0001$ для высокочувствительного С-РБ.

Note: p_1 — level of statistical significance with control group; p_2 — level of statistical significance with group of patients with first-time angina; p_3 — level of statistical significance with group of patients with progressive angina. Kruskal-Wallis value $\chi^2=45,23$; $df=3$; $p < 0,0001$ for FN/CX3CL1 and $\chi^2=73,87$; $df=3$; $p < 0,0001$ for high-sensitivity C-RP.

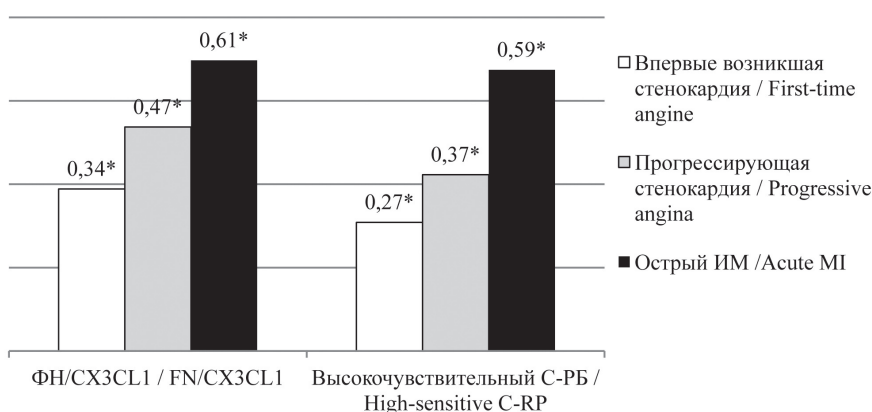


Рисунок 1. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между T max вазодилатации и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: * — статистически значимо.

Figure 1. The Spearman correlation coefficient (r) value between the vasodilation T max and the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: * — statistically significant.

Между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ было выявлено наличие отрицательной взаимосвязи разной силы (рис. 2).

Между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 прослеживались взаимосвязи разной силы: у пациентов с впервые возникшей стенокардией — слабой силы; у пациентов с прогрессирующей стенокардией — средней силы; у пациентов с острым ИМ — высокой силы. Между

Твос. кровотока и уровнем высокочувствительного С-РБ сила взаимосвязей составила: у пациентов с впервые возникшей стенокардией — очень слабой силы; у пациентов с прогрессирующей стенокардией — статистически незначимая взаимосвязь слабой силы; у пациентов с острым ИМ — средней силы.

Также было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувстви-

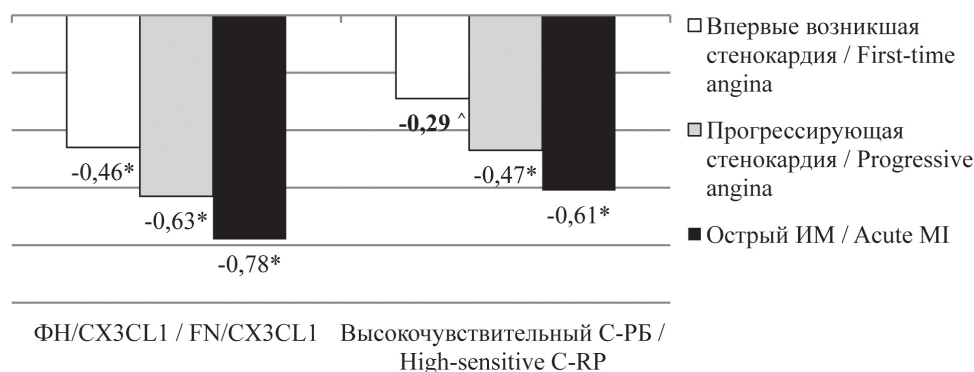


Рисунок 2. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: * — статистически значимо, ^ — статистически незначимо.

Figure 2. The Spearman correlation coefficient (r) value between the T rec. blood flow and the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: * — statistically significant, ^ — statistically non significant.

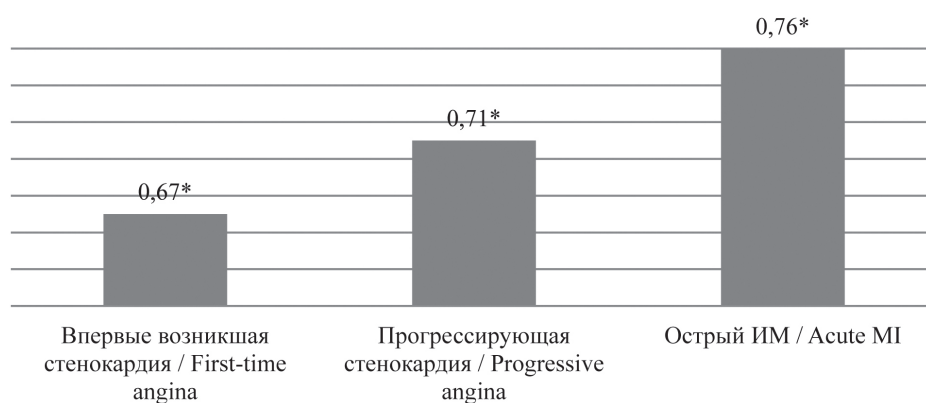


Рисунок 3. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: * — статистически значимо.

Figure 3. The Spearman correlation coefficient (r) value between the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: * — statistically significant.

тельного С-РБ: у пациентов с впервые возникшей стенокардией средней силы и у пациентов с прогрессирующей стенокардией и острым ИМ высокой силы.

Обсуждение

У обследуемых пациентов с ОКС были выявлены значимые, по сравнению с группой контроля, изменения в показателях ЭЗВ, а именно увеличение T_{max} вазодилатации и снижение Твос. кровотока. Данные изменения могут являться отражением нарушения продукции и депонирования вазодилататоров, а также свидетельствовать об изменении чувствительности эндотелиальных рецепторов у обследуемых пациентов. Также, у обследуемых пациентов с ОКС было выявлено значимое увеличение уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ по сравнению с группой контроля. Повышение уровня высокочувствительного С-РБ происходит в ответ на воспаление, а повышение уровня ФН/CX3CL1, учитывая данные литературы, может свидетельствовать о развитии и выраженности системного воспаления и ЭД.

По результатам исследования было установлено наличие взаимосвязей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Факт наличия взаимосвязей свидетельствует о том, что выявленное нарушение ЭЗВ ассоциировано с выраженностью системного воспаления. Стоит отметить, что сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была большей силы между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ. Возможно, это связано с ранее изученным другими авторами рядом патологических воздействий, оказываемых ФН/CX3CL1 на сосудистый эндотелий, таких как цитотоксическое действие, антиапоптотическое и пролиферативное действие, снижения биодоступности NO и др. [20]. То есть изменение уровня ФН/CX3CL1 и функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ОКС находятся в большей взаимосвязи, чем с изменением уровня высокочувствительного С-РБ. При этом стоит отметить, что, по данным современных исследований, высокочув-

ствительный С-РБ может являться косвенным маркером ЭД, так как изменение его уровня снижает скорость процесса фибринолиза, способствует синтезу ингибитора активатора плазминогена [21], а также стимулирует высвобождение моноцитарного тканевого фактора, который снижает концентрацию NO и простациклина, увеличивая таким путем адгезию тромбоцитов [22]. В своем исследовании Schneeweis С. с соавторами выявили, что повышение уровня С-РБ способно снижать уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы через ингибирование сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы, что, по мнению авторов, подтверждает возможность влияния уровня С-РБ на функцию эндотелия [23].

При этом самые выраженные изменения в значении показателей ЭЗВ, самые высокие значения уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, а также большая сила взаимосвязей между изучаемыми показателями среди обследуемых лиц были выявлены среди пациентов с острым ИМ по сравнению с пациентами с НС. Данный факт может быть обусловлен влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов с нарушением ЭЗВ.

В результате проведенного исследования также было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, что косвенно свидетельствует о влиянии одного из них на изменение уровня другого, либо о наличии общей причины для увеличения уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ у пациентов с ОКС.

Выводы:

1. У всех обследованных пациентов с ОКС имеет место нарушение ЭЗВ, ассоциированное по результатам корреляционного анализа с выраженностью системного воспаления.
2. В группе пациентов с острым ИМ выраженность нарушений ЭЗВ, значение уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, а также сила корреляционных связей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ была больше, чем у пациентов с НС.
3. Сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была больше между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/СХЗСЛ1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ.
4. Между уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ в изучаемых группах пациентов с ОКС было выявлено наличие положительных взаимосвязей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. // *Кардиология*. - 2013. - №. 12. - С. 4-13. eLIBRARY ID:21104047
2. Iragavarapu T., Radhakrishna T., JagadishBabu K., Sanghamitra R. Acute coronary syndrome in young - a tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. // *Journal of the practice of cardiovascular sciences*. - 2019. - Vol. 5 (1). - P. 18-25. http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_74_18
3. Martínez Linares JM., GuisadoBarrilao R., OcañaPeinado FM., Salgado Parreño FJ. Association of cardiovascular emerging risk factors with acute coronary syndrome and stroke: A case-control study. // *Nurs Health Sci*. - 2016. - Vol. 18 (4). - P. 488-495. <https://doi.org/10.1111/nhs.12299>
4. Barthelmes J., Nägele MP, Ludovici V., Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. // *EPMA J*. - 2017. - Vol. 8 (2). - P. 99-109. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0099-1>
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. // *Coron Artery Dis*. - 2014. - Vol. 25 (8). - P. 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000178>
6. Kandhai-Ragunath JJ., Doggen CJ., Jørstad HT., Doggen C.J.M., Jørstad Harald., Doelman C., et al. Endothelial dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction and long-term outcome: a study with reactive hyperemia peripheral artery tonometry. // *Rev EspCardiol (Engl Ed)*. - 2016. - Vol. 69 (7). - P. 664-671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

REFERENCES

1. Érlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsianskii N.A., Buziashvili Yu.I. First Moscow «snapshot» register of acute coronary syndromes: characteristics of patients, management and outcomes during hospitalization. *Kardiologiya*. 2013;12:4-13. (In Russ.). eLIBRARY ID:21104047
2. Iragavarapu T, Radhakrishna T, JagadishBabu K, Sanghamitra R. Acute coronary syndrome in young - a tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. *Journal of the practice of cardiovascular sciences*. 2019;5(1):18-25. http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_74_18
3. Martínez Linares JM., GuisadoBarrilao R., OcañaPeinado FM., Salgado Parreño FJ. Association of cardiovascular emerging risk factors with acute coronary syndrome and stroke: A case-control study. *Nurs Health Sci*. 2016;18(4):488-495. <https://doi.org/10.1111/nhs.12299>
4. Barthelmes J, Nägele MP, Ludovici V, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J*.2017;8(2):99-109. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0099-1>
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000178>
6. Kandhai-Ragunath JJ, Doggen CJ, Jørstad HT, Doggen CJM, Jørstad HT, et al. Endothelial dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction and long-term outcome: a study with reactive hyperemia peripheral artery tonometry. *Rev EspCardiol (Engl Ed)*.2016;69(7):664-671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

7. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. - 2011. - № 3. - С. 29-31. eLIBRARY ID:16402161
8. Левашова О.А., Золкормяев И.Г. Оценка уровня эндотелина-1, С-реактивного белка и интенсивности десквамации эндотелия у больных ишемическим инсультом в остром периоде. // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. - 2019. - № 4. - С. 70-74. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16394>
9. Anthony R.C., Lauren V.H., Sruti S.S., Brian S.Z. Nitric oxide and endothelial dysfunction. // *Critical Care Clinics*. - 2020. - Vol. 36 (2). - P. 307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
10. Schäfer A., Schulz C., Fraccarollo D., Tas P., Leutke M., et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2007. - Vol. 27 (1). - P. 55-62. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251535.30191.60>
11. Umehara H., Bloom ET., Okazaki T., Nagano Y., Yoshie O., Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2004. - Vol. 24 (1). - P. 34-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F>
12. Rius C., Company C., Piqueras L., Cerdá-Nicolás JM., González C., et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. // *Thorax*. - 2013. - Vol. 68 (2). - P. 177-186. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202212>
13. Yao K., Zhang S., Lu H., Hong X., Qian J., et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. // *Coron Artery Dis*. - 2015. - Vol. 26 (6). - P. 516-520. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000273>
14. Xu B., Qian Y., Zhao Y., Fang Z., Tang K., et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *Cytokine*. - 2019. - Vol. 113. - P. 365-370. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.006>
15. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., El-Etriby A.K., Wasfey E.F. Plasma granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome: comparisons with IL-18 and fractalkine. // *Mediators Inflamm*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/343268>
16. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. // *Российский кардиологический журнал*. - 2018. - № 4 (156). - С. 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
17. Kusche-Vihrog K., Urbanova K., Blanqué A., Marianne W., Schillers H., et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. // *Hypertension*. - 2011. - Vol. 57 (2). - P. 231-237. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444>
18. Mani P., Puri R., Schwartz G.G., Nissen S.E., Shao M., Kastelein J.P., et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome. // *JAMA Cardiol*. - 2019. - Vol. 4 (4). - P. 314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
19. Wang W., Ren D., Wang CS., Li T., Yao HC., Ma SJ. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. // *Biomark Med*. - 2019. - Vol. 13 (10). - P. 811-820. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0346>
20. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. // *Acta Pharmacol Sin*. - 2013;34(10):1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardio-
7. Voronina L.P. Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium. // *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2011;3:29-31. (In Russ.). eLIBRARY ID:16402161
8. Levashova O.A., Zolkornyaev I.G. Assessment of the level of endothelin-1, C-reactive protein and intensity endothelium desquamation in patients with ischemic stroke in the sharp period. // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. 2019;4:70-74. (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16394>
9. Anthony RC, Lauren VH, Sruti SS, Brian SZ. Nitric oxide and endothelial dysfunction. // *Critical Care Clinics*. 2020;36(2):307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
10. Schäfer A, Schulz C, Fraccarollo D, Tas P, Leutke M, et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):55-62. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251535.30191.60>
11. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(1):34-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F>
12. Rius C, Company C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás JM, González C, et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. // *Thorax*. 2013;68(2):177-186. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202212>
13. Yao K, Zhang S, Lu H, Hong X, Qian J, et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. // *Coron Artery Dis*. 2015;26(6):516-520. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000273>
14. Xu B, Qian Y, Zhao Y, Fang Z, Tang K, et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *Cytokine*. 2019;113:365-370. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.006>
15. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, El-Etriby AK, Wasfey EF. Plasma granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome: comparisons with IL-18 and fractalkine. // *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/343268>
16. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;4(156):32-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
17. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, Marianne W, Schillers H, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. // *Hypertension*. 2011;57(2):231-237. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444>
18. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome. // *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
19. Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC, Ma SJ. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. // *Biomark Med*. 2019;13(10):811-820. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0346>
20. Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. // *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(10):1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardio-

- macol Sin.* - 2013. - Vol. 34 (10). - P. 1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira B.C., Lopes A.L., Macedo R.C.O., Correa C.S., Ramis T.R., et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. // *J. Vasc. Bras.* - 2014. - Vol. 132. - P. 108-115. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>
22. Storch A.S., De Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. // *Int. J. Cardiovasc. Sci.* - 2017. - Vol. 30 (3). - P. 262-273. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.201170034>
23. Schneeweis C., Gräfe M., Bungenstock A., Spencer-Hänsch C., Fleck E., Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. // *J. Atheroscler Thromb.* - 2010. - Vol. 17 (2). - P. 203-212. <https://doi.org/10.5551/jat.3004>
- vascular risk. *J. Vasc. Bras.* 2014;132:108-115. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>
22. Storch AS, De Mattos JD, Alves R, Galdino I dos S, Rocha HNM. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017;30(3):262-273. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.201170034>
23. Schneeweis C, Gräfe M, Bungenstock A, Spencer-Hänsch C, Fleck E, Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. *J. Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):203-212. <https://doi.org/10.5551/jat.3004>

Информация об авторах

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: giliti2@yandex.ru.

Кузьмичев Кирилл Юрьевич, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-4540-619X. e-mail: kirill@who.net.

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-2395-745X. e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-0635-3494. e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Вклад авторов

Е.А. Полунина — разработка концепции исследования.

К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина — получение и анализ данных.

О.С. Полунина — написание текста рукописи.

И.В. Севостьянова — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: giliti2@yandex.ru.

Kirill Yu. Kuzmichev, Medical research student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-4540-619X. e-mail: kirill@who.net.

Ludmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-2395-745X. e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

Irina V. Sevostyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-0635-3494. e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Authors contribution

E.A. Polunina — research design development.

K.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina — obtaining and analysis of the data.

O.S. Polunina — writing the text of the manuscript.

I.V. Sevostyanova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 02.05.2020

Принято к печати / Accepted: 07.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 618.7

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-111-116

Эффективность органосберегающих операций, проведенных по поводу раннего послеродового маточного кровотечения и их влияние на качество жизни женщин

Г.Р. Хайруллина¹, Е.Б. Дружкова¹, Л.С. Фаткуллина², Ф.И. Фаткуллин³, Ю.В. Будяк³¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия²Республиканская клиническая больница, Казань, Россия³Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия

Цель: изучить отдаленные последствия массивной кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде на репродуктивную функцию и психологический статус женщин. **Материалы и методы:** в исследование вошли 49 женщин, которым с целью остановки послеродового маточного кровотечения и сохранения органа были наложены компрессионные гемостатические швы на матку. Критериями исключения были коагулопатические акушерские кровотечения и объем кровопотери, превышающих к началу операции 30 % ОЦК. Проведены тестирования женщин с помощью шкал постнатальной депрессии и оценка качества жизни с помощью шкалы SF-36 после ретроспективного анализа медицинской документации пациенток, вошедших в исследование. **Результаты:** эффективность метода компрессионных швов составила 98 %, в 1 случае применение компрессионных швов оказалось неэффективным, что потребовало проведения экстирпации матки. У 14 женщин из 48 (29,1 %) казначестически были выявлены нарушения менструального цикла. У 28 (61,5 %) женщин была подтверждена постнатальная депрессия. У 30 из 36 (87 %) женщин было выявлено снижение качества жизни. У 8 (16,7 %) женщин в течение двух лет после наложения швов наступила повторная спонтанная беременность. **Выводы:** компрессионные швы остаются эффективным методом остановки послеродового маточного кровотечения, позволяющим женщинам сохранить фертильность. Однако ряд факторов, включая большой объем кровопотери, могут значительно снизить качество жизни женщин.

Ключевые слова: послеродовое маточное кровотечение, компрессионные швы, качество жизни.

Для цитирования: Хайруллина Г.Р., Дружкова Е.Б., Фаткуллина Л.С., Фаткуллин Ф.И., Будяк Ю.В. Эффективность органосберегающих операций, проведенных по поводу раннего послеродового маточного кровотечения и их влияние на качество жизни женщин. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):111-116. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-111-116.

Контактное лицо: Дружкова Евгения Борисовна, evgenya.druzhkova@yandex.ru.

Efficiency of organ-saving operations conducted about early postpartum uterine bleeding and their influence on the quality of women's lives

G.R. Khayrullina¹, E.B. Druzhkova¹, L.S. Fatkullina², F.I. Fatkullin³, Y.V. Budyak³¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia³City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia

Objective: to study the long-term effects of massive blood loss in parturition and the early postpartum period on the reproductive function and psychological status of women. **Materials and methods:** the study included 49 women who were imposed compressive hemostatic sutures in the uterus due to the development of early postpartum hemorrhage. It was carried out a retrospective analysis of medical records, prospective survey — 46 women, tested scales postpartum depression — 46 women and assessment of quality of life using the SF-36 scales — 36 women. **Results:** the efficiency of the compression joints method was 98 % (100 % exclusion criteria were coagulopathic obstetric bleeding), in 1 case the application of compression joints was ineffective, which required uterus extirpation. In 14 women out of 48 (29.1 %), menstrual irregularities were revealed. In 28 (61.5 %) women, postnatal depression was confirmed. In 30 out of 36 (87 %) women were found to decrease in quality of life. In 8 (16.7 %) women, a recurrent spontaneous pregnancy occurred within 2 years after suturing. **Conclusion** Compression sutures remain an effective method for stopping postpartum uterine bleeding, allowing women to maintain fertility. However, some factors, including high blood loss, can significantly reduce the quality of women's lives.

Key words: postpartum uterine bleeding, compression sutures, quality of life.

For citation: Khayrullina G.R., Druzhkova E.B., Fatkulina L.S., Fatkullin F.I., Budyak Y.V. Efficiency of organ-saving operations conducted about early post-partum uterine bleeding and their influence on the quality of women's lives. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):111-116. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-111-116.

Corresponding author: Evgenya B.Druzhkova, evgenya.druzhkova@yandex.ru.

Введение

На сегодняшний день акушерские кровотечения входят в тройку основных причин материнской смертности в мире [1–4]. По данным литературы, лишь две трети родов через естественные родовые пути сопровождаются допустимой кровопотерей, у 30 – 35 % пациенток роды сопровождаются повышенной кровопотерей от 500 до 1000 мл, а в 3,0 – 8,0 % случаев объем кровопотери превышает 30 % ОЦК и становится жизнеугрожающим [5,6]. Согласно действующим клиническим рекомендациям лечения акушерских кровотечений^{1,2,3}, отсутствие эффекта от консервативной терапии является показанием к переходу к хирургическим методам гемостаза. Экстирпация матки остаётся последним этапом остановки массивных акушерских кровотечений, однако она увеличивает время оперативного вмешательства, что приводит к дополнительной кровопотере, которая может отразиться на качестве жизни с точки зрения будущей фертильности [7, 8]. Впервые предложенный в 1997 г. Christopher B-Lynch метод наложения компрессионного шва на матку в настоящее время получил широкое распространение по всему миру [9]. Данный метод остановки массивных маточных послеродовых кровотечений используется в разных модификациях для реализации органосохраняющей тактики [10, 11]. Широкое применение гемостатических компрессионных швов на матку значительно снизило частоту гистерэктомий, но недостаточно изучено их влияние на дальнейшую репродуктивное и психологическое здоровье пациенток.

Цель исследования — изучить отдаленные последствия массивной кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде на репродуктивную функцию и психологический статус женщин.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №7» г. Казани и кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета.

В исследование вошли 49 женщин, которым за период с 2017 по 2019 гг. были наложены компрессионные швы на матку в различных модификациях с целью остановки гипотонических маточных кровотечений. Критерии

включения — родильницы после естественных родов и после оперативного родоразрешения, у которых ранний послеродовый период осложнился гипотоническим кровотечением, неподдающимся консервативным методам лечения, объем кровопотери к началу операции 20-25 % ОЦК. Послеродовая кровопотеря оценивалась гравиметрическим методом. В исследование не вошли 9 женщин, которым по экстренным показаниям (кровопотеря, превышающая 30% ОЦК, геморрагический шок, коагулопатия) была выполнена экстирпация матки. Исследование было разделено на несколько этапов. На первом этапе проведен анализ амбулаторных карт, историй родов и историй развития новорожденных. На втором этапе исследования проведен проспективный опрос всех пациенток с массивной кровопотерей в родах и послеродовом периоде. Для оценки психологического статуса женщин, у 46 пациенток проведено тестирование с помощью «Скрининг-шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии» [12], а в дальнейшем 36 пациенткам с помощью шкалы SF-36 проведен анализ качества жизни и факторов, влияющих на его изменение [13, 14]. Временной промежуток от момента наложения компрессионных гемостатических швов до проведения второго этапа исследования составлял от 6 до 24 месяцев.

После оценки степени кровопотери и отсутствия эффекта от консервативной терапии, дальнейшая тактика заключалась в переходе к хирургическим методам гемостаза. После предварительной перевязки восходящих ветвей aa.uterinae, с помощью синтетического шовного материала со средним сроком рассасывания (полигликолид-колактидная нить), всем родильницам были наложены гемостатические швы на матку в различных модификациях. Пациенткам, вошедшим в исследование, медицинская помощь оказывалась согласно действовавшим на тот период стандартам и клиническим рекомендациям [7–9]. Всем женщинам, родившим путем операции кесарева сечения, была проведена лапаротомия по Joel-Cohen и кесарево сечение по Гусакову.

Статистическая обработка данных на всех этапах исследования выполнялась с использованием программного обеспечения MS Excel v.2010 и интегрированном пакете Statistica 10, включающем классические методы описательной статистики (вычисление средних величин, их ошибок, доверительных интервалов, относительных показателей) на персональном компьютере. Для анализа соответствия вида распределения признака закону нор-

¹ «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (Письмо Минздрава РФ от 26 марта 2019г. № 15-4/и 2-2535)

² «Кесарево сечение, показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Письмо Минздрава РФ от 6 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3190).

³ «Преждевременные роды» (Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480).

мального распределения использовался критерий Шапиро – Уилкса. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Результаты

Паритет: первородящие — 24, повторнородящие — 25 женщин. Возраст пациенток составил $29,9 \pm 3,4$ лет. Акушерско-гинекологический анамнез: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 28 (57 %) женщин (бесплодие и ЭКО, медицинские аборт, экстракорпоральное оплодотворение). Течение беременности осложнилось у 42 (86 %) женщин (анемия I – II ст., угроза прерывания беременности и преждевременных родов, умеренная преэклампсия). Роды через естественные родовые пути на доношенном сроке произошли у 20 (40,8 %) женщин. Средняя кровопотеря к началу хирургического вмешательства составила 1243 ± 112 мл на фоне проводимой инфузионно-трансфузионной терапии.

Абдоминальное родоразрешение было у 29 (59 %) женщин на сроках $34^{+0} - 41^{+2}$ недель беременности. Основными показаниями к родоразрешению путем операции кесарево сечение были рубец на матке (1 и более) — 9 случаев (18,5%); первичная слабость и дискоординация родовой деятельности — 9 (18,5 %); прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода — 6 (12,2 %); беременность с помощью ВРТ — 6 (12,2 %); частичное или полное предлежание плаценты — 6 (12,2 %); преэклампсия — 6 (12,2 %); дихориальная диамниотическая двойня — 5 (10,2 %). Основные показания к абдоминальному родоразрешению в 90% случаев были сочетанными.

У 19 (38,7 %) женщин из 29 кровотечение реализовалось во время проведения оперативного родоразрешения, у 10 (20,4 %) гипотоническое маточное кровотечение возникло в первые 2 часа после родов, что потребовало повторного оперативного вмешательства.

У 48 пациенток из 49, вошедших в исследование, органосохраняющая тактика оказалась эффективной. В одном случае после наложения компрессионных швов по методу Christopher B-Lynch кровотечение усилилось, что потребовало проведения экстирпации матки.

У 18 (36,7 %) родильниц, родивших через естественные родовые пути и у 28 (58 %) после оперативного родоразрешения, послеродовой период протекал без особенностей, что было подтверждено результатами УЗИ и клинико-лабораторных методов исследования. У 2 (4 %) женщин послеродовой период осложнился лохиометрией, что потребовало проведения вакуум-аспирации полости матки. Все пациентки были выписаны на 6 – 10 сутки в удовлетворительном состоянии на фоне постгеморрагической анемии легкой и средней степени тяжести с рекомендациями.

На втором этапе исследования было выявлено, что у 9 (18,6 %) женщин первый год после выписки из акушерского стационара протекал без осложнений. Жалобы на момент опроса и осмотра эти пациентки не предъявляли. Болевой синдром после массивной кровопотери и наложения компрессионных швов сохранялся в течение месяца у 32 (66,7 %) женщин, в течение двух месяцев у 4 (8,3 %) и у 3 (6,25 %) — в течение года после операции.

В течение первого года после родов менструальный цикл восстановился у 44 (91,6 %) женщин. На момент опроса у 4 (8,3 %) женщин менструальный цикл еще не восстановился. У 30 (62,5 %) женщин изменение менструального цикла после родов не наблюдалось. У 14 женщин (29,1 %) из 48 были выявлены нарушения менструального цикла: у 9 (18,6 %) — по типу дисменореи и гиперполименореи, у 5 (10,5 %) — по типу дисменореи и олигоменореи. В течение последующих 2 лет после наложения компрессионных швов у 8 (16,7 %) женщин, вошедших в исследование, наступила повторная самостоятельная беременность: из них у 3 (6,2 %) — через год и у 5 (10,4 %) — через 2 года. В 4 (8,3 %) случаях беременность протекала без осложнений и завершилась родами на доношенном сроке через естественные родовые пути без осложнений, в 1 (2 %) случаях беременность была прервана по желанию женщины на ранних сроках и в 1 (2 %) — беременность была неразвивающейся. На момент проведения исследования 2 (4,1 %) женщины имели прогрессирующую беременность. Из 40 (83,3 %) женщин, вошедших в исследование, повторная беременность не наступила: 32 женщины (66,7 %) не планируют беременность в настоящее время и используют методы контрацепции, 2 (4,1 %) — планируют повторную беременность в ближайшее время и проходят прегравидарную подготовку, 3 (6,2 %) — имеют в анамнезе трубный фактор бесплодия и у 3 (6,2 %) женщин, несмотря на желание наступление повторной беременности и регулярную половую жизнь в течение года, она не наступает. У этих 3 женщин кровопотеря к моменту остановки кровотечения превышала 2000 мл (более 35 % ОЦК). С целью исключения синдрома Sheehan у этих пациенток было проведено клинико-лабораторное обследование с последующей консультацией эндокринолога, которое не подтвердило данный диагноз ни в одном из случаев.

Тестирование на втором этапе исследования выявило признаки постнатальной депрессии у 40 (83 %) из 48 женщин, но клиническое подтверждение депрессии с помощью «Скрининг – шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии» было установлено только у 28 (61,5 %) женщин.

Опросник SF-36 помог выявить у большинства исследуемых (87 %) снижение качества жизни, в основном за счет низких уровней показателей жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональной составляющей (RE). У 27 (75 %) женщин, прошедших тестирование, был зарегистрирован низкий уровень жизненной активности, из них в половине случаев уровень VT находился ниже 25 процентиля от среднепопуляционных данных [15]. Средний уровень показателей ролевого функционирования (RE) и социального функционирования (SF) пациенток, вошедших в исследование, был ниже 50 процентиля от среднего уровня в популяции. Показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим фактором (RP), интенсивности боли (BP) и физического функционирования (PF) также были заниженными в сравнении с средними уровнями этих показателей среди женщин в популяции.

Обсуждение

Проведенная исследовательская работа позволила отметить, что своевременная оценка объема кровопотери, проведение лапаротомии, предварительная деваскуляризация матки, адекватная инфузионно-трансфузионная терапия и применение органосохраняющей тактики в виде наложения на матку компрессионных швов, являются эффективными в борьбе с ранними послеродовыми кровотечениями.

По данным настоящего исследования, массивная кровопотеря и ее осложнения являются основными факторами, влияющими на снижение показателей, определяющих уровень качества жизни пациентов, таких как показатель жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональной составляющей (RE). Частота постнатальной депрессии, подтвержденной с помощью «Скрининг-шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии», среди пациенток, перенесших массивную кровопотерю, более чем в 2 раза превышала ее средний уровень в популяции, согласно данным литературы. [16,17].

Основную роль в снижении качества жизни, нарушении репродуктивной функции женщин и развитии постнатальной депрессии сыграли несколько факторов, в первую очередь это гипотоническое маточное кровотечение, которое привело к развитию в послеродовом периоде постгеморрагической анемии средней и тяжелой степени тяжести. Кроме того, большинство пациенток, подписывая информированное добровольное согласие на проведение оперативного вмешательства, как оказалось, до конца не понимали цель и последствия органосохраняющей операции. 87 % женщин, вошедших в исследование, ложно полагали, что самостоятельное наступление последующей беременности и родов через естественные родовые пути невозможно. Стоит отметить, что и такие проявления массивной кровопотери в послеродовом периоде, как слабость, вялость, быстрая утомляемость, сонливость, раздражительность, и послеоперационные тазовые боли поспособствовали развитию постнатальной депрессии, и снижению качества жизни. У 3 (6,2 %) женщин основным критерием ухудшения общего состояния стало нахождение новорожденного в палате интен-

сивной терапии на ИВЛ, в одном (2 %) случае — антенатальная гибель первого плода из двойни.

После проведенной органосохраняющей операции, осложнения в раннем послеродовом периоде в виде лохиометрии были лишь в 2 (4,1 %) случаях. У 8 (16,7 %) женщин в течение 2 лет наступила самостоятельная беременность, из них у 4 (8,2 %) роды произошли на доношенном сроке беременности без осложнений через естественные родовые пути. В 1 (2 %) случае беременность была нежеланная и была прервана на сроке 8 – 9 недель по инициативе самой женщины, у 1 (2 %) пациентки была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 8-9 недель, 2 (4,1 %) пациентки беременны в настоящее время, их беременность протекает без осложнений и не требует дополнительного внимания.

Заключение

Результаты настоящего исследования совпадают с данными зарубежной и российской литературы и говорят о том, что гемостатические компрессионные швы снижают процент гистерэктомий, являются эффективным методом остановки кровотечений и сохраняют фертильность у женщин репродуктивного возраста [8,18]. Однако осложнения, которые возникают после массивной кровопотери, такие как постгеморрагическая анемия различной степени тяжести, выраженный болевой синдром в виде тазовых болей и непонимание пациенток последствий своей патологии, значительно влияют на качество жизни. В качестве рекомендаций следует отметить необходимость выявления факторов риска массивных кровотечений до родоразрешения, важность подробного информирования женщин о целях оперативного вмешательства и обязательность наблюдения после родоразрешения у эндокринолога, гематолога и терапевта пациенток, перенесших массивную кровопотерю. Перерыв между родами у таких пациенток должен составлять не менее 2 лет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evensen A., Anderson JM., Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. // *Am Fam Physician.* - 2017. - V.95(7). - P. 442-449. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34434-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34434-6)
2. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., Shah J., Shekhani H., Peters G. Postpartum Hemorrhage. // *Tech Vasc Interv Radiol.* - 2017. - V.20(4). - P. 266-273. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.10.007>
3. Ononge S., Mirembe F., Wandabwa J., Campbell OM. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. // *Reprod Health.* - 2016. - V.14. - P.13:38. <https://doi.org/10.1186/s12978-016-0154-8>
4. Van de Velde M., Diez C., Varon A.J. Obstetric hemorrhage. // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2015. - V.28(2). - P.186-90. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000168>

REFERENCES

1. Evensen A., Anderson JM., Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(7):442-449. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34434-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34434-6)
2. Newsome J., Martin JG, Bercu Z., Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(4):266-273. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.10.007>
3. Ononge S, Mirembe F, Wandabwa J, Campbell OM. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. *Reprod Health.* 2016;14:13:38. <https://doi.org/10.1186/s12978-016-0154-8>
4. Van de Velde M, Diez C, Varon AJ. Obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):186-90. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000168>
5. Barinov S.V., Zhukovsky J.G., Dolgikh V.T., I.V. Medyanikova I.V., Rogova E.V., et al. Combined treatment

5. Баринов С.В., Жуковский Я.Г., Долгих В.Т., Медяникова И.В., Рогова Е.В. и др. Комбинированное лечение после родовых кровотечений при кесаревом сечении с применением управляемой баллонной тампонады. // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №1. – С. 32-37. eLIBRARY ID: 22922915
6. El-Sokkary M., Wahba K., El-Shahawy Y. Uterine salvage management for atonic postpartum hemorrhage using modified lynch suture. // *Br J ObstetGynaecol*. – 2016. – V.16 (1). – P. 34–40. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1000-2>
7. Chai V.Y., To W.W. Uterine compression sutures for management of severe postpartum haemorrhage: five-year audit. // *Hong Kong Med J*. – 2014. – V. 20(2). – P. 113-20. <https://doi.org/10.12809/hkmj134023>.
8. Liu S., Mathur M., Tagore S. Complications and pregnancy outcome following uterine compression suture for postpartum haemorrhage: A single centre experience. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2014. – V.34. – P.383–386. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.895309>
9. B-Lynch C., Coker A., Lawal A., Abu J., Cowenet M.J. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – V.104(3). – P.372–375. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11471.x>
10. Sathe N.A., Likis F.E., Young J.L., Morgans A., Carlson-Bremer D., Andrews J. Procedures and Uterine-Sparing Surgeries for Managing Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review. // *Obstet Gynecol Surv.* – 2016. – V.71(2). – P.99–113. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000273>.
11. Li G.T., Li G.R., Li X.F., Wu B.P. Funnel compression suture: a conservative procedure to control postpartum bleeding from the lower uterine segment. // *BJOG*. – 2016. – V.123(8). – P.1380–5. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13685>
12. Голубович В. Оценка риска и использование специализированных шкал скрининг-диагностики послеродовой депрессии. – 2003.
13. Brazier J., Roberts J., Deverill M. The Estimation of a Preference-based Measure of Health from the SF-36. // *Journal of Health Economics*. – 2002. – V.21(2). – P.271–292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8)
14. Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. // *British Journal of Psychiatry*. – 1987. – V.150. – P.782–786. <https://doi.org/10.1037/t01756-000>
15. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. // *Научно-практическая ревматология*. – 2008. – № 1. – С.36–48. eLIBRARY ID: 18985857
16. Brummelte S., Galea L.A. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. // *Horm Behav.* – 2016. – V.77. – P.153–66. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.08.008>.
17. Линде В.А., Михельсон А.А., Михельсон А.М., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Розенберг И.М. Обоснование психотерапевтической коррекции последствий тяжелых акушерских осложнений у едва не погибших пациенток («near miss»). // *Медицинский вестник Юга России*. – 2013. – №4. – С.101–106
18. Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Розенберг И.М. Исследование случаев тяжелых акушерских осложнений (near miss) – резерв снижения материнских потерь. // *XVI Всероссийский форум «Мать и дитя»*. – Москва 2013. – С.495–497.
- of PPH at caesarean section with the use of controlled balloon tamponade. *Obstetrics and gynecology*. 2015;1:32-37 (In Russ.) eLIBRARY ID: 22922915
6. El-Sokkary M., Wahba K., El-Shahawy Y. Uterine salvage management for atonic postpartum hemorrhage using modified lynch suture. *Br J ObstetGynaecol*. 2016;16 (1):34 – 40. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1000-2>
7. Chai VY, To WW. Uterine compression sutures for management of severe postpartum haemorrhage: five-year audit. *Hong Kong Med J*. 2014;20(2):113-20. <https://doi.org/10.12809/hkmj134023>
8. Liu S, Mathur M, Tagore S. Complications and pregnancy outcome following uterine compression suture for postpartum haemorrhage: A single centre experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34:383–386. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.895309>
9. B-Lynch C, Coker A, Lawal A, Abu J, Cowenet MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Brit. J. Obstet. Gynaecol*. 1997;104(3):372-375. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11471.x>
10. Sathe NA, Likis FE, Young JL, Morgans A, Carlson-Bremer D, Andrews J. Procedures and Uterine-Sparing Surgeries for Managing Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(2):99-113. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000273>.
11. Li GT, Li GR, Li XF, Wu BP. Funnel compression suture: a conservative procedure to control postpartum bleeding from the lower uterine segment. *BJOG*. 2016;123(8):1380-5. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13685>
12. Golubovic V. *Evaluation of risk and the use of specialized scales of screening-diagnosis of postpartum depression*. 2003. (In Russ.)
13. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The Estimation of a Preference-based Measure of Health from the SF-36. *Journal of Health Economics*. 2002;21(2):271-292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8)
14. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*. 1987;150:782-786. <https://doi.org/10.1037/t01756-000>
15. Amirjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. Population indicators of quality of life for the questionnaire SF-36. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;1:36-48. eLIBRARY ID: 18985857 (In Russ.)
16. Brummelte S, Galea LA. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*. 2016;77:153-66. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.08.008>.
17. Linde V.A., Mikhelson A.A., Mikhelson A.M., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Y., Rozenberg I.M. Substantiation of psychotherapeutic correction of consequences of severe obstetric complications in the patients, who nearly died (“Near miss”). *Medical Herald of the South of Russia*. 2013;(4):101-106. (In Russ.)
18. Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Rosenberg I.M. Investigation of cases of severe obstetric complications (near miss) is a reserve for reducing maternal losses. *XVI All-Russian Forum “Mother and Child”*. Moscow; 2013. (In Russ.)

Информация об авторах

Хайруллина Гузель Равиловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.О. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-4102-8013.

Дружкова Евгения Борисовна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.О. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID 0000-0001-5283-1904.

Фаткуллина Лариса Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.О. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; Республиканская клиническая больница, Казань, Россия. ORCID 0000-0003-0361-2785.

Фаткуллин Фарид Ильдарович, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.О. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; Городская клиническая больница №7 г. Казани, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-5806-9153.

Будяк Юрий Витальевич, врач анестезиолог – реаниматолог, Городская клиническая больница №7 г. Казани, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-8845-5995.

Вклад авторов

Г.Р. Хайруллина — разработка дизайна исследования.
Е.Б. Дружкова, Ф.И. Фаткуллин, Ю.В. Будяк, Г.Р. Хайруллина — получение и анализ данных.

Л.С. Фаткуллина, Е.Б. Дружкова, Г.Р. Хайруллина — написание текста рукописи.

Л.С. Фаткуллина, Г.Р. Хайруллина, Е.Б. Дружкова — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Guzel R. Khayrullina, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Gruzdeva I.N. Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID 0000-0002-4102-8013.

Evgenia B. Druzhkova, resident of the the Gruzdeva I.N. Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID 0000-0001-5283-1904.

Larisa S. Fatkullina, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Gruzdeva I.N. Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia. ORCID 0000-0003-0361-2785.

Farid I. Fatkullin, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Gruzdeva I.N. Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia. ORCID /0000-0002-5806-9153.

Yury V. Budyak, anesthetist-resuscitator, City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia. ORCID 0000-0002-8845-5995.

Authors contribution

Guzel R. Khayrullina — research design development.
Evgenia B. Druzhkova, Farid I. Fatkullin, Yury V. Budyak, Guzel R. Khayrullina — research design development.

Larisa S. Fatkullina, Evgenia B. Druzhkova, Guzel R. Khayrullina — research design development.

Larisa S. Fatkullina, Guzel R. Khayrullina, Evgenia B. Druzhkova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 12.03.2020

Принято к печати / Accepted: 31.03.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.6-092-089

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121

Особенности состояния репродуктивной функции женщины после перенесенного ранее органосохраняющего хирургического гемостаза

М.Р. Канцурова¹, А.Н. Рымашевский¹, Р.С. Сапронов²¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²«Городская больница № 7», Ростов-на-Дону, Россия

На сегодняшний день одной из главных государственных задач в Российской Федерации является народосбережение, которое не может осуществляться без повышения рождаемости. Несмотря на то, что материнская смертность имеет тенденцию к снижению, кровотечение остается одной из ведущих причин гибели женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде, поэтому борьба с кровотечениями является одной из основополагающих задач в акушерской практике. Существующие стандарты оказания поэтапной медицинской помощи при акушерских кровотечениях успешно применяются в практическом здравоохранении, но состояние репродуктивной функции женщины после применения хирургического гемостаза изучено недостаточно. В данной статье представлен обзор клинического случая сохранности репродуктивной функции у женщины 38 лет после перенесенного хирургического гемостаза в связи с акушерским кровотечением в анамнезе.

Ключевые слова: хирургический гемостаз, перевязка внутренних подвздошных и яичниковых артерий, СКТ-ангиография, кровотечение в родах, репродуктивная функция.

Для цитирования: Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Сапронов Р.С. Особенности состояния репродуктивной функции женщины после перенесенного ранее органосохраняющего хирургического гемостаза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):117-121. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121.

Контактное лицо: Канцурова Мария Руслановна, madlax_san@mail.ru.

Features of the state of a woman's reproductive function after previously undergoing organ-preserving surgical hemostasis

M.R. Kantsurova¹, A.N. Rymashevsky¹, R.S. Sapronov²¹Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia²«City hospital № 7», Rostov-on-Don, Russia

Today one of the main state tasks in the Russian Federation is to save people, which cannot be implemented without increasing the birth rate. Despite the fact that maternal mortality tends to decrease, bleeding remains one of the leading causes of death of women during pregnancy, childbirth and the postpartum period, so the fight against bleeding is one of the fundamental tasks in obstetric practice. The existing standards of step-by-step medical care for obstetric bleeding are successfully applied in practical health care, but the state of a woman's reproductive function after the use of surgical hemostasis has not been sufficiently studied. This article presents an overview of a clinical case of reproductive function preservation in a 38-year-old woman after undergoing surgical hemostasis due to obstetric bleeding in the anamnesis.

Keyword: surgical hemostasis, ligation of internal iliac and ovarian arteries, MSCT angiography, bleeding in childbirth, reproductive function.

For citation: Kantsurova M.R., Rymashevsky A.N., Sapronov R.S. Features of the state of a woman's reproductive function after previously undergoing organ-preserving surgical hemostasis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):117-121. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121.

Corresponding author: Maria R. Kantsurova, madlax_san@mail.ru.

Введение

Приоритетной задачей Российской Федерации является народосбережение и повышение рождаемости. По данным Росстата, в 2018 г. прирост населения составил - 1,6 на 1000 человек, то есть прирост отрицательный. Несмотря на тенденцию к снижению в последнее десятилетие, материнская смертность остается ведущей проблемой родовспоможения (по данным Минздрава РФ). Значение этой проблемы в России воспринимается особенно остро в условиях демографического кризиса. Одними из «лидеров» среди причин гибели матери являются акушерские кровотечения, как в России, так и во многих других странах мира (50 %) [1].

За последнее десятилетие опубликовано достаточное количество работ, посвященных проблеме снижения объемов кровопотери во время родоразрешения. Основными причинами массивной кровопотери являются несвоевременность оказания медицинской помощи женщине, ограниченное время на манипуляцию, отсутствие достаточного опыта у медицинского персонала [2].

Организационно выделяют четыре этапа остановки гипотонического кровотечения — предварительный, консервативный, промежуточный и хирургический. Каждый этап следует выполнять однократно и при его неэффективности — переходить к следующему. Если кровопотеря превысила допустимые значения и кровотечение продолжается, то незамедлительно переходят к этапу хирургического гемостаза [3]. И только в критической ситуации необходимо ставить вопрос об органосохраняющей операции.

Таким образом, сохранение репродуктивного здоровья женщин после проведенного хирургического гемостаза (с сохранением детородного органа) является актуальной задачей для акушерства [4]. Цель данной работы заключалась в выявлении особенностей репродуктивной функции женщины, перенесшей в анамнезе перевязку внутренних подвздошных и яичниковых артерий, а также в изучении коллатерального кровообращения матки и придатков. В перспективе это поможет расширить показания к применению данного метода хирургического гемостаза в профилактических целях у гинекологических больных высокого риска.

Клиническое наблюдение

Повторнобеременная (3), повторнородящая (3) Ф., 38 лет поступила в физиологическое родильное отделение МБУЗ «Родильный дом № 5 города Ростова-на-Дону» (в настоящее время — МБУЗ «Городская больница № 7») с указанием на нерегулярные схваткообразные боли внизу живота. Диагноз при поступлении: Беременность 39 недель, 4 дня. Послеоперационный рубец матки. Варикозное расширение вен обеих нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 2 ст. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Равномерно-суженный таз 1 ст. Ложные схватки (начиная с 37 полных недель беременности).

Из анамнеза: в 2011 г. перенесла металлоостеосинтез правого предплечья. Аллергический анамнез неотягощен.

Акушерско-гинекологический анамнез: 1-я беременность в 2006 г. протекала без особенностей (ребенок 3200

гр., по шкале Апгар 7 – 8 баллов, роды проходили без осложнений); 2-я беременность в 2010 г., кесарево сечение в связи с поперечным положением плода (родоразрешение осложнилось гипотоническим кровотечением, в связи с чем интраоперационно была произведена двусторонняя перевязка внутренних подвздошных и яичниковых артерий (ребенок, 3600 гр., по шкале Апгар 7 – 8 баллов). 3-я беременность — настоящая, наступила самостоятельно.

В 2018 г., через 8 лет после вторых родов, была проведена СКТ-ангиография по поводу варикозной болезни обеих нижних конечностей и с целью оценки кровоснабжения после перенесенного хирургического гемостаза и возможности деторождения (рис.1).

Заключение исследования: контрастирование аорты адекватное. Общие подвздошные артерии сформированы обычно, в типичном месте делятся на внутренние и наружные. Наружные подвздошные артерии проходимы, продолжают в бедренные симметрично с обеих сторон. Отмечается отсутствие контрастирования проксимальных отделов внутренних подвздошных артерий с обеих сторон: справа на протяжении 5 мм, слева — 8 мм. Дистальнее контрастирование сосудов адекватное за счет формирования выраженных коллатералей из системы позвоночных артерий, глубоких артерий бедра с обеих сторон. Ветви внутренних подвздошных артерий визуализированы. КТ-признаки визуализации проксимальных отделов внутренних подвздошных артерий с обеих сторон с развитием коллатералей и восстановлением проходимости внутренних подвздошных артерий.

Далее из анамнеза: особенности течения настоящей беременности: в I триместре токсикоз легкой степени, во II триместре — анемия легкой степени (получала железа (iii) гидроксид полимальтозат), в поздние сроки беременности протекала без особенностей.

На момент поступления общее состояние удовлетворительное. Матка безболезненная, с четкими контурами, при пальпации приходит в умеренный тонус. Послеоперационный рубец безболезненный. Положение плода продольное. Предлежащая часть — головка над входом в малый таз. Предполагаемая масса плода — 3300 г. Сердцебиение плода — 145 ударов в минуту. Индекс Соловьева — 14 см. Отеков нет. Физиологические отправления в норме. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Рост — 164 см, масса тела — 63 кг, ИМТ — 23,42 кг/м². Per vaginum: наружные половые органы без особенностей, слизистая влагалища и преддверия цианотичные, чистые. Шейка матки длиной 2,5 см, маточный зев открыт на 1 см, консистенция умеренно размягчена по периферии. Экзостозов в костном кольце малого таза нет. Выделения светлые, умеренные, pH — 4,1.

Учитывая наличие послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения (в 2010 г.) с проведением хирургического гемостаза вследствие гипотонического кровотечения, равномерно-суженный таз 1 ст. было принято решение родоразрешить женщину абдоминальным путем.

Проведена операция «Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Дренирование брюшной полости». В асептических условиях брюшная полость вскрыта по надлобковой складке и послойным разрезом по Пфанненштилю с иссечением

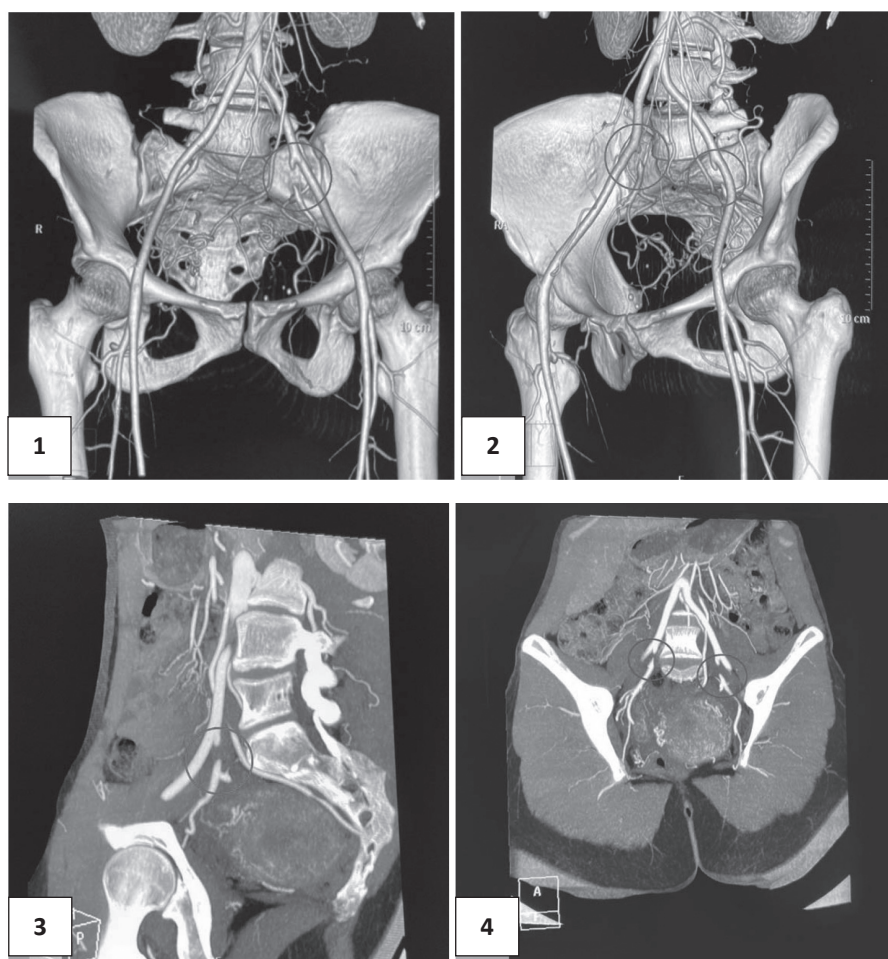


Рисунок 1. СКТ-ангиография с контрастированием (2018 г.): прямая проекция, окклюзия проксимального отдела внутренней подвздошной артерии слева (1), косая проекция, окклюзия проксимального отдела внутренней подвздошной артерии слева и справа (2), боковая проекция, окклюзия проксимального отдела внутренней подвздошной артерии слева (3), прямая проекция, окклюзия проксимального отдела внутренней подвздошной артерии слева и справа (4).

Figure 1. Spiral CT-angiography with contrast (2018): a direct projection, the occlusion of the proximal internal iliac artery, left (1), oblique projection, occlusion of the proximal internal iliac artery left and right (2), lateral projection, occlusion of the proximal internal iliac artery, left (3), video projection, occlusion of the proximal internal iliac artery left and right (4).

старого послеоперационного рубца. Скальпелем сделан разрез по передней стенке матки в области нижнего сегмента. Указательными пальцами рана расширена за счет расслоения передней стенки нижнего сегмента. Рукой, введенной под нижний полюс головки плода, без затруднений удалось вытолкнуть предлежащую часть. Извлечен живой доношенный новорожденный массой 3200 г с оценкой по шкале Апгар 7 – 8 баллов, без особенностей. Рана закрыта полигликолидной нитью, перитонизация пузырно-маточной складки. Осмотр органов малого таза: варикозное расширение вен в области левых и правых придатков (рис. 2).

При пальпации определялось отсутствие пульсации внутренних подвздошных артерий в местах их отхождения от общих подвздошных, наружные подвздошные артерии без особенностей, пульсация удовлетворительная (рис.3). Состояние матки после хирургического гемостаза — без особенностей. Матка хорошо сократилась,

плотная. В брюшную полость введена дренажная трубка. Брюшная рана закрыта послойно. На кожу наложен косметический шов. Общая кровопотеря составила 640 мл.

Окончательный диагноз: Роды 3, одноплодные, в сроке 39 недель 4 дня, посредством кесарева сечения. Послеоперационный рубец матки. Варикозное расширение вен обеих нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 2 ст. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Равномерно-суженный таз 1 ст. Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Заживление швов происходило первичным натяжением. Клинико-лабораторные анализы (ОАК, ОАМ, биохимия крови, коагулограмма, мазок из влагалища) в пределах нормы. УЗИ органов малого таза при выписке: размеры матки 127х68 мм, контуры четкие, эхо-структура одно-

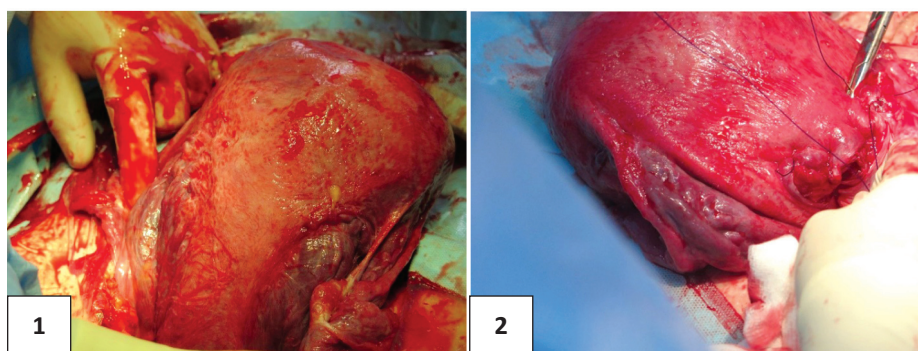


Рисунок 2. Интраоперационное состояние матки: матка — вид сзади (1); ушивание матки — вид спереди (2).
Figure 2. Intraoperative state of the uterus: uterus — rear view (1); suturing of the uterus — front view (2).

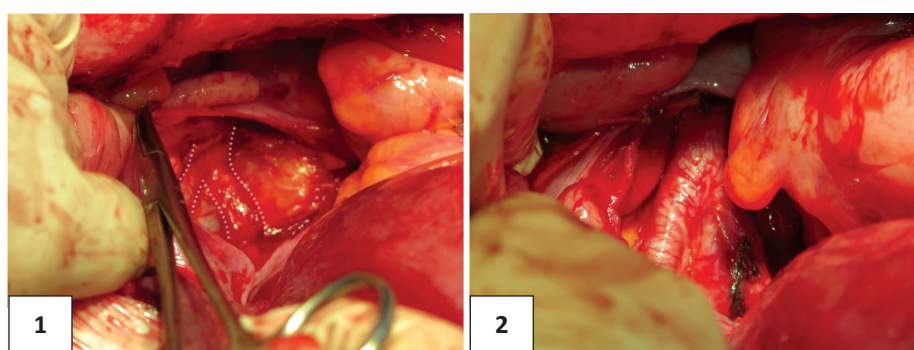


Рисунок 3. Визуализация области бифуркации общей подвздошной артерии (1, 2).
Figure 3. Visualization of the bifurcation area of the common iliac artery (1, 2).

родная. Полость сомкнута, область придатков, послеоперационного шва без особенностей. В удовлетворительном состоянии родильница была выписана на 4-е сутки после операции.

Заключение

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение позволяет сделать вывод о том, что органосохраняющие методы хирургического гемостаза (в данном случае — перевязка внутренних подвздошных и яичниковых артерий с обеих сторон) в анамнезе не приводят к развитию ишемических изменений в детородном органе и к тому же не влияют на репродуктивную функцию женщин. Данный клинический случай объективно доказывает полноценное восстановление и развитие коллатерального кровообращения в органах малого таза после перенесенных ранее хирургических манипуляций и благополучное вынашивание беременности в дальнейшем.

Интраоперационно через 10 лет после применения хирургического гемостаза макроскопически в матке не были установлены ишемические изменения, отсутствовали участки некроза и рубцовой ткани. Использование хирургического гемостаза, в данном случае перевязка внутренних подвздошных и яичниковых артерий, может

применяться не только при массивных кровотечениях в акушерстве, но и в плановой гинекологической практике у пациенток группы высокого риска по кровотечениям.

Существующая доказательная база показывает вполне благоприятные исходы в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у женщин, перенесших хирургический гемостаз (по данным УЗИ и СКТ-ангиографии). К сожалению, в настоящее время остается открытым вопрос о глубине нарушений тканевой микроциркуляции и жизнеспособности тканей в различных слоях матки. Единичны также и экспериментальные исследования по оценке морфологической и иммуногистохимической картины в тканях сохраненного репродуктивного органа. В связи с этим вышеизложенные обстоятельства являются основанием для дальнейшего научного изучения этих изменений у женщин, перенесших хирургический гемостаз в анамнезе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*, v.2.0. – М.: Изд-во журнала Status Presents, 2017.

REFERENCES

1. Radzinsky V.E. *Obstetric aggression*, V. 2. 0. Moscow: publishing house of the journal Status Presents, 2017. (In Russ.)

2. Юсупбаев, Р.Б. Акушерские кровотечения: новые подходы к оперативной тактике // *Медицинский вестник Башкортостана*. - 2015 - Т.10, №5. - С.85-88. eLIBRARY ID: 25737316
3. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Рымашевский А.Н., Волков А.Е. *Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях: монография*. - Германия: LAP LAMBERT Acad. Publ., 2015.
2. Yusupbayev R.B. Obstetric bleeding: new approaches to operational tactics. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015;10(5):85-88. (In Russ.) eLIBRARY ID: 25737316
3. Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Midwifery: national guide*. M.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)
4. Rymashevsky A.N., Volkov A.E. *Surgical hemostasis in obstetric bleeding: monograph*. Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ., 2015. (In Russ.)

Информация об авторах

Канцурова Мария Руслановна, аспирант 1 года обучения кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: madlax_san@mail.ru.

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Сапронов Руслан Станиславович, заведующий отделением патологии беременных, «Городская больница №7», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: r.sapronov@inbox.ru.

Вклад авторов

Вклад авторов работы равнозначный.

Information about the authors

Maria R. Kantsurova, 1-year post-graduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: madlax_san@mail.ru.

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Ruslan S. Sapronov, Head of the Department of pathology of pregnant women, Municipal hospital №7, Rostov-on-don, Russia. E-mail: r.sapronov@inbox.ru.

Authors contribution

The contribution of the authors is equivalent.

Получено / Received: 27.04.2020

Принято к печати / Accepted: 15.05.2020

© Дерижанова И.С., Балышев О.О., 2020
УДК: 616.5-006.3.04:611.018.1
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-122-128

К вопросу о гистологическом строении саркомы Капоши

И.С. Дерижанова, О.О. Балышев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить гистологическое строение различных типов саркомы Капоши и морфогенетические потенции клеток сосудов в опухолевом росте. **Материалы и методы:** проанализированы данные гистологического исследования саркомы Капоши от 5-ти пациентов: биопсии кожи и подкожной клетчатки у 3-х ВИЧ-инфицированных (2 мужчин и 1 женщина) и 1-го мужчины, участника ликвидации (дозиметрист) последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Также исследованы опухолевые узлы саркомы Капоши желудка, лимфатического мезентериального узла и твердой мозговой оболочки женщины 41 г., умершей после аллогенной трансплантации почки по поводу гломерулонефрита, кожа при этом была интактной. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, алциановым синим и импрегнировались серебром по Бильшовскому. **Результаты:** подтверждено, что саркома Капоши — часть мультицентрично возникающего вирусного поражения кожи, подкожной клетчатки и внутренних органов, вызываемого герпетической инфекцией 8-ого типа на фоне иммуносупрессии. Весь процесс образования опухоли включает, помимо опухолевого роста, предопухолевые состояния (вирусная инфекция, хроническое воспаление) и предопухолевые процессы (интрасосудистая неоплазия низкой и высокой степени), определяющие разнообразие гистологического строения, клинического течения, исходов новообразований и затрудняет правильную диагностику. Имеют значение также особенности морфогенетических потенций клеток эндотелия и перителлия, которые образуют различные варианты ангиоматозных структур, а также формируют веретенчатый, миофибробластический и фибробластический компоненты. **Выводы:** выделен пятый, еще не описанный в литературе, вариант саркомы Капоши — радиационный, обусловленный воздействием лучевой энергии.

Ключевые слова: саркома Капоши, герпетическая инфекция, морфогенетические потенции опухолевых клеток.

Для цитирования: Дерижанова И.С., Балышев О.О. К вопросу о гистологическом строении саркомы Капоши. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):122-128. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-122-128.

Контактное лицо: Олег Олегович Балышев, obalyshev@bk.ru.

On the histological structure of Kaposi's sarcoma

I.S. Derizhanova, O.O. Balyshev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the histological structure of various types of Kaposi's sarcoma and the morphogenetic potentials of vascular cells in the tumor growth. **Materials and methods:** results of the histological examination of Kaposi's sarcoma from 5 patients have been analyzed: biopsies of the skin and subcutaneous tissue from 3 HIV-infected patients (2 men and 1 woman) and 1 man, a participator of the liquidation (dosimetrist) of the consequences of the Chernobyl accident in 1986. The tumor nodes of the Kaposi's sarcoma of the stomach, lymphatic mesenteric node and dura mater of a 41-year-old woman who had died after allogeneic kidney transplantation due to glomerulonephritis were also examined while the skin was intact. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to Van Gieson, alcian blue and impregnated with silver according to Bilshovsky. **Results:** it was confirmed that Kaposi's sarcoma is the part of a multicentrally occurring viral lesion of the skin, subcutaneous tissue and internal organs caused by herpes infections of the 8th type on the background of immunosuppression. The entire process of tumor formation includes, besides the tumor growth, pre-tumor conditions (viral infection, chronic inflammation), and pre-tumor processes (intravascular neoplasia of low and high degree), which determining the diversity of the histological structure, clinical course, outcomes of neoplasms and complicates the correct diagnosis. The morphogenetic potentialities of endothelial and perithelial cells which make various variants of angiomatous structures, and also form spindle cell, myofibroblastic and fibroblastic components, are also important. **Conclusions:** the fifth, not yet described in the literature, variant of Kaposi's sarcoma is highlighted - radiation, due to exposure of radiation energy.

Key words: Kaposi's sarcoma, herpetic infection, morphogenetic potencies of tumor cells.

For citation: Derizhanova I. S., Balyshev O. O. On the histological structure of Kaposi's sarcoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):122-128. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-122-128.

Corresponding author: Oleg O. Balyshev, obalyshev@bk.ru.

Введение

Одной из разновидностей сосудистых опухолей, по классификации ВОЗ, является так называемая «саркома Капоши» (СК), впервые описанная в 1872 г. венгерским дерматологом М. Kaposi, который рассматривал ее как злокачественное новообразование [1]. Опухоль чаще всего располагается на коже, имеет форму пятен, бляшек, узелков красного, багрового или бурого цвета, с гладкой или бородавчатой поверхностью, которая может изъязвляться и инфицироваться. Иногда поражаются слизистые оболочки (например, полости рта, желудка), лимфатические узлы и внутренние органы. Наиболее редко вовлекаются в процесс скелетные мышцы, головной мозг и почки.

СК имеет своеобразное течение, может подвергаться фиброзу, обратному развитию и довольно успешно подвергается лечению (хирургическому, радио- и химиотерапии), не приводя к летальному исходу [2,3]. В мировой литературе Саркому Капоши классифицируют на следующие четыре типа [4]:

1. Классический, или спорадический, тип СК распространён в Центральной Европе, России и Италии. Наиболее часто опухоль локализуется на коже стоп, боковых поверхностей голеней, кистей. Границы очагов, как правило, чёткие. Возможны различные осложнения, а именно изъязвление, геморрагии, лимфедема, лимфоррея, болевой синдром и редко встречающиеся узловые образования во внутренних органах.

2. Эндемический (африканский) тип СК распространён, в основном, у жителей Центральной Африки. Заболевание начинается преимущественно в детском возрасте, а его пик приходится на первый год жизни ребёнка. Одним из вариантов является лимфаденопатическая форма у детей, которая быстро прогрессирует и приводит к смерти. Трехлетняя выживаемость при такой форме приближается к нулю. Как правило, поражаются внутренние органы и лимфоузлы, кожные поражения редки и минимальны.

3. Эпидемический тип СК, или ВИЧ-ассоциированный тип. Наличие опухоли является характерным признаком ВИЧ-инфекции. Характерен молодой возраст пациентов, яркость окраски и сочность элементов сыпи. Локализация опухолей — на кончике носа и слизистых оболочках, твёрдом небе и верхних конечностях. Отмечается быстрое течение заболевания с обязательным вовлечением лимфоузлов и внутренних органов.

4. Иммуно-супрессивный, или ятрогенный, посттрансплантационный, тип протекает, как правило, хронически и доброкачественно. Развивается чаще всего после пересадки почки, при которой назначаются особые типы иммуносупрессоров, через период от нескольких месяцев до нескольких лет. Наибольший риск развития саркомы — в первые 2 года после трансплантации. При отмене препаратов наступает регресс заболевания. Внутренние органы вовлекаются редко. Болезнь встречается преимущественно у мужчин среднего возраста. Патологию трудно диагностировать на ранней стадии, так как визуальных симптомов может почти не быть.

В 1994 г. у больных СПИДом с кожными проявлениями саркомы Капоши был идентифицирован ранее неизвестный вирус — герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV), или герпес-вирус человека 8-ого типа. Этот вирус обнаружи-

вается в 95 % случаев в кожных проявлениях, относится к подсемейству гамма - герпес-вирусов. Передается половым путем, но возможны и другие пути, например, слюной. KSHV индуцирует латентное инфицирование эндотелиальных клеток. Характерным гистологическим признаком герпес-вирусной инфекции является наличие в клетках внутриядерных включений [5].

Белки KSHV нарушают контроль нормальной клеточной пролиферации и предотвращают апоптоз посредством продуцируемых вирусом ингибиторов P53 и вирусного гомолога циклина D, таким образом латентно инфицированные клетки получают преимущество в росте. На ранних стадиях заболевания инфицированы лишь немногие клетки. На поздних — все веретенообразные клетки опухолей несут KSHV и экспрессируют маркеры как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток (CD31) [2].

Таким образом, целый ряд признаков отличает СК от классических сарком: Среди них наиболее существенные: 1) связь с вирусной инфекцией; 2) отсутствие прогрессивно увеличивающихся первичных очагов и наличие обильных групп высыпаний на отдаленных участках; 3) сочетание разных стадий заболевания в одних и тех же очагах; 4) спонтанное обратное развитие некоторых поражений; 5) развитие фиброза в исходе заболевания. Лишь в ряде наблюдений очаги подвергаются злокачественной трансформации [3].

СК до появления ВИЧ-инфекции в России встречалась очень редко, в виде спорадических случаев, и гистологическая диагностика ее мало известна врачам. В последние годы в связи с распространением СПИДа произошло учащение этого заболевания [6], каждый случай которого требует тщательного гистологического изучения и анализа. В связи со сказанным приводим описания наблюдений.

Материалы и методы

Исследован материал биопсий кожи и подлежащих мягких тканей опухолей нижних (2) и верхней конечностей (2) у 3 пациентов с ВИЧ-инфекцией (2 мужчин и 1 женщина) и одного мужчины, ликвидатора последствий Чернобыльской аварии в 1986 г. (дозиметриста). Кроме того, изучены опухоли желудка, твердой мозговой оболочки, лимфатических узлов, взятые при патологоанатомическом вскрытии женщины 41 г. Она умерла от печеночной недостаточности, обусловленной хроническими вирусными гепатитами В и С через 3,5 года после аллогенной трансплантации трупной почки в левую подвздошную область в связи с хроническим гломерулонефритом и уремией.

Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, алциановым синим и импрегнировались серебром по Бильшовскому.

Результаты

Наблюдения 1 и 2. У мужчин-наркоманов 32 и 45 лет с ВИЧ-инфекцией опухоли располагались на коже нижних конечностей в виде пятен красного цвета (рис. 1а, б).

Гистологически в дерме имела диффузная воспалительная инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами. На этом фоне отмечалась пролиферация эндотелиоцитов с новообразованием капилляров разнообразной



Рисунок 1. Саркома Капоши а) кожи стопы и б) голени в виде пятен у пациентов с ВИЧ-инфекцией.
Figure 1. Kaposi's sarcoma a) skin of the foot and b) the skin from shin with spots of the patients with HIV infection.

формы — округлых, вытянутых, извитых, анастомозирующих между собой, а также мелких артерий мышечного типа и эктазированных вен. В некоторых эндотелиальных, перителиальных клетках и фибробластах стромы выявлялись увеличенные гиперхромные ядра с мелкими внутриядерными включениями (рис. 2а). Отдельные новообразованные сосуды венозного типа имели более крупные размеры, просветы их расширены, стенки неравномерной толщины, эндотелициты, выстилающие их, с крупными ядрами, с внутриядерными включениями. В одном из аналогичных сосудов отмечен внутрипросветный пристеночный ангиогенез, с формированием структур венозного типа (рис. 2б). В строме в отдельных участках отмечался очаговый фиброз. Отсутствовали признаки злокачественной опухоли: клеточный атипизм и полиморфизм, фигуры митотического деления, инфильтративный рост. Картина более всего соответствовала предопухолевым изменениям на фоне хронического воспалительного процесса.

Наблюдение 3. У женщины 31 г., наркоманки, с ВИЧ-инфекцией, обнаружена опухоль кожи тыла кисти в виде узла диаметром до 2 см.

Гистологически опухоль представлена вытянутыми гиперхромными клетками с крупными ядрами и узким ободком цитоплазмы, формирующими пучки, между которыми видны тонкостенные сосуды капиллярного типа, заполненные кровью, с однослойной эндотелиальной выстилкой. В части ядер видны мелкие светлые округлые включения, характерные для герпетической инфекции (рис. 3а). Опухоль растет инфильтративно, в подкожную жировую клетчатку, формирует пучки и сосуды капиллярного типа, выстланные атипичными гиперхромными эндотелиальными клетками (рис. 3б). Отдельные сосуды имеют двухслойную стенку, представленную атипичными гиперхромными клетками. Встречаются фигуры митотического деления клеток. По гистологическому строению опухоль соответствовала веретенноклеточной ангиосаркоме с инфильтративным ростом в окружающие ткани.

Наблюдение 4. Пациентке (41 г.) трансплантирована аллогенная трупная почка по поводу терминальной хронической почечной недостаточности, обусловленной хроническим гломерулонефритом. Через 3,5 года диагностирован хронический вирусный гепатит В в сочетании с

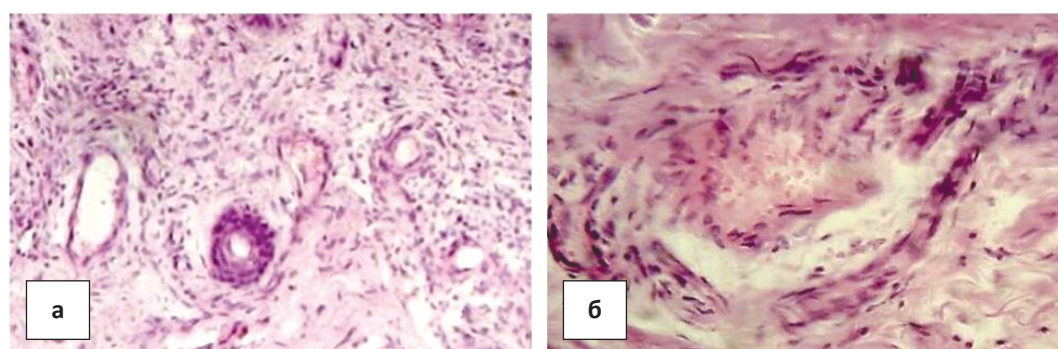


Рисунок 2. Гистологические изменения в коже при СК в стадии пятна: а) воспалительная инфильтрация дермы, пролиферация эндотелиоцитов с новообразованием капилляров, мелких артерий и вен. б) Внутрисосудистый, внутрискелетный ангиогенез (интрасосудистая неоплазия низкой степени) в СК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 200.

Figure 2. Histological changes in the skin with SK in the spot stage: a) inflammatory dermal infiltration, proliferation of endotheliocytes with the formation of capillaries, small arteries and veins. b) Intraluminal, intraparietal angiogenesis (low grade intravascular neoplasia) in SK. Hematoxylin and eosin staining, × 200.

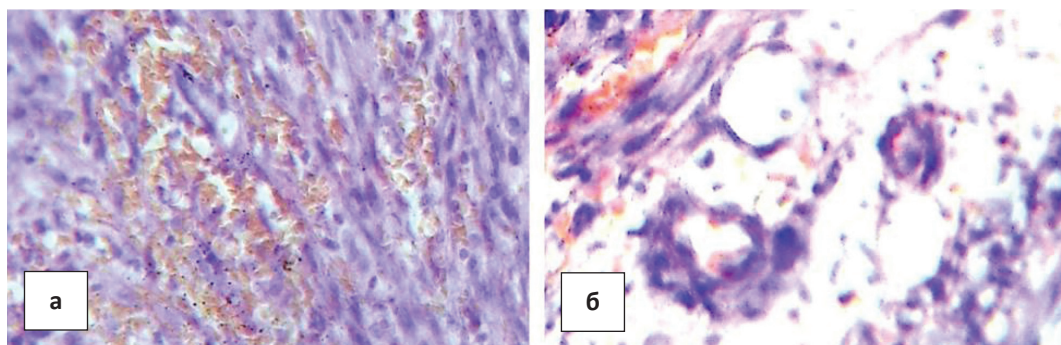


Рисунок 3. Гистологические изменения в коже при СК в стадии узла у ВИЧ-инфицированной женщины 41 г.: а) пучки вытянутых клеток с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Многочисленные сосуды капиллярного типа с однослойной эндотелиальной выстилкой между ними; б) инфильтративный рост опухоли в жировую клетчатку. Мелкие сосуды капиллярного типа с атипичными клетками в стенке. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

Figure 3. Histological changes in the skin with SK in the node stage of the HIV-infected woman 41-year-old. o.: a) bundles of elongated cells with hyperchromic nuclei and a narrow rim of the cytoplasm. Numerous capillary vessels with a single-layer endothelial lining between them; b) the infiltrative tumor growth in the adipose tissue. Small vessels of capillary type with atypical cells in the wall. Hematoxylin and eosin staining, × 400.

хроническим гепатитом С высокой активности. Смерть от острой печеночной недостаточности. При патологоанатомическом вскрытии выявлены опухоли желудка (7 полиповидных образований диаметром от 0,7 до 2,5 см), корня брыжейки (диаметром 5 см) и твердой мозговой оболочки в виде бляшки размерами 1,5 × 1 × 1 см., не распознанные при жизни больной. Какие-либо изменения кожи отсутствовали [7]. Гистологически опухоли представлены вытянутыми клетками, сходными с фибробластами, веретеновидной формы, с широким ободком цитоплазмы и крупными гиперхромными ядрами, с мелкими округлыми светлыми включениями в них. Между клетками многочисленные сосуды капиллярного типа с однослойной выстилкой, представленной эндотелиальными клетками, отдельные более крупные артерии и вены, в стенках их видны крупные клетки с гиперхромными ядрами. Диффузно расположены гиалиновые глобулы и скопления гемосидерина, обнаруживались также участки склероза — скопления коллагена I, II и III типов (рис. 4а, б). Таким образом, по строению опухоль соответствовала фибробла-

стическому варианту первично множественной СК без признаков инфильтративного роста и метастазирования.

Наблюдение 5. Пациент, 45 лет, ликвидатор последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., дозиметрист. Поступил в 2004 г. в военный госпиталь Ростовской области с жалобами на наличие 8 опухолевых узлов в коже и подкожной клетчатке внутренней поверхности предплечья и плеча правой руки. Кожа над ними не изменена (рис. 5а). При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль имеет преимущественно ангиоматозное строение. В ней выявляются многочисленные сосуды капиллярного типа различных размеров и формы, выстланных эндотелиоподобными клетками (рис. 5б).

Часть клеток вытянутой формы, другие округлые с гиперхромными ядрами, с вирусоподобными включениями в них (рис. 6а, б).

Внутри сосудов формируются сосудистые почки и эндотелиальные сосочки. Аналогичного типа клетки вытянутой формы видны и в наружных слоях сосудов, в строме опухоли (рис. 7а), которая в некоторых участках богата

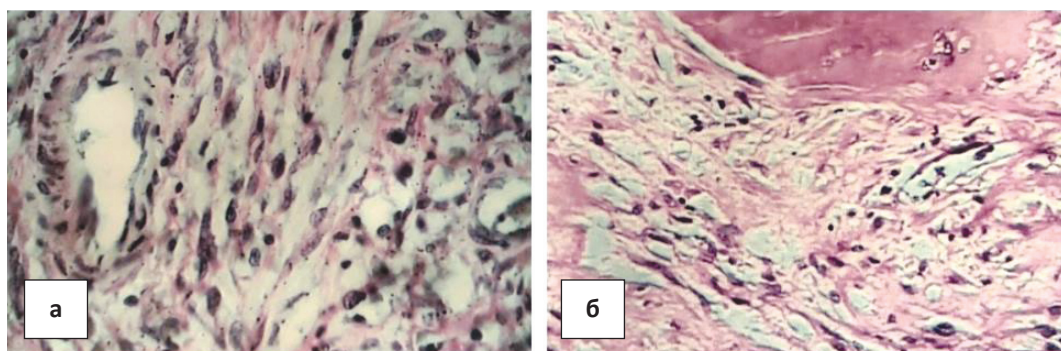


Рисунок 4. Гистологическая характеристика СК, развившейся после трансплантации трупной почки: а) пучки вытянутых клеток с гиперхромными ядрами, сходных с фибробластами. б) ангиоматозный компонент опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

Figure 4. The histological characteristic of SK developed after cadaveric kidney transplantation: a) bundles of elongated cells with hyperchromic nuclei similar to fibroblasts. b) angiomatous component of the tumor. Hematoxylin and eosin staining, × 400.

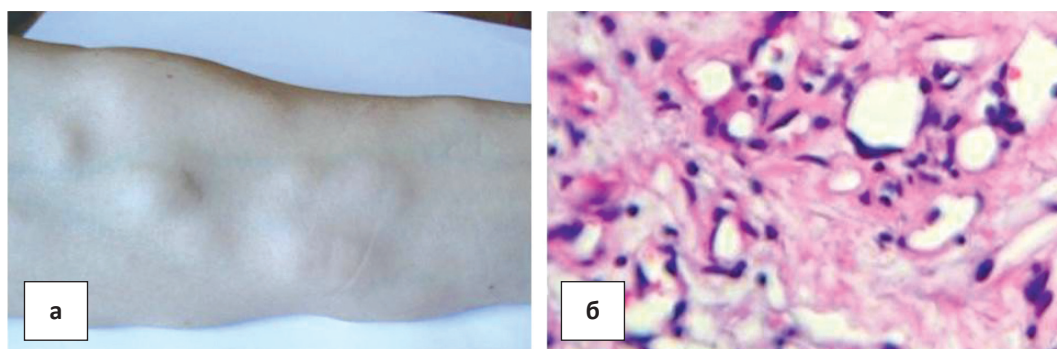


Рисунок 5. а) узлы СК на внутренней поверхности предплечья и плеча у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. у мужчины 46 лет (дозиметриста); б) ангиоматозное строение опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

Figure 5. a) SK nodes on the inner surface of the forearm and shoulder at the liquidator of the consequences of the Chernobyl accident in 1986 of a 46-year-old man (dosimetrist); b) angiomatous structure of the tumor. Hematoxylin and eosin staining, × 400.

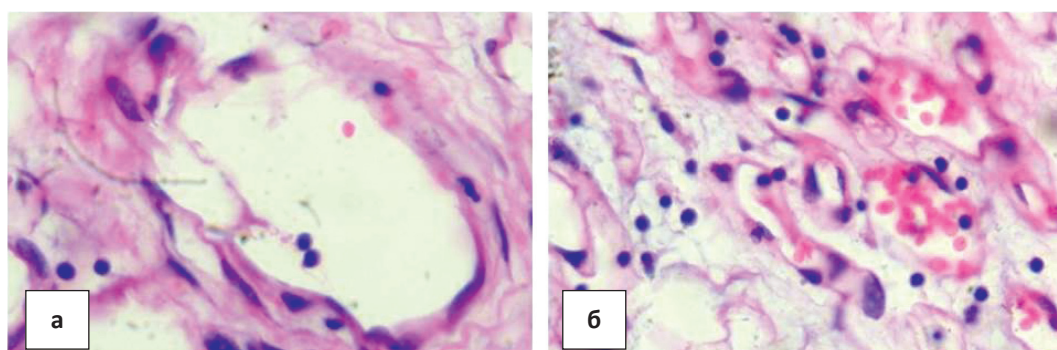


Рисунок 6. а) новообразованные сосуды типа эктазированных вен с пристеночным скоплением атипичных клеток; б) ядра эндотелиоцитов с внутриядерными включениями в атипичных капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

Figure 6. a) newly formed vessels such as ectasized veins with parietal accumulation of atypical cells; b) nuclei of endotheliocytes with intranuclear inclusions in atypical capillaries. Hematoxylin and eosin staining, × 400.

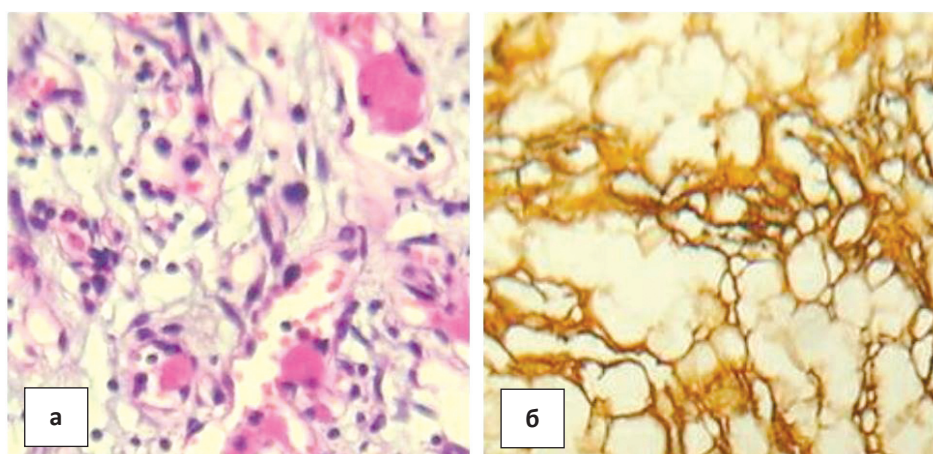


Рисунок 7. а) крупные клетки с гиперхромными ядрами в эндотелии и стенках сосудов, строме опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400; б) строма опухоли с ретикулиновыми и коллагеновыми волокнами. Окраска ретикулярными пикрофуксином по Ван Гизону. Ув.× 200.

Figure 7. a) large cells with hyperchromic nuclei in the endothelium and vessel walls, tumor stroma. Hematoxylin and eosin staining, × 200.; b) tumor stroma with reticulin and collagen fibers. Picrofuchsin staining, × 200.

межуточным веществом, содержащим большое количество гликозаминогликанов. В других участках в строении много коллагеновых и эластических волокон (рис.76). Отмечается очаговый гиалиноз стромы. Опухоль растет инфильтративно в клетчатку, стенки новообразованных сосудов пропитаны фибрином, в просветах многих сосудов выявляются фибриновые тромбы.

Отличительной особенностью клеточных элементов опухоли является наличие крупных гиперхромных ядер, часто с признаками amitotического деления и внутриядерными светлыми включениями, характерными для герпес-вирусных инфекций. Подобные изменения отмечаются в эндотелиоцитах, перицитах, фибробластах стромы и обуславливают выраженный полиморфизм опухолевых клеток (рис. 8). Гистологический диагноз: саркома Капоши, ангиоматозный вариант, с инфильтративным ростом в дерму и жировую клетчатку.

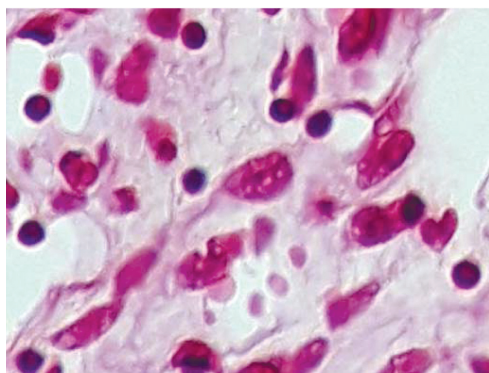


Рисунок 8. Крупные гиперхромные клетки с внутриядерными включениями, характерными для герпетической инфекции, в эндотелиоцитах, перицитах, фибробластах стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

Figure 8. Large hyperchromic cells with intranuclear inclusions characteristic of herpetic infection in endothelial cells, pericytes, tumor stromal fibroblasts. Hematoxylin and eosin staining, × 200.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. // *Arch. f. Dermat.* – 1872. – V. 4. – P. 265-273. <https://doi.org/10.1007/BF01830024>
2. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А. и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2015. – Т. 18, №1. – с. 7-15. eLIBRARY ID: 22968819
3. Nestor M.S., Berman B., Goldberg D., Coggnetta Jr A.B., Gold M., et al. Consensus Guidelines on the Use of Superficial Radiation Therapy for Treating Nonmelanoma Skin Cancers and Keloids. // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2019. – V. 12(2). – P. 12-18. PMID: 30881578
4. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану.* Под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. — М.: Логосфера; 2016.
5. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Ариэль Б.М., Индикова М.Г., Мельникова В.Ф. и др. *Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Руководство для врачей.* – СПб.: СОТИС-Мед, 1993. eLIBRARY ID: 21666807

Обсуждение

Анализ приведенных наблюдений показывает, что саркома Капоши — часть мультицентрично возникающего вирусного поражения кожи, подкожной клетчатки и внутренних органов, вызываемого герпетической инфекцией 8-ого типа на фоне иммуносупрессии [8]. В целом, весь процесс образования опухоли может включать, помимо опухолевого роста, предопухолевые состояния (вирусная инфекция, хроническое воспаление), и предопухолевые процессы (интрасосудистая неоплазия низкой и высокой степени), что объясняет разнообразие гистологического строения, клинического течения и исходов новообразований и затрудняет правильную диагностику [2]. Имеют значение также особенности морфогенетических потенций клеток эндотелия и перителлия, которые могут строить различные варианты ангиоматозных структур, а также трансформироваться в веретеновидные, гладкомышечные, фибробластоподобные клетки и формировать веретеноклеточный, миофибробластический и фибробластический компоненты [9].

Заключение

Представляется возможным, помимо четырех, уже известных вариантов СК, выделить пятый, еще не описанный в литературе — *радиационный*, обусловленный воздействием лучевой энергии в период ликвидации последствий на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. f. Dermat.* 1872; 4: 265-273. <https://doi.org/10.1007/BF01830024>
2. Kazantseva K.V., Molochkov A.V., Molochkov Vladimir A., Sukhova T.E., Prokofyev A.A. et al. Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and modern therapy. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2015; 18(1):7-15. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22968819
3. Nestor MS, Berman B, Goldberg D, Coggnetta Jr AB, Gold M, et al. Consensus Guidelines on the Use of Superficial Radiation Therapy for Treating Nonmelanoma Skin Cancers and Keloids. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2019;12(2):12-18. PMID: 30881578
4. Kogan E.A., Serov R.A., Dubovaya E.A., Pavlov K.A., eds. *Basics of the pathology of diseases according to Robbins and Kotran.* Moscow: Logosphere; 2016. (in Russ.)
5. Tsinkerling A.V., Tsinkerling V.A., Ariel B.M., Indikova M.G., Melnikova V.F. et al. *Sovremennye infektsii. Patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. Manual for Doctors.* St. Petersburg: SOTIS-Med, 1993. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21666807

6. Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G., Léon N., Kazatchkine M. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. // *PLoS Med.* – 2017. – 14(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
7. Непомнящая Е.М., Гусарев С.А., Кириченко Ю.Г. Генерализованная саркома Капоши после аллогенной трансплантации трупной почки. // *Архив патологии.* – 2004. – Т.66, №6. – С. 55-57. eLIBRARY ID: 17034100
8. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin.* – Zippincott: J. B. Company; 1975.
9. Хэм А. Кормак Д. *Гистология: Пер. с англ.* – М.: Мир; 1983.
6. Beyrer C., Wirtz AL, O'Hara G, Léon N, Kazatchkine M. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med.* 2017;14(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
7. Nepomnyashaya E.M., Gusarov S.A., Kirichenko Yu. G. Generalized Kaposi's sarcoma after allogenic transplantation of cadaver kidney. *Archive of Pathology.* 2004; 66(6):55-57. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17034100
8. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin.* Zippincott: J. B. Company; 1975.
9. Ham A., Cormack D. *Histology: trans. from English.* Moscow: Mir; 1983. (In Russ.).

Информация об авторах

Дерижанова Ирина Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6298-121X. E-mail: derizhanova@mail.ru.

Балышев Олег Олегович, студент 3 курса военного учебного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6525-8294. E-mail: obalyshev@bk.ru.

Вклад авторов

И.С. Дерижанова — разработка дизайна исследования, сбор материала, написание текста рукописи, подбор иллюстративного материала, подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи.

О.О. Балышев — написание текста рукописи, подбор иллюстративного материала, подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Irina S. Derizhanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6298-121X. E-mail: derizhanova@mail.ru.

Oleg O. Balyshev, 3rd year student of the military training center, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6525-8294. E-mail: obalyshev@bk.ru. pital №7, Rostov-on-don, Russia. E-mail: r.sapronov@inbox.ru.

Authors contribution

I.S. Derizhanova — development of research design, collection of material, writing manuscript text, selection of illustrative material, selection of literature, review of publications on the topic of the article.

O.O. Balyshev — writing the text of the manuscript, selection of illustrative material, selection of literature, review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 28.03.2020

Принято к печати / Accepted: 21.05.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616-001.17-031.31-08
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-129-133

Консервативное лечение ожогов лица

И.В. Чмырёв, Я.Л. Бутрин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: сравнить эффективность применения увлажняющего крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, с водорастворимой мазью, включающей в себя антибиотик хлорамфеникол, при лечении пострадавших с ожогами лица II и IIIa степени. **Материалы и методы:** проанализированы результаты лечения 27 пострадавших (12 мужчин и 15 женщин) с ожогами лица и других областей тела II – IIIa степени общей площадью от 1 до 6 % поверхности тела в возрасте 18 – 60 лет. В основной группе (13 пациентов) применяли крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения. В контрольной группе (14 пациентов) использовали повязки с водорастворимой мазью, содержащей искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол. Визуально оценивалось течение раневого процесса, характер и объем экссудата, сроки заживления ожоговых ран при использовании мазей. Посев раневого отделяемого делали в день поступления, на 5-е и 10-е сутки лечения. Изучалась структура и количество микрофлоры ожоговых ран. **Результаты:** в третьем посеве основной группы концентрация бактерий составила $(2,4 \pm 0,04) \times 10^3$ КОЕ/г. В третьем посеве контрольной группы концентрация микроорганизмов составила $(5,9 \pm 0,03) \times 10^5$ КОЕ/г. Длительность госпитализации в основной группе составила $18,1 \pm 1,5$ суток, контрольной группе — $23,8 \pm 1,9$ суток. **Выводы:** крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения, по сравнению с водорастворимой мазью, включающей в себя искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол, снижает бактериальную обсемененности ран у пострадавших с поверхностными ожогами лица в 2×10^2 раза, сроки стационарного лечения на $5,7 \pm 1,6$ суток ($p < 0,05$).

Ключевые слова: поверхностные ожоги, лицо, крем «Defencelline», хлорамфеникол, эпителизация.

Для цитирования: Чмырёв И.В., Бутрин Я.Л. Консервативное лечение ожогов лица. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):129-133. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-129-133

Контактное лицо: Ярослав Любомирович Бутрин, Butrin_ial@mail.ru.

Conservative treatment of facial burns

I.V. Chmyrev, Ya.L. Butrin

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Objective: compare the effectiveness of using a moisturizer containing antibacterial drugs of plant origin with a water-soluble ointment that includes the antibiotic chloramphenicol in the treatment of victims with burns of the face II-IIIa degrees. **Materials and methods:** The results of treatment of 27 victims (12 men and 15 women) with burns of the face and other areas of the body of I – II degree with a total area of 1 to 6 % of the body surface at the age of 18 – 60 years were analyzed. In the main group (13 patients), a cream containing antibacterial drugs of plant origin was used. In the control group (14 patients), bandages with a water-soluble ointment containing an artificial synthesized antibiotic chloramphenicol were used. Visually evaluated the course of the wound process, the nature and volume of exudate, the healing time of burn wounds when using ointments. Seeding of the wound discharge was done on the day of admission, on the 5th and 10th day of treatment. The structure and number of microflora of burn wounds were studied. **Results:** in the third seeding of the main group, the concentration of bacteria was $(2.4 \pm 0.04) \times 10^3$ CFU / g. in the third seeding of the control group, the concentration of microorganisms was $(5.9 \pm 0.03) \times 10^5$ CFU / g. the duration of hospitalization in the main group was 18.1 ± 1.5 days, in the control group — 23.8 ± 1.9 days. **Conclusions:** cream containing antibacterial preparations of plant origin, in comparison with a water-soluble ointment that includes an artificial synthesized antibiotic chloramphenicol, reduces the bacterial contamination of wounds in victims with superficial burns of the face by 2×10^2 times, the duration of inpatient treatment for 5 days ($p < 0.05$).

Key words: surface burns, faces, cream “Defencelline”, levomekol, epithelization.

For citation: Chmyrev I.V., Butrin Ya.L. Conservative treatment of facial burns. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):129-133. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-129-133

Corresponding author: Yaroslav Lyubomirovich Butrin, Butrin_ial@mail.ru.

Введение

Во всем мире от ожогов и пожаров гибнет более 300 000 человек и почти 11 миллион человек в год требуется медицинская помощь [1]. В России ожоги занимают 6 место среди всех травм (2,4 % случаев) [2]. Ожоги лица составляют 18 – 20 % от всех локализаций ожогов [3]. В 96 % случаев пациентам с ожогами лица необходимо только консервативное лечение [4]. Чаще всего методом выбора лечения поверхностных ожогов является высушивание раны. Метод лечения сухим способом основан на том, что образование плотного струпа предотвращает развитие микрофлоры. В настоящее время наиболее оптимальным является лечение ожогов во влажной среде, которая улучшает работу серотонина, гистамина, простагландина Е, эпидермального и фибробластического факторов роста [5], сокращается время пролиферации эндотелиоцитов и кератиноцитов. Все эти условия предупреждают формирование контрактур и рубцовых деформаций [6]. Основная масса мазевых препаратов, раневых покрытий не способны создать влажную среду в ране. В последнее время разработаны препараты, создающие влажную среду и содержащие препараты растительного происхождения с антибактериальной активностью к грамположительной и грамотрицательной флоре (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*).

Цель исследования — улучшить результаты лечения пострадавших с поверхностными ожогами лица.

Материалы и методы

Подвергнуты анализу результаты лечения двадцати семи пациентов (12 мужчин и 15 женщин) 18 – 60 лет с ожогами лица и других областей тела II – IIIa (глубина ожога ограничивалась сосочковым слоем дермы) степени общей площадью от одного до шести процентов поверхности тела. Все пострадавшие находились на стационарном лечении в клинике термических поражений и пластической хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2018 по 2019 гг. Ожоги у 18 пациентов (67 %) были вызваны пламенем, а у 9 пациентов (33 %) — горячей водой. Исследование было проспективным, рандомизированным и контролируемым. Случайное распределение пациентов проводили по дате поступления (нечетным / четным) методом случайных чисел. Критерии исключения: наличие ингаляционной травмы, сопутствующая патология в стадии обострения, иммунодефицит, наркомания, госпитализация позже 24 часов после травмы.

В основной группе (13 пострадавших) использовали крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения («Defencelline»). В контрольной группе (14 пострадавших) применяли повязки с водорастворимой мазью, включающей в себя искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол (Левомеколь). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, глубине и локализации ожоговых ран ($p < 0,05$).

В состав крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, входят осно-

ва Петролатум (косметический вазелин и ланолиновый спирт); антисептики (экстракт цветков бессмертника, натуральный эктоин, пантенол и альфа-бисабол, натуральный патентованный ECOCERT комплекс из капроил / лауроил лактата и триэтилцитрата). Экстракт цветков бессмертника обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий. Эктоин — это натуральное вещество, производимое галофильными бактериями *Halomonas elongata*. Он обеспечивает глубокое пролонгированное увлажнение, даже сильно обезвоженной кожи, стабилизирует клеточные мембраны, повышает уровень «самозащиты» клеток от внешнего стресса (ультрафиолетового света), поддерживает иммунную систему (защита клеток Лангерганса). Альфа-бисабол — экстракт аптечной ромашки. Обладает выраженным противовоспалительным, регенераторным, антибактериальным, противогрибковым и противоаллергическим действием. Натуральный патентованный ECOCERT комплекс из капроил / лауроил лактата и триэтилцитрата имеет также антимикробное и противогрибковое действие. Водорастворимая мазь, включающая в себя искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол, содержит также и метилурацил. Хлорамфеникол обладает антибактериальным действием. Метилурацил стимулирует восстановление тканей. Один грамм мази содержит 7,5 мг хлорамфеникола и 40 мг метилурацила. Вспомогательные компоненты — полиэтиленоксид-400 и полиэтиленоксид-1500. Туалет ожоговых ран с применением мазей выполнялся в день поступления в стационар у пострадавших, госпитализированных в течение суток с момента получения травмы. Во всех группах туалет ран выполняли 0,9 % раствором натрия хлорида. В основной группе после туалета ран накладывали крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения, в контрольной — мазь, включающую в себя искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол. Перевязки выполнялись через день в контрольной и в основной группах до тех пор, пока полностью не восстановится целостность кожного покрова. Анализ количества микроорганизмов в ране проводился методом серийных десятикратных разведений (приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535). Посев выполняли сразу в день госпитализации, на пятые и десятые сутки от начала лечения. Визуально оценивалось протекание фаз раневого процесса, характер и количество экссудата, сроки заживления ожоговых ран при использовании мазей.

Результаты

У всех пациентов была обнаружена микрофлора в ранах методом серийных десятикратных разведений при поступлении. У 79 % (11 чел.) пострадавших в контрольной группе численность микроорганизмов была 10^5 и более КОЕ/г ткани (рис. 1). Во втором посеве (5 день) микроорганизмы были выявлены у 71 % (10 чел.) больных. «Значимая» концентрация микрофлоры (10^5 и более КОЕ/г ткани) выявлена у 50 % (7 чел.) пострадавших. На десятые сутки в посевах обнаружены микроорганизмы у 57 % (8 чел.) больных из контрольной группы. У 2 (25 %) больных из них количество микроорганизмов в ранах было более 10^5 КОЕ/г.

Средняя величина концентрации микроорганизмов в ранах пациентов контрольной группы в первом посеве составила $(4,9 \pm 0,03) \times 10^7$ КОЕ/г, во втором — $(7,9 \pm 0,04) \times 10^6$ КОЕ/г, при третьем — $(5,9 \pm 0,03) \times 10^5$ КОЕ/г. Представленные результаты показывают, что в развитии инфекционного процесса в контрольной группе микрофлора играла важную роль.

В первом посеве из ран пациентов, использовавших крем, содержащий бактерицидные вещества растительного происхождения, результаты были сопоставимы с показателями контрольной группы. Микроорганизмы были определены у тринадцати (100 %) пострадавших. У 77 % (10 чел.) пациентов концентрация микроорганизмов в ранах равнялась 10^5 и более КОЕ/г (рис. 2). Во втором посеве основной группы (5-й день) бактерии в ранах были выявлены у 62 % (8 чел.) пациентов. В 23 % (3 чел.) случаях концентрация бактерий была меньше 10^2 КОЕ/г. У 5 пострадавших (39 %) основной группы количество микроорганизмов было не более 10^7 КОЕ/г.

На десятый день в посеве основной группы число бактерий в ранах значительно уменьшилось: у трех (23 %) пациентов концентрация микроорганизмов не превышала 10^5 КОЕ/г, у двух (15 %) пациентов — была меньше 10^5 КОЕ/г.

В первом посеве у пациентов основной группы концентрация бактерий составляла $(5,9 \pm 0,04) \times 10^7$ КОЕ/г, во втором посеве — $(2,9 \pm 0,04) \times 10^5$ КОЕ/г, в третьем — $(2,4 \pm 0,04) \times 10^3$ КОЕ/г. При сопоставлении итогов посевов между основной и контрольной группами обнаружены важные различия ($p < 0,05$).

У пациентов, применявших крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения, сроки лечения составили $18,1 \pm 1,5$ суток и $23,8 \pm 1,9$ суток в контрольной соответственно ($p < 0,05$).

Клинический случай

Пострадавший М., 45 лет, поступил в клинику с диагнозом: Ожог пламенем 4 % / \ II – IIIa степени лица, ушных раковин. 1-е сутки после травмы (рис.3). 10-е сутки

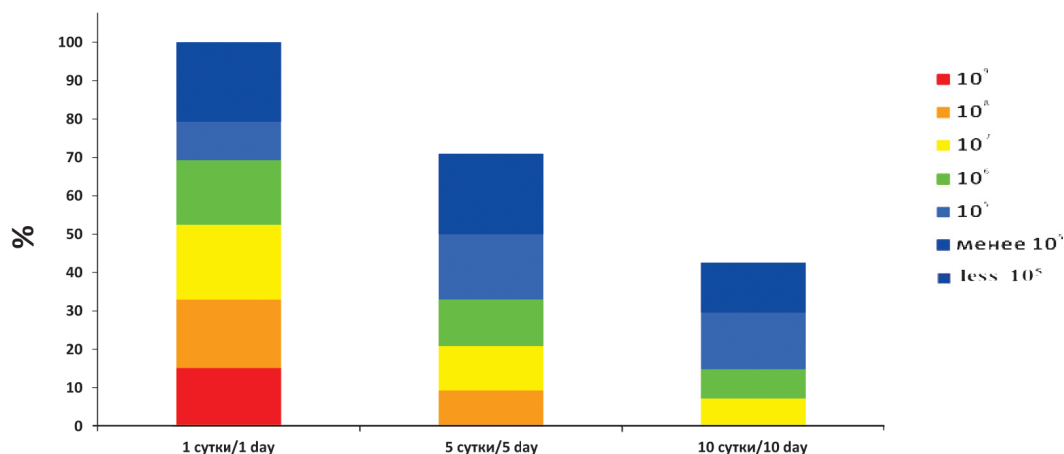


Рисунок 1. Результаты посевов контрольной группы.
Figure 1. The results of inoculation in the control group.

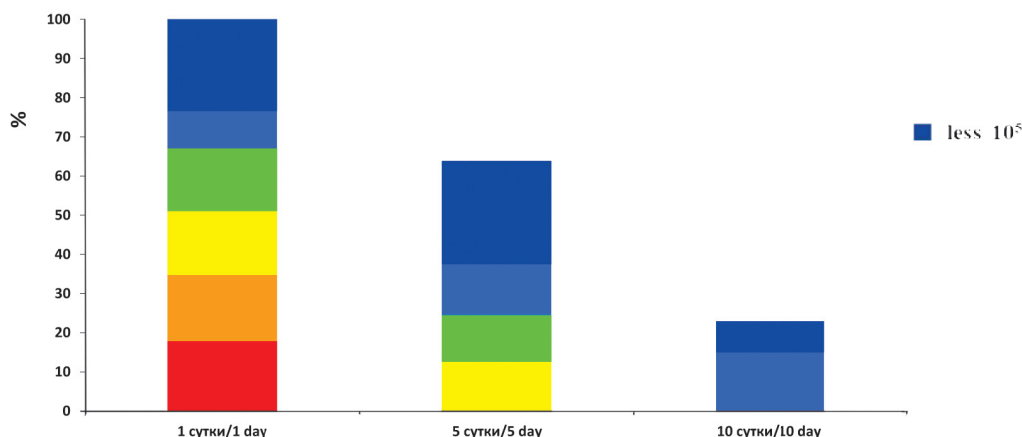


Рисунок 2. Результаты посевов основной группы.
Figure 2. The results of the crops main group.

после травмы, при перевязках использовали крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения. Отмечалась активная спонтанная эпителизация (рис. 4). Полное заживление ран на 18-е сутки после травмы (рис. 5).



Рисунок 3. Первые сутки после травмы.
Figure 3. First day after injury.



Рисунок 4. Десятые сутки после травмы.
Figure 4. Tenth day after injury.



Рисунок 5. Полное заживление ран на 18-е сутки после травмы.
Figure 5. Complete wound healing on the 18th day after the injury.

Обсуждения

При поступлении у всех пострадавших в ранах присутствовали микроорганизмы. На пятый день концентрация бактерий в группах была примерно одинакова (62 % в основной и 71 % в контрольной). При применении крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, в 62 % случаев концентрация микрофлоры в ранах не превышала 10^2 КОЕ/г ткани. При применении мази, содержащей антибиотик хлорамфеникол, только у 4 пострадавших (29 %) отсутствовал рост микрофлоры в ранах. В основной группе на 10-й день лечения у 10 пациентов (77 %) микроорганизмы в ранах отсутствовали, а у 3 пострадавших (23 %) концентрация микрофлоры в ране была меньше 10^5 КОЕ/г ткани. В контрольной группе только у 2 пациентов (14 %) микроорганизмы отсутствовали. Таким образом, применение крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, значительно (2×10^5) сокращает концентрацию микрофлоры в ожоговых ранах II степени.

Чаще всего в ранах определялись *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*. Состав микрофлоры кардинально менялся во время лечения. В основном, определялись микроорганизмы рода *Staphylococcus* (84 % в контрольной и 87 % в основной группах). В контрольной группе через 5 дней при применении общепризнанной терапии вместо стафилококков в ожоговых ранах, в основном, определялись грамотрицательная микрофлора (*Paeruginosa*, *A.baumannii*). У пациентов, применявших крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения, грамотрицательные микроорганизмы в ранах на пятый день лечения отсутствовали.

У пострадавших основной группы быстрее отторгались некротические ткани, отмечалась активная спонтанная эпителизация ран. У больных контрольной группы отмечалось более медленное очищение ожоговых ран. Менее активной была спонтанная эпителизация. Сроки заживления ожоговых ран у пострадавших основной группы были меньше, чем в контрольной на $5,7 \pm 1,6$ суток. Также следует отметить хорошую переносимость препарата, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения.

Выводы

1. Использование крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, повышает эффективность лечения пострадавших с поверхностными ожогами лица путем оптимизации течения раневого процесса. Отмечается более быстрое отторжение погибших тканей и активизация спонтанной эпителизации.
2. Крем, содержащий антибактериальные препараты растительного происхождения, по сравнению с водорастворимой мазью, включающей в себя искусственный синтезированный антибиотик хлорамфеникол, снижает бактериальную обсемененности ран у пострадавших с поверхностными ожогами лица в 2×10^2 раза.
3. Использование препарата, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, у

пострадавших с поверхностными ожогами лица сокращает сроки лечения. Длительность госпитализации при применении крема, содержащего антибактериальные препараты растительного происхождения, составила $18,1 \pm 1,5$ суток, в отличие от контрольной группы ($23,8 \pm 1,9$ суток).

ЛИТЕРАТУРА

1. Peck M.D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. // *Burns*. – 2011. – Vol. 37, № 7. – P. 1087-1100. doi: 10.1016/j.burns.2011.06.005.
2. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Анализ основных статистических показателей работы российских ожоговых больниц за 2009-2012 гг. // *IV Съезд комбустиологов России: тез. Докл. Докл.* – М., 2013. – С. 5-9.
3. Короткова Н.Л., Дмитриев Г.И. Хирургическое лечение больных с последствиями ожогов лица. // *Травматология и ортопедия*. – 2011. – №1. – С. 22-25.
4. Zatriqi V., Arifi H., Zatriqi S., Duci S., Rrecaj Sh., Martinaj M. Facial burns-our experience. // *Mater. Sociomed.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 26-27. doi: 10.5455/msm.2013.25.26-27
5. Shupp J.W., Nasabzadeh T.J., Rosenthal D.S., Jordan M.H., Fidler P., Jeng J.C. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. // *J. Burn Care Res.* – 2010. – Vol.31, №6. – P.849-873. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181f93571
6. Lohmeyer J.A., Liu F., Krüger S., Lindenmaier W., Siemers F., Machens H.G. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect. // *Langenbecks Arch Surg.* – 2011. – V.396(4). – P.543-50. doi: 10.1007/s00423-011-0761-3

Информация об авторах

Бутрин Ярослав Любомирович — майор медицинской службы, помощник начальника клиники (термических поражений и пластической хирургии) по лечебной работе кафедры термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4260-8578. E-mail: Butrin_ial@mail.ru.

Чмырёв Игорь Владимирович — д.м.н., полковник медицинской службы, начальник кафедры термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-5552-0324.

Вклад авторов

И.В. Чмырёв, Я.Л. Бутрин — разработка дизайна исследования.

И.В. Чмырёв, Я.Л. Бутрин — получение и анализ данных.

И.В. Чмырёв, Я.Л. Бутрин — написание текста рукописи.

Я.Л. Бутрин — обзор публикаций по теме статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011;37(7):1087-100. doi: 10.1016/j.burns.2011.06.005.
2. Alekseev A.A., Tyurnikov Yu.I. Analysis of the main statistical indicators of Russian burn hospitals for 2009-2012. *IV Congress of combustiologists of Russia: TEZ.Docl. Docl. M.*; 2013. (in Russ.)
3. Korotkova N.L., Dmitriev G.I. Surgical treatment of patients with the consequences of facial burns. *Traumatology and orthopedics*. 2011;(1):22-25. (in Russ.)
4. Zatriqi V, Arifi H, Zatriqi S, Duci S, Rrecaj Sh, Martinaj M. Facial burns-our experience. *Mater. Sociomed*. 2013;25(1):26-27. doi: 10.5455/msm.2013.25.26-27
5. Shupp JW1, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J. Burn Care Res*. 2010;31(6):849-873. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181f93571
6. Lohmeyer JA, Liu F, Krüger S, Lindenmaier W, Siemers F, Machens HG. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(4):543-50. doi: 10.1007/s00423-011-0761-3

Information about the authors

Yaroslav L. Butrin — major of the medical service, assistant head of the clinic (thermal lesions and plastic surgery) for the medical work of the Department of thermal lesions, S.M. Kirov Military medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4260-8578. E-mail: Butrin_ial@mail.ru.

Igor V. Chmyrev — Dr. Sci. (Med.), Colonel of the medical service, head of the Department of thermal lesions. S. M. Kirov Military medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-5552-0324.

Authors contribution

I.V. Chmyrev, Ya. Butrin — research design development.

I.V. Chmyrev, Ya. Butrin — obtaining and analysis of the data.

I.V. Chmyrev, Ya. Butrin — writing the text of the manuscript.

Ya. Butrin — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 07.01.2020

Принято к печати / Accepted: 05.05.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 611(092)

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-134-135

К памятной дате 70-летия со дня рождения профессора Кондрашева Александра Васильевича

Е.В. Чаплыгина, А.В. Маркевич, А.В. Евтушенко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Для цитирования: Чаплыгина Е.В., Маркевич А.В., Евтушенко А.В. К памятной дате 70-летия со дня рождения профессора Кондрашева Александра Васильевича. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-134-135.

Контактное лицо: Александр Владимирович Евтушенко, averost@rambler.ru.

Имя заслуженного работника высшей школы, Отличника здравоохранения, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной анатомии Александра Васильевича Кондрашева широко известно не только в нашем отечестве, но и в ближнем и дальнем зарубежье.

Родился Александр Васильевич в 1950 г. в семье военнослужащего на станции Аляты-пристань Азербайджанской ССР. В 1967 г. он окончил среднюю школу и поступил на педиатрический факультет Ростовского Государственного Медицинского Института. В 1973 г. окончил его с отличием. В студенческие годы Александр Васильевич занимался в анатомичке, принимал участие в работе анатомического кружка, препарировал. Зачеты и экзамены Александр Васильевич всегда сдавал на «отлично». За время учебы работал в профсоюзном бюро курса и в комсомольском курсовом бюро. В 1970 г. был избран секретарем комсомольской организации курса. С 1971 г. Александр Васильевич совмещал учебу в институте с работой на Центральной станции скорой помощи в качестве санитаря, диспетчера, фельдшера. После окончания РГМИ в 1973 г. Кондрашев А.В. поступает в аспирантуру при кафедре нормальной анатомии. В 1980 г. Александр Васильевич защитил кандидатскую диссертацию «Макро-микроскопическая анатомия кровеносных сосудов глазного яблока во внутриутробном развитии у человека», выполненную под руководством проф. Ю.К. Падалкина и проф. А.А. Колосовой.

С 1976 по 1985 гг. Александр Васильевич работает ассистентом, затем доцентом кафедры нормальной анатомии РГМИ.

В 1998 г. Кондрашев Александр Васильевич защитил докторскую диссертацию на тему «Возрастные и типовые особенности функциональной рентгеноанатомии сердца» (научный консультант — д.м.н., профессор В.В. Соколов).

С 2000 г. по 2003 гг. Александр Васильевич профессор кафедры, а с 2003 по июнь 2009 гг. Кондрашев А.В. заведует кафедрой нормальной анатомии РостГМУ. С 2004 по 2009 гг. под руководством проф. А.В. Кондрашева выпол-

нены и защищены 2 докторские и 4 кандидатские диссертации.

А.В. Кондрашевым опубликовано более 300 научных работ, из них 1 учебник, 62 учебных и учебно-методических пособия, 2 монографии, 2 патента на изобретения.

Основные направления научной деятельности — развитие микроциркуляторного русла глазного яблока человека в пренатальном онтогенезе, возрастные и типовые особенности функциональной рентгеноанатомии сердца человека, конституциональные особенности населения юга России в возрастном аспекте, анатомо-физиологическое обоснование эффективности массажных воздействий на организм человека.

Под руководством проф. А.В. Кондрашева в музее кафедры оформлен новый черепной отдел, созданы экспозиции, посвященные основоположникам кафедры проф. К.З. Яцуте и проф. П.А. Соколову, оформлены стенды для студентов стоматологического факультета.

С 2004 по 2009 гг. Александр Васильевич занимает должность проректора по учебно-воспитательной работе РостГМУ. Под его руководством и при непосредственном участии в вузе начала активно развиваться и совершенствоваться воспитательная деятельность, успешно начал функционировать институт кураторов студенческих групп, были организованы структуры студенческого самоуправления. Благодаря его личной активности воссоздана система воспитательной работы в университете, опубликован комплекс пособий, полностью обеспечивающих воспитательную деятельность в вузе.

Проблемы и нужды каждого сотрудника кафедры нормальной анатомии от профессора до лаборанта были хорошо известны Александру Васильевичу. Он старался помочь каждому, с удовольствием делился своим опытом и знаниями. Александру Васильевичу очень нравилось проводить практические занятия со студентами. Он так интересно преподавал анатомию, любил учебный процесс, считал анатомическую науку фундаментом для развития клинического мышления, что к нему хотели попасть в ученики. Студенты с огромным удовольствием слушали лекции Александра Васильевича, которые он

читал доступным языком. Кондрашев А.В. был мастером устного рассказа, умел рассказать любую историю образно и красочно. В нем была искра творчества. Все годы он много работал над научными и методическими трудами и, кроме того, оставил нам художественное произведение «Полонез доктора Воробьева». До последних дней своей жизни он оставался активным и деятельным. Общался с коллегами, руководил работой кафедры.

К сожалению, жизнь Александра Васильевича Кондрашева оборвалась слишком рано. 14 июня 2009 г. ка-

федра потеряла талантливого анатома, мудрого наставника и очень хорошего, доброго, искреннего человека. Заслуги Александра Васильевича в области научной и педагогической деятельности отмечены такими званиями, как Заслуженный работник высшей школы и Отличник здравоохранения. Последняя награда была от Министерства Здравоохранения и Социального Развития Российской Федерации за многолетний и добросовестный труд.

Информация об авторах

Елена Викторовна Чаплыгина — д.м.н., проф., заведующая кафедрой нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Алла Валентиновна Маркевич — к.м.н., доц., доцент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: avmarkevich38@mail.ru.

Александр Владимирович Евтушенко — к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: averost@rambler.ru.

Information about the authors

Elena V. Chaplygina — Dr. Sci. (Med.), prof., Head of Department of normal anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Alla V. Markevich — Cand. Sci (Med), assistant of the Department of normal anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: avmarkevich38@mail.ru.

Aleksandr V. Evtushenko — Cand. Sci (Med), assistant of the Department of normal anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: averost@rambler.ru.

Получено / Received: 13.03.2020

Принято к печати / Accepted: 31.03.2020

Для заметок

