



Медицинский вестник Юга России
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

Т. 14 № 3 2023
(июль–сентябрь)

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., доц. Андреева И.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

Д.м.н., проф. Винников Д.В. (Алматы, Казахстан)

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

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

Д.б.н., доц. Дженкова Е.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

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

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

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

К.м.н. Носков А.К. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Пампура А.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, 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., 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. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

Редакционный совет:

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

Академик РАН, 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)

Академик РАН, д.м.н., проф. Караулов А.В. (Москва, Россия)

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

Д.м.н., проф. Крупицкий Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)

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

Академик РАН, д.м.н., проф. Мартынов А.И. (Москва, Россия)

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

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

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

Д.м.н., проф. Фельдблюм И.В. (Пермь, Россия)

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

MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).

MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Технический редактор

Соколова А. В.

Ответственный секретарь

Богданова Д. П.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.

344004, Ростов-на-Дону, Рабочая пл., 25,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 27.09.2023 Заказ № ??

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, 2022

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: 3.1.14 — Акушерство и гинекология, 3.1.17 Психиатрия и наркология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.20 — Кардиология, 3.1.21 — Педиатрия; 3.1.22 — Инфекционные болезни; 3.2.2 — Эпидемиология; 3.2.4 — Медицина труда, 3.2.7 — Аллергология и иммунология. Все статьи публикуются бесплатно.

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

Scientific journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

Vol. 14 № 3 2023
(July – September)

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), Associated Prof. Andreeva I.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vinnikov D.V. (Almaty, KZ)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenskova E.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Kartashev V.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (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. Mindlina A.Y. (Moscow, Russia)
Cand. Sci. (Medicine) Noskov A.K. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Pampura A.N. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N. Yu. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev 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), Associated Prof. 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. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Consulting Editors:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Karaulov A.V. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Krupitsky E.M. (St. Petersburg, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Martynov A.I. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev A.G. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Feldblum I.V. (Perm, Russia)
MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).
MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

Postal address:

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

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

- ▶ Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Черемных Р.В., Андреева А.А., Боровиков М.И.
ВАГИНАЛЬНЫЙ И ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ МИКРОБИОМ:
ОЦЕНКА, ВЛИЯНИЕ НА ИМПЛАНТАЦИЮ ЭМБРИОНА 5

3.1.18. Внутренние болезни

- ▶ Волкова Н.И., Волков А.В.
МЕДИЦИНСКИЙ ДИАГНОЗ И ЕГО СУЩНОСТЬ. 16
- ▶ Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Ждамарова О.И., Ершова С.В.
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ И ОСОБЕННОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ 24
- ▶ Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ 30

3.1.19. Эндокринология

- ▶ Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Шайдуллина М.Р., Исламова Д.Р., Гумерова А.Х.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА МАК-КЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА (МОБ) 37

3.1.21. Педиатрия

- ▶ Белых Н.А., Захарова А.В., Пизнюр И.В., Анисеева Н.А., Стежкина Е.В., Деева Ю.В.
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ЛЁГКОГО У РЕБЁНКА. 41
- ▶ Домрачева А.М., Фомина-Чертоусова Н.А., Созаева Д.И.
РАЗВИТИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СИНДРОМЕ ГОРХЭМА-СТОУТА 46
- ▶ Тараканов А.В., Лебедеенко А.А., Ладанова Е.С., Тараканова Т.Д., Скородумова Е.Г., Яцук А.Н.
МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ДЕВОЧЕК
В ПРЕ- И ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДАХ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ 51

3.1.22. Инфекционные болезни

- ▶ Старков Ф.И., Шалин В.В., Миронов В.С., Миронов А.В.
МИЛУОКСКИЙ ПРОТОКОЛ — ОТ ИДЕИ ДО РЕАЛИЗАЦИИ 59
- ▶ Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Дуванова О.В., Шипко Е.С., Труфанова А.А., Иванова И.А., Евдокимова В.В.
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ВЕЗИКУЛ НАРУЖНЫХ МЕМБРАН
АТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ VIBRIO CHOLERAЕ O1 СЕРОГРУППЫ. 66

3.2.2 Эпидемиология

- ▶ Березняк Е.А., Тришина А.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Симонова И.Р., Добровольский О.П., Лях О.В., Кузнецов Д.В., Носков А.К.
ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (2020–2022 ГГ.) 73
- ▶ Носков А.К., Шлык С.В., Харсеева Г.Г., Логвин Ф.В., Ковалев Е.В., Шитова Н.В., Твердохлебова Т.И., Теплякова Е.Д., Баташев В.В., Кретенчук О.Ф., Дорофеева И.К., Туева О.Н., Занина М.Я.
ОБ ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ В РОССИИ — РОСТОВСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ЭПИДЕМИОЛОГОВ,
МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ 82

3.2.7 Аллергология и иммунология

- ▶ Резниченко Н.А., Золото Е.В., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Немсадзе И.Г., Прилуцкий А.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В.
КОРРЕЛЯЦИИ ЦИТОКИНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СИНТЕЗ СТРУКТУРНЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ. 92
- ▶ Сизякина Л.П., Сергеева А.И.
ВЛИЯНИЕ МЕЗОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДЫ НА ВРОЖДЕННЫЙ
И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ. 101

3.3.1 Анатомия человека

- ▶ Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Суханова О.П., Гончарова З.А., Корниенко Н.А., Стефанова Е.Д.
АНОМАЛИЯ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ЕЁ ПРИТОКОВ. 105

CONTENTS

3.1.4. Obstetrics and gynecology

- ▶ Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Kravtsova E.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I., Cheremnykh R.V., Andreeva A.A., Borovikov M.I.
VAGINAL AND ENDOMETRIAL MICROBIOME: EVALUATION, EFFECT ON EMBRYO IMPLANTATION 5

3.1.18. Internal diseases

- ▶ Volkova N.I., Volkov A.V.
MEDICAL DIAGNOSIS AND ITS NATURE. 16
- ▶ Eliseeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Zhdamarova O.I., Ershova S.V.
PREVALENCE OF VITAMIN D LEVEL DISORDERS IN THERAPEUTIC PATIENTS AND FEATURES
OF THEIR CORRECTION. 24
- ▶ Perfil'yeva M.Yu., Sotskaya Y.A.
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROPOSED THERAPY ON ENERGY METABOLISM
PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER LESIONS ON THE BACKGROUND OF SECONDARY
IMMUNODEFICIENCY STATE 30

3.1.19. Endocrinology

- ▶ Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Shaidullina M.R., Islamova D.R., Gumerova A.K.
CLINICAL CASE OF MCCUNE–ALBRIGHT–BRAITSEV SYNDROME (MAS) 37

3.1.21. Pediatrics

- ▶ Belykh N.A., Zakharova A.V., Piznyur I.V., Anikeeva N.A., Styazhkina E.V., Deeva Yu.V.
DIFFICULTIES IN DIAGNOSING A MYOFIBROBLASTIC LUNG TUMOR IN A CHILD 41
- ▶ Domracheva A.M., Fomina-Chertousova N.A., Sozaeva D.I.
DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION ON THE BACKGROUND
OF ZOLEDRONIC ACID THERAPY IN GORHAM-STOAT SYNDROME. 46
- ▶ Tarakanov A.V., Lebedenko A.A., Ladanova E.S., Tarakanova T.D., Skorodumova E.G., Yatsuk A.N.
MICROWAVE RADIOTHERMOMETRY OF KNEE JOINTS IN GIRLS IN PRE- AND PUBERTAL PERIODS 51

3.1.22 Infectious diseases

- ▶ Starkov F.I., Shalin V.V., Mironov V.S., Mironov A.V.
MILWAUKEE PROTOCOL — FROM IDEA TO IMPLEMENTATION 59
- ▶ Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Duvanova O.V., Shipko E.S., Trufanova A.A., Pasyukova N.I., Ivanova I.A.,
Evdokimova V.V.
PREVENTIVE EFFICACY OF PREPARATIONS OF VESICLES OF EXTERNAL MEMBRANES OF ATOXYGENIC
STRAINS OF VIBRIO CHOLERAЕ O1 SEROGROUP 66

3.2.2 Epidemiology

- ▶ Bereznyak E.A., Trishina A.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Dobrovolsky O.P., Liakh O.V.,
Kuznetsov D.V., Noskov A.K.
EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
IN THE ROSTOV REGION (2020–2022). 73
- ▶ Noskov A.K., Shlyk S.V., Kharseeva G.G., Logvin F.V., Kovalev E.V., Shitova N.V., Tverdokhlebova T.I., Teplyakova E.D.,
Batashev V.V., Kretenchuk O.F., Dorofeeva I.K., Tueva O.N., Zanina M.Ya.
ABOUT THE HISTORY OF MEDICAL SOCIETIES IN RUSSIA — ROSTOV REGIONAL BRANCH
OF THE ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL SOCIETY OF EPIDEMIOLOGISTS, MICROBIOLOGISTS
AND PARASITOLOGISTS. 82

3.2.7 Allergology and immunology

- ▶ Reznichenko N.A., Zoloto E.V., Maylyan E.A., Lesnichenko D.A., Nemsadze I.G., Prilutskii A.S., Bagriy A.E., Trunova O.A.,
Prokhorov E.V.
CORRELATIONS OF CYTOKINES, REGULATING THE SYNTHESIS OF STRUCTURAL MACROMOLECULES
OF CONNECTIVE TISSUE, IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
IN ADOLESCENT GIRLS. 92
- ▶ Sizyakina L.P., Sergeeva A.I.
INFLUENCE OF PREPARATIONS WITH PEPTIDES ON INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY 101

3.3.1 Human anatomy

- ▶ Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Sukhanova O.P., Goncharova Z.A., Kornienko N.A., Stefanova E.D.
ANOMALY OF THE INFERIOR VENA CAVA AND ITS TRIBUTARIES 105

Оригинальная статья
УДК 618.177-089.888.11
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-5-15>

Вагинальный и эндометриальный микробиом: оценка, влияние на имплантацию эмбриона

И.И. Куценко¹, И.О. Боровиков¹, Е.И. Кравцова¹, В.П. Булгакова¹, О.И. Боровикова¹,
Р.В. Черемных¹, А.А. Андреева¹, М.И. Боровиков²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Игорь Олегович Боровиков, bio2302@mail.ru

Аннотация. Цель: оценка микробиома влагалища и полости матки с использованием маточного катетера с кангвой направляющей у инфертильных пациенток перед проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения. **Материалы и методы:** были взяты и изучены образцы вагинального и эндометриального соскобов, полученные от 73 инфертильных женщин, запланировавших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Образцы были проанализированы областями V3-V4-V6 с помощью метода секвенирования гена 16S рРНК. **Результаты:** обнаружены существенные различия в таксономии эндометрия и вагинального микробиома. Совпадения по микробиологическому составу выявлены у 18,2% пациенток. Эндометриальные лактобацилло-доминантные микробиоценозы встречались у 24,8% женщин, вагинальные — у 56,7%. Сравнение между пациентками с отрицательными и положительными результатами ЭКО (наступление биологической беременности) не смогло идентифицировать какой-либо микроорганизм, связанный с успехом процедуры, при этом биоразнообразие микробиоты эндометрия было выше среди женщин, успешно реализовавших свою репродуктивную функцию. Индекс равноправия Шеннона (J) у беременных и небеременных женщин составил 0,76 (0,57–0,87) и 0,55 (0,51–0,64) соответственно (p=0,002). **Заключение:** использование разработанного маточного катетера с кангвой направляющей для адекватной оценки микробиома эндометрия является перспективным и обоснованным. Правильная оценка эндометриального микробиоценоза способствует адекватной диагностике патологических процессов, происходящих в полости матки, что позволит провести правильную терапию, направленную на повышение рецептивности эндометрия и в дальнейшем способствовать реализации репродуктивной функции женщины.

Ключевые слова: эндометриальный микробиом, инфертильность, секвенирование гена 16S рРНК, экстракорпоральное оплодотворение, двухпросветный маточный зонд с кангой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Черемных Р.В., Андреева А.А., Боровиков М.И. Вагинальный и эндометриальный микробиом: оценка, влияние на имплантацию эмбриона. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):5-15. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-5-15.

Vaginal and endometrial microbiome: evaluation, effect on embryo implantation

I.I. Kutsenko¹, I.O. Borovikov¹, E.I. Kravtsova¹, V.P. Bulgakova¹, O.I. Borovikova¹, R.V. Cheremnykh¹,
A.A. Andreeva¹, M.I. Borovikov²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Igor O. Borovikov, bio2302@mail.ru

Abstract. Objective: assessment of the microbiome of the vagina and uterine cavity using a uterine catheter with a collet guide in infertile patients before the in vitro fertilization procedure. **Materials and methods:** samples of vaginal and endometrial scrapings obtained from 73 infertile women who had planned an in vitro fertilization (IVF) procedure were taken and studied. The samples were analyzed by V3-V4-V6 regions using the 16S rRNA gene sequencing method. **Results:** significant differences were found in the taxonomy of the endometrium and vaginal microbiome - coincidences in microbiological composition were detected in 18.2% of patients. Endometrial lactobacillus-dominant microbiocenoses occurred in 24.8% of women, vaginal — in 56.7%. Comparisons between patients with negative and positive IVF (onset of biological pregnancy) results failed to identify any microorganism associated with the success of the procedure, with endometrial microbiota biodiversity being higher among women who successfully exercised their reproductive function. The Shannon Equality Index (J) for pregnant and non-pregnant women was 0.76 (0.57–0.87) and 0.55 (0.51–0.64), respectively (p=0.002). **Conclusion:** the use of a developed uterine catheter

with a collet guide for an adequate assessment of the endometrial microbiome is promising and justified. The correct assessment of the endometrial microbiocenosis contributes to the adequate diagnosis of pathological processes occurring in the uterine cavity, which will allow for proper therapy aimed at increasing the receptivity of the endometrium and, in the future, contributing to the realization of the reproductive function of a woman.

Keywords: endometrial microbiome, infertility, 16S rRNA gene sequencing, in vitro fertilization, two-lumen uterine probe with collet.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Kravtsova E.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I., Cheremnykh R.V., Andreeva A.A., Borovikov M.I. Vaginal and endometrial microbiome: evaluation, effect on embryo implantation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):5-15. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-5-15

Введение

Репродуктивный микробиом является новой темой в области акушерства и гинекологии [1–6]. В частности, особый интерес представляет микробиом полости матки, а именно эндометрия — анатомической ниши, где микроорганизмы с низким содержанием биомассы могут модулировать местную иммунную среду [7]. Интерес в первую очередь обусловлен влиянием микробиоты на имплантацию эмбриона и формирование плаценты, что потенциально влияет на фертильность и развитие акушерских осложнений [2, 4, 8, 9]. Недавние исследования показали, что в контексте экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) микробиота эндометрия, в которой не доминируют лактобациллы (определяемая как <90% *Lactobacillus spp.*) была связана со значительным снижением показателей имплантации, беременности и живорождений [10–12].

Основанные на секвенировании методы обнаружения бактерий в настоящее время являются краеугольным камнем оценки микробиома в анатомических участках с низкой биомассой. Эти методы метабаркодирования основаны на амплификации и секвенировании бактериального гена рибосомальной РНК 16S (рРНК), содержащего девять гипервариабельных областей (V1–V9), что позволяет различать и количественно оценивать различные виды микробов, присутствующие в конкретном образце [13–15]. Существенным ограничением в исследовании эндометриального микробиома являются применяемые в настоящее время методы забора проб для его анализа, которым до сих пор не уделяется достаточного внимания. При этом данные процедуры обладают одним общим недостатком, а именно возможностью контаминации образцов эндометрия цервикальными или вагинальными микроорганизмами, то есть контаминацией из анатомических областей с высокой биомассой и плотностью микроорганизмов (на 10^7 и 10^5 и выше, чем в эндометрии), что может полностью нивелировать результаты исследований [4, 10, 16]. Соответственно проведенные исследования, изучавшие микробиом эндометрия с использованием трансцервикального катетера для отбора проб и исследования с использованием гистообразца эндометрия, полученного при гистерэктомии и достигающего полости эндометрия, показали радикально разные результаты как с точки зрения плотности микроорганизмов, так и колонизирующих видов [1, 17–20].

В настоящем исследовании мы предлагаем для получения образцов эндометрия и оценки микробиоты использовать двуполостные маточные катетеры с канговой

направляющей собственной модификации, обычно используемые для переноса эмбрионов. Ожидается, что эта система маточного катетера уменьшит возможную контаминацию микроорганизмами шейки матки и влагалища. Чтобы исследовать достоверность этой модальности сбора образцов, мы сравнили микробиоты эндометрия и влагалища у infertile женщин, запланировавших процедуру ЭКО и перенос замороженных эмбрионов. В качестве вторичной цели мы также оценили связь полученной микробиоты с последующей вероятностью беременности.

Цель исследования — оценка микробиома влагалища и полости матки с использованием маточного катетера с канговой направляющей у infertile пациенток перед проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 73 женщины (средний возраст — $34,1 \pm 3,7$ лет) с infertильностью перед подготовкой к циклу ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), имеющие бластоцисты для криопереноса в 5 центрах репродукции г. Краснодар (Клиника Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ), центр планирования семьи Краевого перинатального центра Детской краевой клинической больницы (ДККБ), центр репродукции клиники «Екатерининская», клиника мужского и женского здоровья «ОХУ-center», клиника репродукции «Эмбрио») в период с 01.2021 по 01.2023 гг. (табл. 1).

Критерии исключения: 1) текущий диагноз «Воспалительное заболевание органов малого таза» (ВЗОМТ); 2) наличие гидросальпинкса; 3) клинически значимые аномалии полости эндометрия, включая миому, полипы эндометрия и маточную перегородку, синдром Ашермана; 4) проведенная в течение последнего месяца антибактериальная терапия; 5) гормональное лечение (прогестины, эстропрогестины или гонадотропины) в течение последнего месяца; 6) аномальное маточное кровотечение; 7) перенос эмбрионов, запланированный в том же менструальном цикле. Женщины, согласившиеся на участие, были проинформированы о цели исследования, возможном дискомфорте процедуры и возможных рисках и подписали информированное согласие.

Образцы из полости матки для микробиологического исследования брались у женщин, находящихся в литотомическом положении на гинекологическом кресле с осмотром в зеркалах (типа Куско) между 15 и 25

Таблица / Table 1

Исходная характеристика пациенток
Initial characteristics of patients

Данные / data	n=73	ДИ / IQR; %
Возраст (лет) / age (years)	34,1	27–38
ИМТ / BMI (kg/m ²)	26,3	19,9–28,2
Курение / smoking	17	23,3
АМГ / AMG (ng/ml)	2,34	2,23–3,65
Предыдущая беременность / previous pregnancy	55	75,3
Предыдущие живорождения / previous live births	32	43,8
Продолжительность бесплодия (лет) / duration of infertility (years)	3	2–7
Причина бесплодия / cause of infertility		
Мужской фактор / male factor	9	12,3
Трубный фактор / pipe factor	7	9,6
Эндометриоз / endometriosis	11	15,1
Идиопатическое бесплодие / idiopathic infertility	37	50,7
Смешанный / mixed	9	12,3
Количество попыток ЭКО / number of IVF attempts		
1	5	6,8
2	11	15,1
≥3	57	78,1
Подготовка эндометрия к переносу / preparation of the endometrium for transfer		
ЗГТ / HRT	21	28,8
Природный цикл / natural cycle	52	71,2

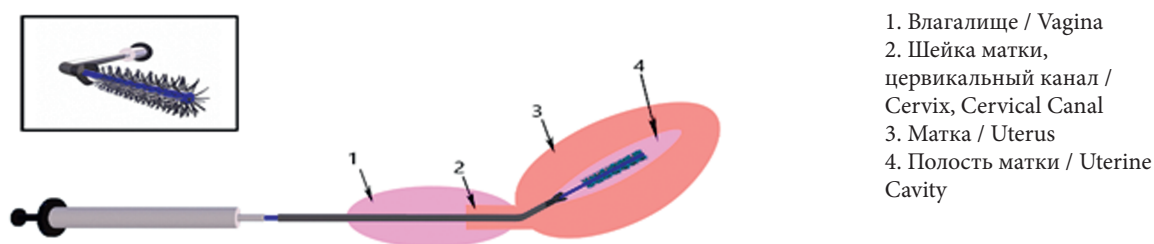


Рисунок 1. Маточный двухпросветный канговый зонд для отбора проб эндометрия
Figure 1. Uterine double-lumen collet probe for endometrial sampling

Примечание: наружный полый катетер (представленный серым цветом) совмещается с дистальной цервикального канала, затем, после раскрытия канги, внутренний зонд с меньшим диаметром (представленный синим цветом) проходит через первый и собирает соскоб эндометрия, избегая контактов со слизистыми оболочками влагалища и шейки матки (приоритетная справка на изобретение №2022127503/14(060304) от 21.10.2022).

Note: the outer hollow catheter (represented in gray) is combined with the distal cervical canal, then, after the opening of the collet, an internal probe with a smaller diameter (represented in blue) passes through the first and collects the scraping of the endometrium, avoiding contact with the mucous membranes of the vagina and cervix (priority reference for invention No. 2022127503/14 (060304) of 21.10.2022).

днями естественного менструального цикла. Отбор проб производился с трансабдоминальной ультразвуковой визуализацией. Сначала брался образец вагинальной микрофлоры с заднего свода влагалища (стерильный тампон), затем, после удаления цервикальной слизи стерильным тампоном, максимально избегая контакта со стенками влагалища и нестерильными поверхностями, вводился маточный двухпросветный кантовый зонд, проводился забор материала эндометрия, после чего проводилось закрытие канги и зонд извлекался (рис. 1).

Содержимое зонда суспендировали в 150 мкл стерильного физиологического раствора, предварительно приготовленного в 1 мл стерильной пробирки Эппендорфа, затем дистальную часть катетера (2–3 мм) отламывали и опускали внутрь пробирки вместе с физиологическим раствором (пробирку хранили при температуре –80°C).

На момент оценки образцы из влагалища и полости матки размораживали и выделяли бактериальную ДНК для её исследования методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ): ДНК выделяли из 100 мкл пробы с использованием набора реагентов «Проба-ГС». Этот тест позволяет одновременно амплифицировать и обнаруживать целевые нуклеиновые кислоты микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides fragilis*, а также *Lactobacillus* spp. (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*). Анализ обеспечивает автоматическую интерпретацию микрофлоры с использованием количественного анализа.

Секвенирование 16S рРНК бактериальных генов выполняли с использованием набора раствора микробиоты В для гипервариабельных областей V3–V4–V6 путём использования дегенеративных праймеров, включающих в себя 2 исследования: ЕММА® (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis — анализ микрофлоры эндометрия для оценки репродуктивного прогноза) и ALICE® (Analysis of Infectious Chronic Endometritis — анализ патогенной микрофлоры эндометрия («Igenomix», Spain)) [14, 15]. Полученная амплификация гипервариабельных областей V3–V4–V6 позволяет идентифицировать большинство бактериальных популяций, присутствующих в микробиоте. Данные секвенирования анализировались автоматически с помощью программного обеспечения MicroBAT (Microbiota analysis Tool, Igenomix, Spain), предоставляющего отчёт для каждого образца с назначением операционных таксономических единиц (OTU).

Данные анализировались с помощью программного обеспечения Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0, IL, США). Данные были представлены как число (%), среднее $\pm$ SD или медиана (межквартильный диапазон (interquartile range) — IQR). Сравнения проводились с использованием Т-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Фишера (значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми). Относительная доля различных бактериальных родов была рассчитана с использованием в качестве знаменателя только общего числа информативных считываний. Микробиом эндометрия считался

лактобацилло-доминантным, если относительное содержание *Lactobacillus* превышало 90%. Индекс Шеннона (SH) и индекс эквивалентности Шеннона был рассчитан программным обеспечением MicroBAT.

Исследование было одобрено Этическим комитетом КубГМУ (протокол №17 от 12.01.2021) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотр 2013, Бразилия), правилами Надлежащей клинической практики (GCP; 2016, Астана) и клинической практики в РФ (приказ МЗ РФ №200н, 2016). Обследование пациенток проводилось согласно приказам МЗ РФ №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», №803н от 31.07.2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» (2021).

Результаты

Межквартильный диапазон (IQR) — общее число показаний последовательностей для эндометрия и вагинальных образцов составило 2583 (385–6083) и 3822 (910–6920) соответственно, IQR-индексы Шеннона для них составили 2,73 (2,49–3,17) и 1,70 (1,44–2,22) ($p < 0,001$), IQR-индексы эквивалентности Шеннона — 0,57 (0,52–0,74) и 0,44 (0,40–0,53) ($p < 0,001$). Преобладание лактобациллярной микрофлоры отмечено в 30,1% (22/73) эндометриальных и 53,4% (39/73) вагинальных образцов; у 86,3% (19/22) женщин, у которых *Lactobacillus* spp. был наиболее распространённым видом в образцах эндометрия, также имели *Lactobacillus* в качестве наиболее распространённого вида во влагалищных образцах. Пациентки, микрофлору которых можно было классифицировать как *Lactobacillus-dominantus* (*Lactobacillus* >90%), выявлены в 8,2% (6/73) эндометриальных и 41,1% (30/73) вагинальных образцов (индекс корреляции Спирмена между долей *Lactobacillus* spp. в эндометриальных и вагинальных образцах составил $Rho = 0,53$, $p < 0,001$ — слабая корреляция) (табл. 2).

Доминантные бактериальные роды микробиоты эндометрия и влагалища совпали только у 9,6% (7/73) женщин. Для эндометрия наиболее распространёнными бактериальными родами были *Lactobacillus*, *Pelomonas*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Escherichia coli* (табл. 2-3). Для влагалища это были *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Bifidobacterium*.

При этом данные мультиплексной ПЦР-РВ в эндометриальных образцах существенно не совпадали с результатами 16srРНК секвенирования, что представляется логичным, так как система ПЦР-детекции в первую очередь направлена на обнаружение микрофлоры, ответственной за развитие бактериального вагиноза и не является тропной к эндометрию (табл. 3).

Результаты

Далее 89,0% (65/73) пациенткам произведён перенос размороженных эмбрионов 3–5 дня (8 женщинам перенос был отменён, так как не была достигнута оптимальная толщина эндометрия). Регистрировалась лишь клиническая беременность (визуализация сердечной

Таблица / Table 2

Наиболее распространённые роды бактерий в микробиоте эндометрия и влагалища
The most common types of bacteria in the endometrial and vaginal microbiota

Место Place	Вид Species	Встречаемость Prevalence >1%	Встречаемость Prevalence (%; ди)	Наиболее часто встречаемые роды Most prevalent species	Доминирующие роды Dominant species (>90%)
endometrium	Lactobacillus	61 (83,6%)	13 (3-37)	22 (30,1%)	6 (8,2%)
	Propionibacterium	54 (74,0%)	7 (4-14)	3 (4,1%)	0 (0,0%)
	Pelomonas	51 (69,9%)	6 (2-9)	6 (8,2%)	0 (0,0%)
	Pseudomonas	46 (63,0%)	8 (2-14)	4 (5,5%)	0 (0,0%)
	Streptococcus	38 (52,0%)	2 (1-3)	2 (2,7%)	0 (0,0%)
	Escherichia coli	37 (50,7%)	4 (1-11)	6 (8,2%)	3 (4,1%)
vagina	Lactobacillus	68 (93,1%)	83 (27-99)	39 (53,4%)	30 (41,1%)
	Gardnerella	23 (31,5%)	31 (15-62)	11 (15,1%)	4 (5,5%)
	Bifidobacterium	17 (23,3%)	50 (8-87)	9 (12,3%)	5 (6,8%)

деятельности на 6-й неделе), которая наблюдалась у 31,5% (23/73) женщин, живорождение — у 24,7% (18/73) пациенток (у 5,5% (4/73) произошел самопроизвольный выкидыш, у 6,8% (5/73) — преждевременные роды (22–36 недель гестации), остальные 19,2% (14/73) родоразрешены в доношенном сроке беременности).

Из 23 женщин с успешным результатом ЭКО (параметр — наступившая клиническая беременность) преобладание лактобациллярной микрофлоры в эндометриальных и вагинальных пробах было отмечено у 11 (47,8%) — 2 (8,7%) в эндометрии и 9 (39,1%) — во влагалище ($p=0,16$). При этом не отмечено существенных различий между группами с положительным и отрицательным результатами ЭКО: индекс Шеннона для образцов эндометрия между беременными и небеременными женщинами составил 2,41 (1,12–3,90) и 3,29 (2,84–3,82) ($p=0,036$) соответственно, индекс эквитабельности Шеннона — 0,76 (0,57–0,87) и 0,55 (0,51–0,64) ($p=0,002$), что может свидетельствовать о более высоком биоразнообразии в связи с установлением беременности, но, учитывая количество выборки, не является достоверным (рис. 1–2).

Статистически значимая разница выявилась для обоих индексов в микробиомах эндометрия ($p=0,036$ и $p=0,002$ соответственно), и, наоборот, никаких существенных различий для вагинальных микробиомов не наблюдалось.

Обсуждение

Небеременные результаты данного исследования с использованием авторского метода получения проб эндометрия позволили выявить существенные различия в таксономии между составом эндометрия и вагинального микробиома, что подтверждает его обоснованность. При этом не получено подтверждения о выраженном положительном влиянии доминирования лактобациллярной микрофлоры эндометрия на успех ЭКО, как и об отрицательном влиянии условно-патогенной флоры, ответственной за развитие локальных генитальных дисбиозов. Интересно, что мы наблюдали более высокие показатели индексов Шеннона среди женщин с положительным

результатом переноса эмбриона (наступления клинической беременности).

Влагалище и шейка матки являются областями с высоким содержанием биомассы, что обуславливает в большинстве случаев значительную контаминацию биоматериала при их прохождении (концентрация микроорганизмов в шейке матки оценивается, как в 10^5 более высокое, чем в эндометрии), что и является существенным ограничением в оценке эндометриального микробиоценоза, что обуславливает актуальность поиска новых методов трансцервикального сбора биоматериала [10]. При этом наша оценка состава микробиома эндометрия и влагалища и, что особенно важно, оценка её влияния на результативность программ ЭКО, во многом отличается от данных других исследователей [1]. При этом как нами, так и большинством авторов не ставится под сомнение сходство между вагинальным и эндометриальным микробиоценозом, что обусловлено их взаимозависимостью и близостью расположения, но, по нашему мнению, наблюдение различий является доводом в пользу точности нашей техники отбора проб.

До настоящего времени в клинической практике были попытки преодолеть контаминацию цервикально-вагинальным содержимым образцов эндометрия. Liu et al. (2019) использовали катетер с двойной оболочкой для получения образца эндометрия [21]. Зарегистрированные ими результаты о более выраженной контаминации эндометрия по сравнению с вагинальными образцами *Lactobacillus* неоднозначны. При этом другие исследователи (Carosso et al., 2020), которые использовали двухпросветные катетеры для переноса эмбрионов, показали среднюю частоту *Lactobacillus* (27%), что коррелирует с результатами большинства исследований [22]. Так, Verstraeten et al. (2016) использовали трансцервикальное устройство с силиконовой щеточкой в оболочке и предназначенное для сбора гистобразцов эндометрия и не смогли показать доминирование *Lactobacillus* в его микробиоме, при этом сообщается о довольно «грубом» воздействии данной щеточки, нарушающей целостность эндометрия [23]. Qiu et al.

Таблица / Table 3

Сравнительные результаты микробиоты эндометрия
Comparative results of the endometrial microbiota

Пациент Patient №№	PCR-RT (femoflor-16®)	rRNA 16s (EMMA®; ALICE®)
	Отрицательный исход ЭКО Negative outcome of IVF	
1	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.
2	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>E. coli</i>	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>E. coli</i>
3	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.
4	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	<i>E. coli</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i>
5	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i>
6	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Propionibacterium</i>
7	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
8	negative	<i>Streptococcus</i> , <i>Pelomonas</i>
9	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Streptococcus</i>
10	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Propionibacterium</i>
11	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Megasphaera</i>
12	<i>Candida albicans</i>	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i>
13	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
14	negative	<i>Bifidobacterium</i>
15	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Pelomonas</i>	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus</i>
16	negative	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Pelomonas</i>
17	<i>Lactobacillus</i> spp.	negative
18	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Megasphaera</i>
19	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
20	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
21	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Ureaplasma</i>	<i>Bifidobacterium</i>
22	negative	<i>Lactobacillus</i> spp.
23	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>
24	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
25	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Megasphaera</i>
26	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Propionibacterium</i>
27	<i>Staph. spp.</i> , <i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i>
28	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
29	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staph. spp.</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.
30	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i>
31	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Propionibacterium</i>
32	<i>Lactobacillus</i> spp.	negative
33	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>C. albicans</i>	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i>
34	negative	<i>Prevotella</i>
35	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
36	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.
37	<i>G. vaginalis</i> , <i>Pelomonas</i>	<i>Propionibacterium</i> , <i>Pelomonas</i>
38	negative	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Prevotella</i>
39	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Veillonella</i>

Пациент Patient №№	PCR-RT (femoflor-16®)	rRNA 16s (EMMA®; ALICE®)
	Отрицательный исход ЭКО Negative outcome of IVF	
40	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
41	<i>Lactobacillus spp., E. coli</i>	negative
42	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
43	<i>Lactobacillus spp., Enterobacteriaceae</i>	<i>Lactobacillus spp., Enterococcus spp.</i>
44	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Propionibacterium</i>
45	<i>Lactobacillus spp., Pelomonas</i>	<i>Megasphaera</i>
46	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
47	<i>Lactobacillus spp., Ureaplasma</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
48	<i>Lactobacillus spp.</i>	negative
49	<i>Lactobacillus spp., E. coli</i>	<i>Lactobacillus spp., Veillonella</i>
50	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
	Положительный исход ЭКО (клиническая беременность) Positive outcome of IVF (clinical pregnancy)	
51	<i>Lactobacillus spp., Strept. spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Streptococcus</i>
52	<i>Lactobacillus spp., Pelomonas</i>	<i>Staphylococcus</i>
53	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Propionibacterium</i>
54	<i>Streptococcus spp., Pelomonas</i>	<i>Streptococcus, Megasphaera</i>
55	<i>Enterococcus spp., Candida albicans</i>	<i>Enterococcus spp., Streptococcus</i>
56	<i>Lactobacillus spp., Staphylococcus spp</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
57	<i>Enterococcus spp., Ureaplasma</i>	<i>Enterococcus spp., Bifidobacterium</i>
58	<i>Lactobacillus spp., E. coli, Staph. spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Staphylococcus</i>
59	<i>Ureaplasma, Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus spp., Prevotella</i>
60	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
61	<i>Lactobacillus spp., Enterococcus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Megasphaera</i>
62	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Pelomonas</i>
63	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
64	<i>Lactobacillus spp., Pelomonas</i>	<i>Bifidobacterium</i>
65	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
66	<i>E. coli, Pelomonas</i>	<i>Lactobacillus spp., Pelomonas</i>
67	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
68	<i>Staph. spp., Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus spp., Staphylococcus</i>
69	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
70	<i>Lactobacillus spp., Staph. spp.</i>	negative
71	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp., Bifidobacterium</i>
72	<i>Lactobacillus spp., Enterobacteriaceae</i>	<i>Propionibacterium</i>
73	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>

(2021) которые выполняли с целью обхода контаминации гистероскопический забор образцов, сообщали о еще более низкой частоте обнаружения *Lactobacillus* — 7% (существенным недостатком данного метода является его сложность и инвазивность) [24]. Таким образом, до настоящего времени наиболее успешным было использование двухпросветных катетеров для переноса

эмбрионов [25, 26]. Но при этом методе всё же существует риск загрязнения при прохождении внутреннего катетера через наружный. Используемая нами модель за счёт открытия/закрытия цангового механизма помогает преодолеть этот риск.

Также мы попытались провести параллели между составом микробиома эндометрия и результативностью

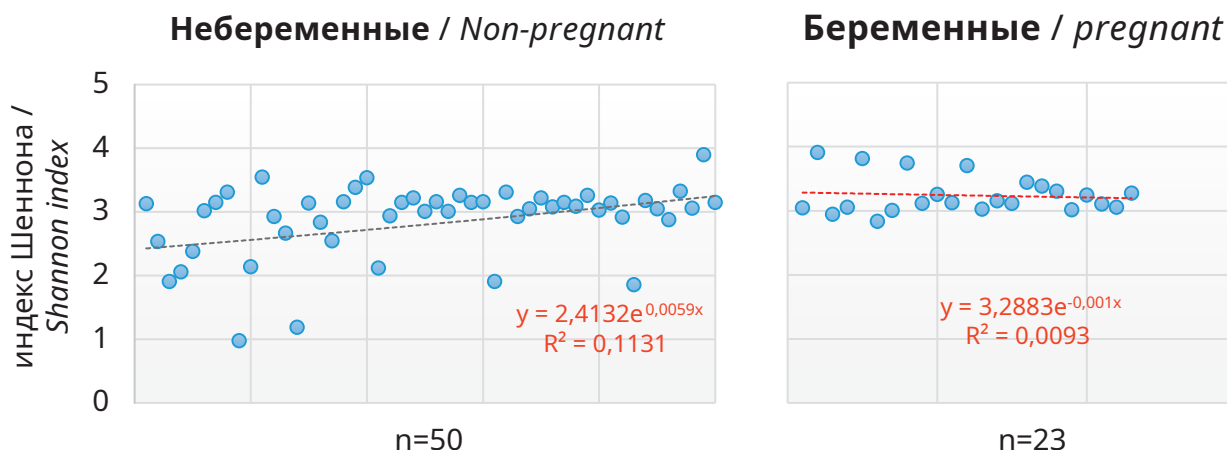


Рисунок 2. Индекс Шеннона в образцах эндометрия
Figure 2. Shannon index in endometrial samples

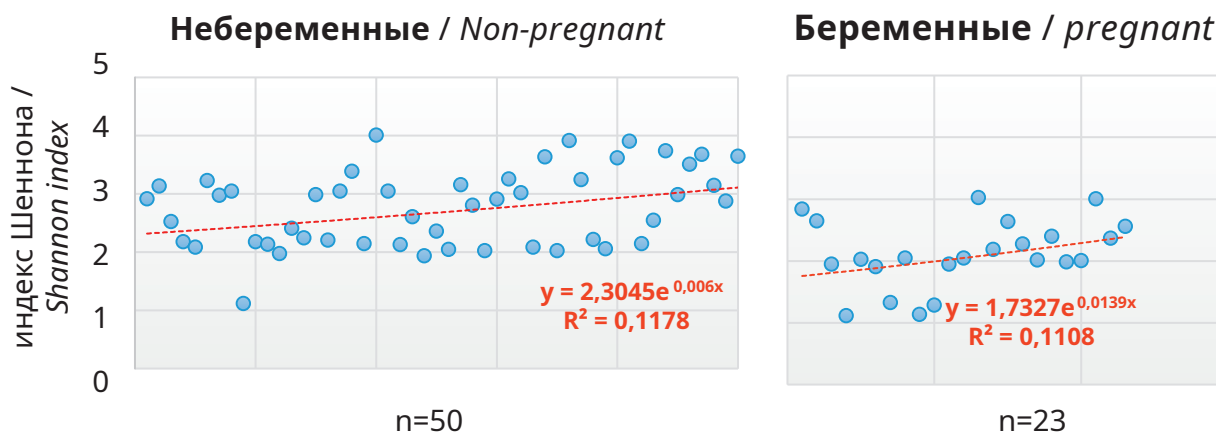


Рисунок 3. Индекс Шеннона в вагинальных образцах
Figure 3. Shannon index in vaginal samples

ЭКО, но полученные результаты имели некоторый контраст с другими исследованиями [12]. Особое значение имеет скудная частота лактобацилл-доминантных случаев у наших пациенток и отсутствие связи состава эндометриальной микробиоты с результатами ЭКО. При этом результаты данного исследования не ставят под сомнение выводы Moreno et al. (2016) о связи доминирования лактофлоры и положительным результатом, но ставят под сомнение тот факт, что у этих авторов действительно были данные о микробиоме эндометрия (более правдоподобно, что их выводы были сделаны на основании оценки цервикальной микрофлоры). Интересным и неожиданным результатом нашего исследования является связь между более высоким альфа-разнообразием и вероятностью наступления беременности в протоколах ЭКО: 2 показателя разнообразия (индексы Шеннона и эквитабельности) выявили статистически значимые различия между женщинами с положительными

и отрицательными результатами переноса эмбрионов. При этом, по нашему мнению, необходимо провести дальнейшие исследования по оценке биоразнообразия микробиоты эндометрия и его роли в реализации фертильности.

Наконец, данные использования мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (фемофлор 16) указывают на то, что этот метод не совсем подходит для анализа образцов эндометрия, но при этом способен подтвердить различия между вагинальными и эндометриальными колонизирующими микроорганизмами.

Заключение

Наши данные подтвердили эффективность использования двухпросветных зондов с цанговым механизмом для тестирования микробиома эндометрия, что создает новые перспективы как для изучения его биоразнообразия, так и для определения его роли в рецептивности эндометрия и, соответственно, женской фертильности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Базанов П.А., Кузнецова И.А., Павлухина С.С., Горская О.С., Митюшина Н.Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом после лечения путем нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета. *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):8690. Bazanov P.A., Kuznetsova I.A., Pavlukhina S.S., Gorskaya O.S., Mityushina N.G. The effectiveness of ART programs in patients with chronic endometritis after treatment by normalizing the local expression of innate immunity factors. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):8690. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202605186>
2. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):393-415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
3. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol*. 2019;10:2387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
4. Глухова Е.В., Шаховская И.Н. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите. Тольяттинский медицинский консилиум. 2021;1(2):38-44. Glukhova E.V., Shakhovskaya I.N. Microbiological characteristics of biotopes of the reproductive tract in endometritis. *Togliatti Medical Council*. 2021;1(2):38-44. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20808469
5. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12):2471-2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>
6. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):6775. Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):6775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20182406167>
7. O'Callaghan JL, Turner R, Dekker Nitert M, Barrett HL, Clifton V, Pelzer ES. Re-assessing microbiomes in the low-biomass reproductive niche. *BJOG*. 2020;127(2):147-158. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15974>
8. Altmäe S, Rienzi L. Endometrial microbiome: new hope, or hype? *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1051-1052. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.001>
9. Molina NM, Sola-Leyva A, Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, et al. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod*. 2021;36(4):859-879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
10. Кисель Е.И. Современные возможности оценки состояния эндометрия при хроническом эндометрите (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(4):698-702. Kisel E.I. The modern possibilities for assessment of the status of endometrium in chronic endometritis (literature review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(4):698-702. (In Russ.) eLIBRARY ID: 25779224
11. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>
12. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
13. Chakravorty S, Helb D, Burday M, Connell N, Alland D. A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. *J Microbiol Methods*. 2007;69(2):330-9. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2007.02.005>
14. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
15. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
16. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины. Главный врач Юга России. 2019;2(66):46-51. Blesmanovich A.E., Alyokhina A.G., Petrov Yu.A. Chronic endometritis and reproductive health of woman. *Chief Physician of the South of Russia*. 2019;2(66):46-51. (In Russ.) eLIBRARY ID: 38525134
17. Cardellicchio L, Reschini M, Paffoni A, Guarneri C, Restelli L, et al. Frozen-thawed blastocyst transfer in natural cycle: feasibility in everyday clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1509-1514. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4383-z>
18. Benaglia L, Busnelli A, Biancardi R, Vegetti W, Reschini M, et al. Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(1):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.03.020>
19. Heravi FS, Zakrzewski M, Vickery K, Hu H. Host DNA depletion efficiency of microbiome DNA enrichment methods in infected tissue samples. *J Microbiol Methods*. 2020;170:105856. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105856>
20. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., Агеева Т.А., Никитенко Е.В. и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:65-73. Marinkin I.O., Trunchenko N.V., Volchek A.V., Ageeva T.A., Nikitenko E.V., et al. Inflammatory markers in the normal and thin endometrium in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;2:65-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.65-73>
21. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019;112(4):707-717.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>
22. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2315-2326. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01878-4>
23. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui

- R, Vankeirsbilck N, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016;4:e1602.
<https://doi.org/10.7717/peerj.1602>
24. Qiu T, Liu L, Zhou H, Sheng H, He Y, et al. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing. *Ann Transl Med*. 2021;9(3):195. Erratum in: *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1216. PMID: 33708822; PMCID: PMC7940878.
<https://doi.org/10.21037/atm-20-2813>
25. Franasia JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(1):129-36.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
26. Tao X, Franasia JM, Zhan Y, Scott III RR, Rajchel J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: Next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. *Human Microbiome Journal*. 2017;3:15-21.
<https://doi.org/10.1016/j.humic.2017.01.004>

Информация об авторах

Ирина Игоревна Куценко, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; luzum69@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>.

Игорь Олегович Боровиков, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; bio2302@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Елена Иосифовна Кравцова, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Вера Павловна Булгакова, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; bvp1082@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>.

Ольга Игоревна Боровикова, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; borovikovaioi@oxy-center.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Рушана Вадимовна Черемных, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; rushana.tcheremnih@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8008-5280>

Анастасия Александровна Андреева, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; nastyagorbulina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>

Максим Игоревич Боровиков, студент, Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия; agyaxgy@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2543-6348>

Вклад авторов

И.И. Куценко — разработка концепции и дизайна исследования разработка (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), проведение исследования (анализ и интерпретация полученных данных); подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант);

Information about the authors

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; luzum69@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>.

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), As. Prof. of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; bio2302@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Elena I. Kravtsova, PhD (Med.), Assoc. Prof., Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Vera P. Bulgakova, graduate student of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; bvp1082@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>.

Olga I. Borovikova, graduate student of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; borovikovaioi@oxy-center.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Rushana V. Cheremnykh, graduate student of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; rushana.tcheremnih@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8008-5280>

Anastasia A. Andreeva, graduate student of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; nastyagorbulina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>

Maksim I. Borovikov, student of the Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia; agyaxgy@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2543-6348>

Author's contribution:

Irina I. Kutsenko — research of the concept and design development (formation of the idea; formulation and development of key goals and objectives), conducting research (analysis and interpretation of the data obtained), approval of the final version of the article (taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version);

Igor O. Borovikov — development of the concept and design of the study, obtaining and analyzing data, reviewing

И.О. Боровиков — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи окончательное утверждение версии для публикации;

Е.И. Кравцова — получение и анализ данных, визуализация (подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных), ресурсное обеспечение исследования;

В.П. Булгакова — получение и анализ данных, визуализация (подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных);

О.И. Боровикова — получение и анализ данных, проведение статистического анализа;

Р.В. Черемных — обзор публикаций по теме статьи, проведение статистического анализа;

А.А. Андреева — получение и анализ данных, проведение статистического анализа;

М.И. Боровиков — создание 3D-модели, разработка инженерной документации двухпросветного зонда.

publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript final approval of the version for publication;

Elena I. Kravtsova — data acquisition and analysis, visualization (preparation, creation of published work in terms of visualization and display of data), statistical analysis, resource support of the study;

Vera P. Bulgakova — data acquisition and analysis, visualization (preparation, creation of published work in terms of visualization and display of data);

Olga I. Borovikova — data acquisition and analysis, visualization, statistical analysis;

Rushana V. Cheremnykh — review of publications on the topic of the article, statistical analysis;

Anastasia A. Andreeva — data acquisition and analysis, visualization, statistical analysis;

Maksim I. Borovikov — creation of a 3D model, development of engineering documentation of a two-lumen probe.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 02.03.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 07.03.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 23.03.2023

Обмен опытом
УДК: 616.36
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-16-23>

Медицинский диагноз и его сущность

Н.И. Волкова, А.В. Волков

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

Автор, ответственный за переписку: Наталья Ивановна Волкова, n_i_volkova@mail.ru.

Аннотация. Диагноз — одно из важнейших понятий медицины, правильность установления которого во многом определяет успешность лечения, профилактики и в конечном счёте качество и продолжительность жизни пациента. В настоящее время в медицинской науке и практике наблюдается большое разнообразие как в понимании сути и формы медицинского диагноза, так и в подходах к его установлению. Однако в практической деятельности врачей то, что формулируется как диагноз, не соответствует даже основным требованиям, предъявляемым к этому понятию. Нами была предпринята попытка привести к общему знаменателю как теоретическое понимание диагноза, так и формы его реализации в практической деятельности, научно обосновать определение диагностики и диагноза, строго определить его предмет, содержание, границы и формы для повышения эффективности профилактики и лечения заболеваний на пути к достижению основной цели медицины – повышению качества и увеличению продолжительности жизни пациента.

Ключевые слова: диагноз, диагностика, история болезни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова Н.И., Волков А.В. Медицинский диагноз и его сущность. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):16-23. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-16-23

Medical diagnosis and its nature

N.I. Volkova, A.V. Volkov

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

Corresponding author: Natalya I. Volkova, n_i_volkova@mail.ru.

Abstract. Diagnosis is one of the most important concepts in medicine, the correctness of which determines in many respects the success of treatment, prevention and, ultimately, the quality and life expectancy of the patient. Currently, in medical science and practice, there is a great diversity both in understanding the essence and form of a medical diagnosis, and in approaches to its establishment. However, in the practice of doctors, what is formulated as a diagnosis does not even meet the basic requirements for this concept. We have made an attempt to bring to a common denominator both the theoretical understanding of the diagnosis and the forms of its implementation in practice, to scientifically substantiate the definition of diagnosis and diagnosis, to strictly define its subject, content, boundaries and forms in order to increase the effectiveness of prevention and treatment of diseases on the way to achieving the main goal of medicine to improve the quality and increase the life expectancy of the patient.

Keywords: diagnosis, diagnostics, medical record.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N.I., Volkov A.V. Medical diagnosis and its nature. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):16-23. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-16-23

Вступление

Диагноз — одно из важнейших понятий медицины, правильность установления которого во многом определяет успешность лечения, профилактики и в конечном счёте качество и продолжительность жизни пациента. Однако в настоящее время в медицинской науке и практике наблюдается большое разнообразие как в понимании сути и формы медицинского диагноза, так и в подходах к его установлению. В медицинской науке нашли широкое употребление такие термины, как «клинический диагноз», «дифференциальный диагноз», «предварительный диагноз», «диагноз болезни», «диагноз пациента» и т.д., содержание которых точно не определено и во многом противоречиво. Одновременно с этим в практической деятельности врачей то, что формулируется как

диагноз, не соответствует даже основным требованиям, предъявляемым к этому понятию.

Таким образом в настоящее время наблюдается ситуация значительной неопределённости и противоречивости в теории и практике медицинского диагноза, что, безусловно, не способствует качеству и эффективности диагностики. Одновременно с этим регулирующие органы, которые стремятся нормировать всё и вся, обошли почти полностью своим вниманием такую важную тему, как «диагноз», и до сих пор документом, регламентирующим этот вопрос, является приказ Минздрава СССР №4 от 3.01.1952 г.¹.

1 Приказ МЗ СССР № 4 от 03.01.1952 г., Приложение 7.

Необходимо отметить, что теория диагноза, его виды, правила формулирования, помимо их содержательного аспекта, важного для врачевания, имеют также важный медико-правовой аспект, безразличный для участников процесса медицинского обслуживания. В самом деле, правильность диагноза, его полнота, его относимость, понятность формулировок — разве это не может и не является основанием для претензий к врачу? Разный взгляд, подходы к методологии диагноза, его формулированию и правилам построения могут стать причиной искажения информации, различных трактовок и стать причиной правового преследования врача даже при правильной содержательной составляющей. Отсюда вопрос: на какую нормативную базу и на какое понимание диагноза следует опираться врачу в своей повседневной работе.

Данная статья подчинена задаче привести к общему знаменателю как теоретическое понимание диагноза, так и формы его реализации в практической деятельности.

История вопроса

В настоящее время общеприняты и отражены в медицинской литературе следующие виды диагноза: клинический, патолого-анатомический, судебно-медицинский и эпидемиологический [1]. В данной работе мы не рассматриваем патолого-анатомический, судебно-медицинский и эпидемиологический диагнозы, поскольку они имеют лишь косвенное отношение к вопросу сохранения здоровья человека. Исходя из этого здесь будет рассмотрен лишь медицинский диагноз во всех его проявлениях, относящихся к проблеме сохранения здоровья.

История установления диагноза имеет ту же продолжительность, что и сама медицина, однако сам смысл диагноза на донаучной стадии был совершенно иным, нежели сейчас. Поэтому рассмотрение донаучных аспектов диагноза, на наш взгляд, представляется здесь непродуктивным, и мы рассмотрим состояние вопроса теории диагноза лишь в XX–XXI вв.

В советской и российской медицинской литературе можно встретить по вопросу диагноза довольно близкие, но всё же различные подходы и определения. Необходимо отметить, что существующие требования к форме и содержанию клинического диагноза были разработаны и предложены учеными в области патологической анатомии под руководством Давыдовского И.В. и получили дальнейшее развитие в трудах Автандилова Г.Г. [2]. Эта отнесённость специалистов, разработавших и развивших требования к диагнозу, к медицинской (но не клинической) специальности не лучшим образом сказалась на понимании феномена диагноза, его содержании и форме. Произошел разрыв в теории диагноза, его установления и правил его формирования, формулирования, классификации, формализации. Особенно заметно противоречие между требованиями к формулированию диагноза и его содержательной стороной при рассмотрении определения диагноза данного учеными клиницистами и физиологами. Так, например, с точки зрения Василенко В.Х. «Диагноз — краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состояния больного, выраженное в терминах современной медицинской науки; различают *diagnosis morbi* — обозначение болезни по принятой

классификации и *diagnosis aegroti* — определение индивидуальных особенностей пациента» [1].

Несколько иную формулировку дает Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ) под редакцией Б.Н. Покровского: «Диагноз — медицинское заключение о патологическом состоянии здоровья обследуемого, об имеющемся заболевании (травме) или о причине смерти, выраженное в терминах, предложенными принятыми классификациями и номенклатурами болезней. Содержанием диагноза могут быть также особые физиологические состояния организма, например, беременность, климакс и др., а также заключения об эпидемиологическом очаге. В наиболее совершенном виде диагноз должен отражать особенности болезни у обследуемого, определяемые его индивидуальной реактивностью, возрастом, конституцией, условиями жизни и т.д. В таком случае говорят о «диагнозе пациента», противопоставляя его «диагнозу болезни». «Диагноз больного» является наиболее высокой степенью врачебного диагноза. Ближе всего требованиям «диагноза больного» подходит заключение о природе, сущности, основных проявлениях и течении болезни, сформулированных в истории болезни в форме клинического эпикриза» [3].

Развивая это понимание диагноза Василенко В.Х. выделяет следующие его виды:

1. По методу построения:
 - а) диагноз по аналогии;
 - б) дифференциальный диагноз;
 - в) синтетический или полный диагноз;
 - г) диагноз путём наблюдения;
 - д) диагноз по лечебному эффекту;
2. По времени выявления заболевания:
 - а) ранний;
 - б) поздний;
 - в) ретроспективный;
 - г) посмертный;
3. По степени обоснованности:
 - а) предварительный;
 - б) окончательный;
 - в) диагноз под вопросом;

В основном эти подходы к пониманию диагноза сохранились в неизменном виде и до наших дней. Так, Заратьянц О.В. определяет диагноз следующим образом: «Краткое врачебное заключение о патологическом состоянии обследуемого, об имеющихся у него заболеваниях (травмах) или о причине смерти, оформленное в соответствии с действующими стандартами и выраженное в терминах, предложенными действующими классификациями и номенклатурами болезней; содержанием диагноза могут быть также особые физиологические состояния организма (беременность, климакс, состояние после патологического процесса), заключение об эпидемиологическом очаге» [4].

Современный взгляд на понимание диагноза отражен в ФЗ РФ «Об основах охраны здоровья граждан РФ», который гласит: «Лечащий врач устанавливает диагноз, который является основанным на всестороннем обследовании пациента и составленным с использованием медицинских терминов, медицинским заключением о заболевании (состоянии) пациента, в том числе явившимся причиной смерти пациента. Диагноз, как правило,

включает в себя сведения об основном заболевании или состоянии, сопутствующих заболеваниях или состояниях, а также об осложнениях, вызванных основным заболеванием и сопутствующими заболеваниями»². Данное определение является, прежде всего, правовым и не отражает все медицинские аспекты, но тем не менее значим для врача с точки зрения определения границ и форм установления диагноза.

Встречающиеся в современной медицинской литературе дополнения к классификации диагноза, предложенной Василенко В.Х., не носят принципиального характера, а лишь призваны её уточнить. Так, в трудах Гомельского медуниверситета, предложено дополнить классификацию диагноза по степени достоверности (ошибочный диагноз), по времени выявления (доклинический диагноз), по способу построения (диагноз при операции).

Приведённые выше формулировки, написанные в разное время учёными, относящимися к разным медицинским школам и специальностям, содержат ряд общих методических ошибок, противоречий, неточностей, что не позволяет считать их удовлетворяющих современным требованиям науки и практики.

Первая группа ошибок — использование терминов в неточном, искажённом, неопределённом смысле.

Во-первых, «диагноз — это краткое врачебное заключение». Это что — только форма, отражённая в приказе МЗ СССР №4 от 1952 г. (основное заболевание, осложнение и сопутствующие заболевания)? Насколько краткое? Зависят ли его полнота или краткость от задачи диагностики? Если предположить, что диагноз — это краткое врачебное заключение, то это значит, что диагноз не имеет самостоятельного значения? Он — лишь сокращение чего-то, он сам по себе всегда не полон? И наконец, если диагноз — это краткое заключение врача, то что является полным?

Во-вторых, «диагноз — медицинское заключение о патологическом состоянии обследуемого, об имеющихся заболеваниях (травмах)». А это что? Патологическое состояние здесь дистанцировано от имеющихся заболеваний. Тогда что входит в понятие «патологическое состояние здоровья», если в него не входит понятие «болезнь» («травма»)? В какой форме должно описываться патологическое состояние здоровья?

В-третьих, требование «всесторонности» обследования пациента абсурдно. Когда термин «всесторонности» изучения явления применяется в философском смысле, то оно имеет значение, и значение это предполагает как раз определение всех тех сторон предмета, которые и нужно изучить. А когда этот термин используется применительно к конкретному явлению (в данном случае — к здоровью определенного пациента), то он утрачивает свой смысл, поскольку означает, что врач каждый раз должен разрабатывать метод «всесторонности» изучения каждого пациента и его реализовывать, что невозможно.

Использование во многих дефинициях терминов в нестрогом их значении или в неверном их контексте

порождает неопределённость самого понятия «диагноз». Так, в определении, данном Василенко В.Х., указано: «диагноз — ...заключение о сущности заболевания...». Как известно, установление сущности явления обычно — задача учёного, исследователя, в том числе в отношении непознанной болезни. Ставить такую задачу в ходе обычного диагностического исследования пациента по крайней мере странно. Если же болезнь познана, то сущность её уже известна и в диагнозе должно быть отражено лишь её наименование, стадия развития, тяжесть и т.д. Если же предположить, что сущность болезни изменяется от организма к организму, то и наименование болезни теряет свой смысл.

Кроме того, использование выражений «содержанием диагноза могут быть особые физиологические состояния организма» также вызывает вопрос о том, что такое «могут быть». А когда могут не быть? Что имеется в виду под фразой «особые физиологические состояния организма»? Есть ли где-то их перечень?

Вторая группа ошибок связана с игнорированием в определении и формулировке диагноза понимания заболевания как процесса, а не статического состояния, причём процесса, реализуемого, в свою очередь, совокупностью патологических, адаптивных, приспособительно-восстановительных процессах.

Нет смысла рассматривать иные ошибки и пороки в современном понимании и практике диагноза. Их много, и мы должны отметить, что весь объём неточностей, неопределённостей, противоречивости и неполноты в формулировках понятия диагноз приводит к некорректности дефиниции и ставит вопрос об её полезности. Мы можем констатировать, что в настоящее время понятие «диагноз» — интуитивно понимаемый предмет, нежели чётко определённый наукой термин. Всё это свидетельствует о необходимости найти правильное научное понимание явления «диагноз», полезного для практической работы, а также его виды и формы.

Предпосылки и предмет диагноза

Совершенно очевидно, что понятие «диагноз» производно, оно базируется на более фундаментальных посылах. Все определения диагноза, которые были рассмотрены в предыдущем разделе, основывались на сложившейся данности и фиксировали его понимание и обычаи медицинской практики, однако при этом не разрабатывали само понятие в его становлении и развитии. Исходя из этого, наша задача — выявить предпосылки и истоки явления диагноз.

Цели медицины и врача

Как известно из определения ВОЗ, целью медицины является продление жизни и поддержание качества жизни пациента³. Эта формулировка цели подразумевает обобщение её по отношению к большой популяции. В определении ВОЗ, конечно, имеется в виду абсолютная продолжительность жизни, то есть выраженная в годах, а под качеством жизни подразумевается возможность

² Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ссылка активна на 10.03.2022. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>

³ Global Health Observatory data repository [website]. World Health Organization. Accessed March 10, 2022. <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>.

такой жизни, которая допускает самореализацию субъекта, а не только выживание. Однако понятия, применимые к абстрактным обобщениям, таким как население страны, человечество в целом и т.д., не могут быть непосредственно перенесены на конкретного человека. Если же мы говорим о целях медицины по отношению к данному пациенту, то она формируется путем сочетания абстрактных целей, провозглашенных ВОЗ, и потребностей, возможностей конкретного пациента. Соответственно, задача врача — вместе с пациентом выявить медицинскую цель пациента, сформулировать её и реализовать. Отличием индивидуальной цели медицинского обслуживания пациента от общей цели медицины является возможность реализации общей цели, указанной ВОЗ, применительно к тем внутренним и внешним условиям, в которых находится пациент. Иными словами индивидуальная цель — это общая цель, декларированная ВОЗ, с учётом внутренних убеждений пациента, возможностей организма и социальной реальностью его жизни.

Возникает вопрос о том, каким путём медицина нам предлагает добиваться поставленных целей. Очевидно, что главным в этом вопросе в этом является сохранение здоровья. Даже не углубляясь в анализ, мы должны согласиться, что продолжительность жизни, её качество зависят от «здоровья». В самом деле, если принять понятие «здоровья» как идеальное функционирование организма, то длительность и эффективность его существования не могут быть идеальнее идеального, то есть вопрос продолжительности и качества жизни — это вопрос сохранения здоровья. Иными словами *цель медицины* — это сохранение здоровья пациента, а показателем этого является продолжительность и качество его жизни.

Здоровье — свойство организма

Понятие здоровья, как было сказано ранее, это базовое понятие медицины, поскольку задача её — это поддержание здоровья человека. И даже априорно мы понимаем здоровье как свойство организма функционировать в соответствии с видовой данностью.

ВОЗ, определяя здоровье, говорит о состоянии физического, душевного, социального благополучия, а не только об отсутствии болезни и физических дефектов. То есть ВОЗ постулирует здоровье в значительной степени как субъективное понятие, поскольку ставит в зависимость его от субъективной оценки («благополучие»). Социальное, душевное и даже физическое благополучие — это ощущение комфорта конкретным человеком. Но с другой стороны, разве отсутствие ощущение благополучия или ощущение удовлетворенности не являются движущим мотивом созидания, поиска нового, то есть самореализации — основной сущности человека?

А что же под «здоровьем» понимает отечественная медицинская школа? Фролов В.А. в БМЭ в статье «Здоровье» говорит о том, что само по себе здоровье есть некий идеал нереализуемый практически, то есть это идеализированное свойство человеческой популяции. А практическое здоровье, свойственное конкретному человеку, — это такое состояние организма, которое находится в некоторых пределах по отношению к абсолютному здоровью [5]. Однако тут необходимо понимать, что эти пределы являются несодержательными, а лишь

статистическими, то есть само понимание практического здоровья является условным.

Нужно отметить, что многие ученые скептически относились и относятся до сих пор к самому понятию здоровья. Так, например, Рамсей говорил: «Все люди — инвалиды разного рода, и всё их благополучие держится на огромной сети больниц и госпиталей».

Однако мы должны понять, что здоровье — это неотъемлемое свойство организма, как исправность по отношению к механизму.

Попытка выразить здоровье через внешние показатели не есть определение самого здоровья, а лишь способ выявления нездоровья. И вариация показателей (например, давления, температуры и т.д.) для каждого конкретного человека связана зачастую не с границами здоровья и нездоровья, а с рядом иных факторов (например, адаптивными возможностями организма, его реактивностью и др.). Поэтому определение здоровья следует искать не во внешних проявлениях, а в свойствах самого организма. И мы предлагаем следующее определение: **здоровье** — *такое состояние* организма, когда все его функции осуществляются в полном объёме и его равновесное состояние, внутреннее (гомеостаз) и внешнее, при обычных условиях внешней среды может продолжаться неопределенно долго. Под обычными условиями внешней среды мы понимаем такие условия, в которых формировался фенотип и которые существуют сейчас.

Исходя из этого определения, мы понимаем, что термины «здоровье» или «нездоровье» в медицинском смысле могут относиться лишь к организму и не включают в себя социальный аспект, а также исключают из душевного здоровья психологическую составляющую, поскольку социальные и психологические аспекты здоровья есть предмет отдельных наук и общественных институтов.

Антитезой здоровья, его взаимопревращением является нездоровье, существующее в форме болезней и нарушений функций организма.

В настоящее время сложилась ситуация, что самим здоровьем занимается медицинская наука, а практическая медицина занимается преимущественно нездоровьем, а здоровье — лишь её цель. Однако практическая медицина, занимаясь проблемами выявления и исправления нездоровья, должна учитывать, что ни врач, никто другой не могут подменить организм сам по себе в деле поддержания здоровья. Все, чему научилась практическая медицина — это выявление процессов нездоровья, борьба с факторами, вызывающими нездоровье и в какой-то мере компенсация утерянных функций. А поддержание здоровья (даже с учётом потери некоторых функций) — это исключительно свойство самого организма. Поэтому сама сущность здоровья, условия его поддержания и способы его реализации должны находиться в поле зрения практического врача всё время.

Нездоровье — предмет диагноза

Как было сказано, цель медицины — обеспечение и поддержание здоровья человека. Осуществить это можно посредством избегания или сокращения степени нездоровья. Так как нездоровье реализуется *в двух формах* — болезнь и нарушение функций, — то сохранение

здоровья означает устранение факторов нездоровья, травм, предотвращение болезни и нарушения функции, либо минимизацию ущерба от нездоровья. Таким образом, задача медицины заключается в профилактике и лечении болезни и нарушении функции. При этом из задач медицины профилактика травматизма исключается как социальная проблема.

Для того, чтобы профилировать и лечить болезни, нарушения функций необходимо понимать их природу и механизмы реализации, а для диагностики важно знать формы их реализации, а также причины и предпосылки возникновения.

Диагноз в контексте «новой медицины»

Исходя из сформированного выше понимания предмета диагноза, постараемся последний определить строго, а для этого рассмотрим различные аспекты его существования.

Функции диагноза

В настоящее время в медицинской практике сложилась ситуация, когда клинический диагноз мало обращен к пациенту, а прежде всего формулируется врачом для контролирующих органов. Это выражается в специфических формулировках, а до недавнего времени в шифровании диагноза, ориентированности его на понимание только профессионалом. Это говорит о том, что в понимании современного врача диагноз выполняет функцию отчёта врача о проделанной работе, однако это ложное понимание функции диагноза. Диагноз является завершающим этапом процесса диагностики, и совершенно очевидно, что сам по себе процесс диагностики, являясь видом медицинского обслуживания, должен быть подчинён воле и желанию пациента и сам по себе диагноз является отчётом перед пациентом о выполнении его задания, поэтому его основная функция — дать точную, полную, истинную и понятную информацию пациенту по вопросам состояния его здоровья, интересующих пациента.

Так как в диагностике и лечении в современных условиях зачастую принимает участие не один специалист, а целый ряд врачей, то второй важной функцией диагноза является передача необходимой информации другим участникам процесса и её сохранение. Иные функции могут придаваться диагнозу извне искусственно (например, государственный статистический учёт, использование в экономическом обосновании лечения и т.д.), однако эти функции не вытекают из самого существа диагноза и могут выполняться врачом в следствии внешне-го побуждения.

Основания диагноза

Определив функции диагноза теперь, мы зададимся вопросом о том, каковы основания диагноза, то есть вследствие чего он может возникнуть. Так как этической парадигмой современной медицины является свобода воли пациента, его право распоряжаться своей жизнью и здоровьем за исключением тех состояний, когда он может нанести вред окружающим, то основанием вмешательства в здоровье человека может быть лишь его желание (исключение составляет состояния, когда пациент

не может осознать свои действия, тогда врач исходит из общего принципа сохранения здоровья человека). Исходя из этого, **основанием, истоком диагностики и диагноза** является ясно выраженная воля пациента. Иными словами, именно пациент определяет цель диагностики, результатом чего является диагноз. То есть диагноз есть результат, поставленной пациентом цели. Могут быть и иные основания для постановки диагноза, такие как неотложные состояния либо требования закона.

Что включает термин «основание диагностики»? Мы под этим понимаем инициативу пациента, ясно выраженную его волю, точно определённый предмет диагностики (цель пациента), объём исследования.

Каким образом в настоящее время это происходит? Обычно врач диагностическую работу начинает с жалоб пациента, отталкивается от них, определяя самостоятельно цели диагностической работы. При этом пациент зачастую, даже при квалифицированной работе врача по установлению диагноза, оказывается неудовлетворённым. Происходит это вследствие несовпадения выводов врача о цели обращения пациента, сделанного им на основании жалоб, и истинных целей обращения. В общем случае следует различать цели обращения, повод обращения и жалобы пациента, точно их дифференцировать, в противном случае врач не поймет, что же пациент ждёт от него и не сможет обеспечить удовлетворенность пациента. Под понятием цели обращения применительно к диагностике мы понимаем определение предмета диагностики: наличие рисков развития заболевания, наличие нездоровья (болезнь или функциональная недостаточность), рисков развития осложнений. При этом врач должен убедиться, что цель обращения пациента определена ими совместно верно. Это достигается, помимо прочего, логической связью жалоб, повода обращения и высказанной целью обращения, непротиворечивостью полученных симптомов, формализацией жалоб, устойчивостью высказанных жалоб и др. И вопрос здесь заключается лишь в правильном понимании врачом истинных целей обращения. Неверное разрешение этого вопроса врачом приводят к формированию врачебных ошибок и неудовлетворенности пациента.

Цели обращения определяют и задачи врача по формированию диагноза. Что это — задачи профилактики? Задачи установления нездоровья? Задачи проверки уже установленного другим врачом диагноза? Задачи лечения? Безусловно, выявление цели обращения и её формулирование должно происходить при активном участии врача, и в диагнозе должны отражаться цели обращения, повод обращения, жалобы.

Так как заказчиком диагноза является пациент, то диагноз должен быть изложен хотя и строго, по всем правилам и методикам медицины, но при этом он должен быть понятен во всех своих аспектах пациенту, не говоря уж о других врачах. Понятность обусловлена не только стилистическими и грамматическими требованиями, прежде всего, логически верным выводом диагноза.

Содержание диагноза

Как было сказано ранее, **предметом диагноза является нездоровье, его источники, формы, возможные осложнения**. Исходя из этого, в зависимости от цели

диагноза его содержанием будут риски развития заболеваний, болезнь или функциональная недостаточность в ранней стадии, в клинической стадии, возможные осложнения от выявленного нездоровья. Под рисками здесь мы понимаем действие этиологических факторов, недостаточность адаптации, иные органические дефекты, врождённые или приобретенные. Под функциональной недостаточностью понимается любое нарушение внешних либо внутренних функций организма. Под **осложнением** заболевания следует понимать новое заболевание либо развитие функциональной недостаточности, этиологической причиной которого является рассматриваемое заболевание либо функциональная недостаточность. Понятие болезнь рассмотрена в нашей статье [6].

При рассмотрении содержания диагноза мы должны придерживаться **принципа его непрерывности**: единожды установленный факт наличия заболевания, функциональной недостаточности, наличие рисков развития нездоровья являются основанием для формирования диагностической истории этого события (данным врачом или иными докторами) до момента окончания выявленного нездоровья (закончилось заболевание либо наступила смерть). То есть полученные в последующем диагностические результаты и выводы — это дополнение и изменения единожды установленного диагноза данного нездоровья.

Также важной составляющей содержания диагноза является его объём.

Совершенно очевидно, всесторонность диагностики не может быть достигнута в ходе рутинного медицинского обслуживания, прежде всего по экономическим причинам, однако она и не требуется никогда, даже в научных целях. Как ранее было сказано, объём диагноза определяется целями, сформированными пациентом совместно с врачом и ограничен желаниями пациента, возможностями медицины и ее границами.

Предметом диагноза является информация о рисках нездоровья и о его наличии. Её объём должен быть достаточным для однозначного ответа на поставленные вопросы. Если это вопросы рисков возникновения тех или иных заболеваний, то необходимо указать, почему выбраны именно эти заболевания, методы выявления рисков, содержание рисков, какие особенности здоровья учтены.

Если это вопросы выявления наличия заболеваний или функциональной недостаточности, то необходимо указать причины этой диагностики, выявленные процессы, составляющие заболевания (функциональную недостаточность), наименование заболевания (функциональную недостаточность), заболевания, влияющие на ход выявленного заболевания, особенности здоровья, могущие оказать влияние на ход заболевания или имеющие значение при их лечении. При этом недопустима излишняя информация в диагнозе, не обусловленная вышеприведенными причинами, то есть «на всякий случай». Таким образом, диагноз, не содержащий все вышеупомянутые данные, необходимые сведения или содержащий излишние сведения не может считаться верным.

В диагнозе болезни или функциональной недостаточности должен строго соблюдаться **принцип «поглощения»** (9) всех наличествующих симптомов выявленного заболевания (функциональной недостаточности), а

также не должно быть необъяснимого отсутствия у пациента симптомов, которые должны быть при этом заболевании (функциональной недостаточности).

Требования к диагнозу

Понятие «диагноз» абстрактно, но сам диагноз всегда конкретен, он имеет начало и окончание, как и любой предмет. Началом диагноза является момент его формулирования, а окончанием может быть ряд следующих событий. Окончанием диагноза оценки риска развития заболевания является срок его актуальности, устанавливаемый соответствующими рекомендациями. Окончанием диагноза наличия или отсутствия заболевания является срок следующей диагностики или обращения пациента по этому же поводу к врачу. Окончание диагноза функциональной недостаточности при её необратимости — окончание жизни, а при обратимости — срок следующего диагностического исследования, при заболевании диагноз актуален до его завершения.

Понятно, что нездоровье — это непрерывный процесс и в организме происходят изменения, в том числе значимые для суждения о здоровье и нездоровье пациента, нуждающиеся в отражении в диагнозе. В этом случае в диагноз вносят соответствующие дополнения, за счёт чего поддерживается его непрерывная актуальность.

Пояснение к определению диагноза

1) Верность. Верность диагноза может означать три разных состояния.

Первое означает истинное отражение в формуле диагноза тех понятий, которые соответствуют значимым протекающим в организме пациента процессам во время болезни, функциональной недостаточности, при оценке рисков, адаптивным возможностям, субклиническим состояниям.

Требование истинности диагноза распространяется на те случаи, когда существуют методики гарантированного их выявления. Истинность означает соответствие мыслимого, то есть понятия тем моделям, отражением которых являются данные понятия и совпадение моделей во всех существенных аспектах, тем процессам, которые протекают в организме.

Второе состояние означает отражение в его формуле спектра возможных процессов, протекающих в организме, в том числе и истинных при условии методики, обеспечивающей лишь такой исход диагностики.

Третье состояние отражает исключение всех заболеваний, функциональных недостаточностей, рисков, адаптивных возможностей, субклинических состояний в отношении которых имеются методика гарантированного или вероятностного их выявления.

Поэтому верность — это правильный подбор методологии проведения диагностики, точное и правильное её соблюдение. Говоря о методологии, мы имеем в виду актуальные клинические рекомендации, методы с высокой доказанностью и т.д. В тех случаях, когда не существует клинических рекомендаций или врач не имеет возможности ими воспользоваться, то алгоритм диагностики формируется на основе знаний врача, что снижает достоверность результата. Применяемая методология должна

указываться в диагнозе. Проверка правильности диагноза может быть осуществлена последующими практическими действиями — лечением, профилактикой, протезированием функций. Если выявлены отклонения от истинности, то формируется дополнение к клиническому диагнозу. Требование к верности диагноза и указание на применяемые методики его достижения важно для других врачей, которые, возможно, воспользуются данным диагнозом, да и для самого врача через некоторое время.

2) Понятность.

При формулировании диагноза важно обеспечить однозначность понимания другим врачом информации, отраженной в нём. Это требует точного и правильного использования терминов, имеющих однозначное значение. Кроме того, выводы должны иметь непрерывную логичность и обоснованность.

3) Воспроизводимость.

Под термином «воспроизводимость» мы понимаем такое состояние формулы диагноза, при котором, при использовании симптомов, отраженные в диагнозе, при правильно используемых методах вывода всегда будет получена эта же формула диагноза. Воспроизводимость может быть нарушена в результате следующего:

- неверной объективизации и формализации симптомов;
- неполного выявления симптомов;
- неверного применения правил логического вывода.

4) Полнота (необходимое и достаточное для достижения поставленных медицинских целей).

При установлении и формировании диагноза врач помнит об установленных совместно с пациентом целях и производит диагностику в пределах этих целей, не выходя за их границы. В этом смысле диагностическое заключение должно включать все необходимые сведения для достижения поставленной цели и не должно содержать ничего лишнего. Цели диагностического исследования (его границы) должны быть отражены в диагнозе. Глубина диагноза (объём исследований) должна быть достаточной, но не избыточной для дальнейшей эффективной работы по достижению целей.

Сущностью диагноза является верное отражение в заключении врача сведений о состоянии здоровья пациента в широте и глубине, обусловленной поставленными целями.

Форма диагноза

Предмет диагноза, его содержание, требования к нему воплощаются в форме диагноза. Существующая форма диагноза, утвержденная приказом МЗ СССР от 1952 г. с учётом последующих изменений и дополнений, безусловно, нуждается в современной интерпретации с учетом изложенных выше соображений. Исходя из этого, предлагается следующая форма диагноза:

Диагноз от «_____» «_____» «_____»
дополнение к диагнозу от «_____» «_____» «_____»

1. Основание диагноза (дополнения к диагнозу) _____
_____ (обращение пациента, неотложное состояние пациента, решение суда).

2. Цель диагностики _____
(указать конечную цель или цели).

3. Особенности физиологического состояния _____

4. Используемые методические руководства _____
(в случае возможности использования различных методических подходов, указать те из них, которые фактически были использованы).

5. Установленный диагноз _____
(излагается в очередности и в соответствии с целями, определёнными выше; диагноз рисков излагается путём перечисления рисков, которые исследовались, с указанием выявленных рисков и перечня заболеваний, которые обусловлены этими рисками; при возможности необходимо указать степень выраженности вероятности этих заболеваний).

Диагноз заболевания излагается путем перечисления выявленных патологических, адаптивных и приспособительно-восстановительных процессов, сгруппированных в одну нозологическую единицу, симптомов, указывающих на эти процессы, этиологическую причину, вызвавшую эту патологию с указанием наименования нозологической единицы; возможные осложнения.

Диагноз функциональной недостаточности излагается с указанием симптомов, указывающих на ФН, процессы, составляющие ФН и приспособительно-восстановительные процессы, протекающие в связи с этой ФН, наименование её, возможные осложнения, степень ФН.

Определение диагноза

На основании всего вышесказанного дадим современное определение медицинского диагноза.

Медицинский диагноз — верное, понятное, воспроизводимое, обоснованное письменное заключение врача (врачей) в объёме, необходимом и достаточном для достижения медицинских целей, поставленных пациентом совместно с врачом, формулируемое в соответствии с действующими требованиями о рисках развития заболевания (функциональной недостаточности), наличии заболеваний (функциональной недостаточности).

Следует различать следующие виды диагноза: диагноз нездоровья (болезни или ФН) и диагноз рисков развития нездоровья.

Диагноз нездоровья предполагает указание на наличие заболеваний или ФН, не установленных ранее.

Диагноз рисков развития нездоровья предполагает указание на действующие этиологические факторы, изъяны в адаптивной системе, органические дефекты (врождённые или приобретённые), особенности организма, повышающие вероятность развития заболеваний или ФН.

Диагноз должен соответствовать форме, указанной выше.

Заключение

Предложенная в работе понимание диагноза, его содержание и форма позволит повысить качество диагностики и диагноза, улучшить взаимопонимание между пациентом и врачом, снизить затраты на процесс

диагностики, повысить качество передачи информации между врачами.

В статье научно обосновано определение диагностики и диагноза, строго определены его предмет, содержание, границы и формы.

Все это неизбежно в лучшую сторону отразится на эффективности профилактики и лечения заболеваний, а также приблизит нас к реализации основной цели медицины (повышение качества и увеличение продолжительности жизни пациента).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Пропедевтика внутренних болезней*. Под ред. Василенко В.Х., Гребенева А.П. М: Медицина; 1982. Vasilenko V.H., Grebenova A.P., eds. *Propedeutika vnutrennih boleznej*. Moscow: Medicina; 1982. (In Russ.)
2. Давыдовский И.В. Опыт сличения клинических и патологоанатомических диагнозов. *Клинич. медицина*. 1928;1:2-19. Davydovskij I.V. Opyt slicheniya klinicheskikh i patologoanatomicheskikh diaznov. *Klinich. medicina*. 1928;1:2-19. (In Russ.)
3. *Большая медицинская энциклопедия*. 3-е изд. Том 7. Под ред. Петровского Б.В. М.: Издательство Советская Энциклопедия; 1977:241-256. Petrovskiy B.V., ed. *Bol'shaya medicinskaya enciklopediya*. 3-e izd. Tom 7. Pod red.. Moscow: Izdatel'stvo Sovetskaya Enciklopediya; 1977:241-256.
4. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Мальков П.Г. Современные требования к формулировке диагноза в соответствие с законодательством Российской Федерации и международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра. *Судебная медицина*. 2015;1(4):14-20. Zairatyants O.V., Kaktorski L.V., Malkov P.G. Modern requirements for the definition of the diagnosis assording to the national low and international statistical classification of ICD-10. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2015;1(4):14-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2015-1-4-14-20>
5. *Большая медицинская энциклопедия*. 3-е изд. Том 8. Под ред. Петровского Б.В. М.: Издательство Советская Энциклопедия; 1978:1047-1051. Petrovskiy B.V., ed. *Bol'shaya medicinskaya enciklopediya*. 3-e izd. Tom 8. Moscow: Izdatel'stvo Sovetskaya Enciklopediya; 1978:1047-1051.
6. Волкова Н.И., Волков А.В. К вопросу о понятии «болезнь». *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):81-85. Volkova N.I., Volkov A.V. On the question of the concept of «disease». *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(2):81-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222502181>

Информация об авторах

Наталья Ивановна Волкова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n_i_volkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>,

Андрей Владимирович Волков, <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, n_i_volkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Andrey V. Volkov, <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в создание рукописи.

Authors' contribution

The authors made an equal contribution to the creation of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 29.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.07.2023

Оригинальная статья

УДК 616-035.9

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-24-29>

Распространённость нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции

Л.Н. Елисеева¹, Н.Ю. Тихомирова¹, О.И. Ждамарова¹, С.В. Ершова²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²«Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Надежда Юрьевна Тихомирова, tihomirovum@rambler.ru

Аннотация. Цель: изучить распространённость нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции. **Материалы и методы:** обследованы 322 пациента, обратившиеся за медицинской помощью по профилю терапия («ревматология» и «кардиология»). Методы — клинический, лабораторный (исследование уровня витамина D в крови), статистический. **Результаты:** установлено, что среди пациентов терапевтического профиля нарушения концентрации витамина D (дефицит и недостаточность) обнаружены у 72,7%. Отмечается высокая распространённость факторов риска развития остеопороза у обследованных пациентов: преобладают женский пол (81%), возраст (средний возраст — 53,6±14,3 лет), употребление лекарственных препаратов (50% принимает ингибиторы протонной помпы, 21,4% — глюкокортикоиды). При сравнении доли лиц с нарушением уровня витамина D в сравнении с данными предыдущих лет отмечено снижение доли лиц с дефицитом витамина D и повышение доли лиц с недостаточностью витамина D. Среди лиц с уровнем витамина D 30–100 нг/мл отмечено ежедневное употребление препаратов витамина D в дозировках, превышающих рекомендованные уровни потребления. **Заключение:** на основании полученных данных распространённость дефицита и недостаточности витамина D сохраняется высокой. Однако в последнее время отмечается тенденция к снижению доли лиц с дефицитом витамина D и возрастание доли лиц с его недостаточностью. В связи с этим необходимо информирование населения о рекомендуемых адекватных уровнях витамина D в сыворотке крови и безопасных дозировках препаратов витамина D для ежедневного приема.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, недостаточность витамина D, лечение дефицита витамина D.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Ждамарова О.И., Ершова С.В. Распространённость нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(3):24-29. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-24-29.

Prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and features of their correction

L.N. Eliseeva¹, N.Yu. Tikhomirova¹, O.I. Zhdamarova¹, S.V. Ershova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²«Regional Clinical Hospital No. 2», Krasnodar, Russia

Corresponding author: Nadezhda Y. Tikhomirova, tihomirovum@rambler.ru

Abstract. Objective: to study the prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and the features of their correction. **Materials and methods:** 322 patients who applied for medical help in the field of therapy («rheumatology» and «cardiology») were examined. **Materials and methods:** clinical, laboratory (study of the level of vitamin D in the blood), statistical. **Results:** it was found, that among patients with a therapeutic profile, vitamin D concentration disorders (deficiency and insufficiency) occur in 72.7% of the surveyed. There is a high prevalence of risk factors for osteoporosis in the examined patients: female sex prevails (81%), age (average age was 53.6 ±14.3 years), drug use (50% take proton pump inhibitors, 21.4% take glucocorticoids). When comparing the proportion of people with impaired vitamin D levels in comparison with the data of previous years, there was a decrease in the proportion of people with vitamin D deficiency and an increase in the proportion of people with vitamin D deficiency. Among people with a vitamin D level of 30-100 ng/ml, daily use of vitamin D preparations in dosages exceeding the recommended consumption levels was noted. **Conclusion:** based on the data obtained, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency remains high. However, recently there has been a trend towards a decrease in the proportion of people with vitamin D deficiency and an increase in the proportion of people with vitamin D deficiency. In this connection, it is necessary to inform the population about the recommended adequate levels of vitamin D in blood serum and safe dosages of vitamin D preparations for daily intake.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency, treatment of vitamin D deficiency.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Eliseeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Zhdamarova O.I., Ershova S.V. Prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and features of their correction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):24-29. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-24-29

Введение

Витамин D относится к группе таких жизненно важных элементов, которые, имея широкий безопасный диапазон доз при однократных приёмах, вызывают тяжёлые повреждения во внутренних органах и опорно-двигательном аппарате при длительном гипо- и гипер- состояниях. Особый интерес к этому витамину в период инфекции COVID-19 связан с имеющимися данными о значимом протективном влиянии его терапевтических доз в случаях бактериальной и вирусной инфекции, что определило рекомендации по его контролю при пандемии COVID-19 [1,2,3]. Определение статуса витамина D у конкретного индивидуума основано на предложенной градации концентрации 25 (ОН)D в сыворотке крови. При этом выделяют шесть значений 25 (ОН)D в зависимости от его уровня в сыворотке от выраженного дефицита (при значениях менее 10 нг/мл) до умеренного дефицита (значения более 10 нг/мл, но менее 20 нг/мл), недостаточности (концентрация витамина D в диапазоне ≥ 20 – <30 нг/мл) и возможного проявления токсических эффектов (уровень витамина D свыше 100 нг/мл). Адекватными значениями концентрации 25 (ОН)D считают 30–60 нг/мл, что отражено в российских [4] (Российская ассоциация по остеопорозу) и международных рекомендациях (Международная ассоциация остеопороза).

Изучение роли витамина D в организме человека показало, что наряду с традиционными тканями, функция которых зависит от уровня этого витамина (кишечник, костная ткань, метаболизм кальция), имеются доказательства обязательного участия местных регуляторных механизмов поддержания определенных концентраций витамина D практически во всех тканях [5]. У пациентов ревматологического и кардиологического профиля априори имеются факторы, приводящие к снижению плотности костной ткани (наличие ревматоидного артрита, ограничение физической активности, приём отдельных лекарственных средств, снижение скорости клубочковой фильтрации), не поддающиеся коррекции у большинства больных из указанной когорты. В то же время уровень витамина D является поддающимся коррекции фактором, который не только рассматривается как один из показателей риска формирования остеопороза, но влияет на метаболизм кальция в организме, состояние иммунной защиты в целом и профилактику респираторных инфекций [6].

Особый интерес представляют работы Amado Diago С.А. и соавт. (2016), в которых показана способность нативных форм витамина D через клеточные рецепторы активировать транскрипцию противомикробных белков кателицидина и β -дефензинов в моноцитах, нейтрофилах, эпителиальных клетках и кератиноцитах, что объяснило участие витамина D в профилактике и терапии инфекционных заболеваний [7].

Согласно проекту клинических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D у взрослых», разработанного общественной организацией

«Российская ассоциация эндокринологов» [4], для коррекции дефицита витамина D у взрослых продемонстрирована эффективность и безопасность одной из следующих схем: 50000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь или 200000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь или 150000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь или 6000–8000 МЕ в день в течение 8 недель внутрь. Выбор схемы определяется комплаентностью пациента. Для взрослых с целевым достигнутым уровнем витамина D продолжительность поддерживающей терапии и эффективная поддерживающая терапия не определены. Суточной дозы в 2000 МЕ, по данным ряда исследований, может оказаться недостаточно для достижения таких показателей [8,9], но в некоторых исследованиях оказались эффективными и более низкие дозы (900–1800 МЕ в сутки) [10], что подтверждается опытом отечественных экспертов [11,12] и требует динамического определения концентрации витамина D в клинической практике.

В аспекте вышеизложенного представляет интерес изучение особенностей нарушения уровня витамина D в отдельных регионах, а также в зависимости от сопутствующей патологии, что обусловило цель исследования.

Цель исследования — изучить распространённость нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с международными стандартами GCP в период с января 2021 по апрель 2022 гг. Подверглись анализу лабораторные данные 322 пациентов, направленных на консультацию к ревматологу и кардиологу. Исследование 25(ОН)D в крови производилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа в лаборатории СМЛаб (г. Краснодар), CLLAB (г. Краснодар) и клинко-диагностической лаборатории краевой клинической больницы №2 (г. Краснодар). Согласно интерпретации Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., уровень 25(ОН)D расценивался как адекватный при показателе 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), недостаточность витамина D определяли при значениях ≥ 20 – <30 нг/мл (≥ 50 – <75 нмоль/л), дефицит при концентрации <20 нг/мл (<50 нмоль/л), выраженный дефицит в случаях значений витамина D <10 нг/мл (<25 нмоль/л), целевые уровни витамина D 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л), уровни с возможным проявлением токсичности витамина D 100 нг/мл (>250 нмоль/л). Также был проанализирован объём лекарственной терапии выявленных нарушений витамина D. После создания матрицы исследования в программе Excel приступили к статистической обработке данных при помощи программы «Attestat». Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова и Смирнова. Для описания количественных данных использовали среднее значение, стандартное отклонение, медиану и квартили (25-й, 75-й). Для описания качественных параметров

Таблица / Table 1

Результаты частоты встречаемости отдельных уровней витамина D
Results of the frequency of occurrence of individual vitamin D levels

Классификация <i>Classification</i>	Уровни 25(ОН)D в крови, нг/мл (нмоль/л) <i>Levels 25(OH)D in blood, ng/ml (nmol/l)</i>	Доля лиц среди обследованных (n=322), % <i>Proportion of persons among the surveyed (n=322), %</i>	Доля лиц среди обследованных по данным многоцентрового не интервенционного исследования, проведённого в разных регионах Российской Федерации в 2020 г. (n=445), % <i>Proportion of persons among the surveyed according to a multicenter non-interventional study conducted in different regions of the Russian Federation in 2020 (n=445), %</i>	p
Дефицит витамина D <i>Vitamin D deficiency</i>	<20 (< 50)	28,4	56,40	<0,00001
Недостаточность витамина D <i>Vitamin D insufficiency</i>	≥20 и <30 (≥50 и <75)	44,3	27,87	<0,00001
Целевые уровни витамина D <i>Target Vitamin D levels</i>	30-60 (75-150)	26,7	15,73	>0,05
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D <i>Levels with possible manifestation of vitamin D toxicity</i>	>100 (>250)	0,6	0	>0,05

вычислялись доли и процентные соотношения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Возраст обследованных колебался от 19 до 85 лет, в среднем составил 53,6±14,3 лет. В исследовании преобладали женщины (81%). Структура диагнозов в порядке убывания — остеоартрит (32,0%), ревматоидный артрит (19,9%), гипертоническая болезнь (17,4%), остеопороз (8,1%), гиперурикемия (4,0%). У 9,9% диагноз при первом посещении не был установлен. У всех направленных к ревматологу и кардиологу пациентов был определён уровень витамина D. Средний уровень витамина D у пациентов составил 27,8±14,4 нг/мл, а его колебания были от 5,1 до 119,1 нг/мл. Результаты частоты встречаемости отдельных уровней витамина D, по данным нашей работы и данным многоцентрового неинтервенционного исследования, проведённого в разных регионах Российской Федерации в 2020 г. [13], а также достоверность полученных различий представлены в таблице 1.

В наших предшествующих скрининговых исследованиях, проведённых в 2013 г. среди 38 пациентов общетерапевтического профиля доля лиц с дефицитом витамина D составила 36,8%, с недостаточностью — 44,74% [14], а при обследовании 300 пациентов ревматологического профиля, проведённом в 2021 г., целевых значений витамина D не зарегистрировано, а в равных долях (50,0%)

определялись лица с дефицитом и недостаточностью витамина D [15].

В настоящем наблюдении целевые уровни витамина D (30–60 нг/мл) имела четверть обследованных (25,6%), что мы склонны объяснить акцентуацией внимания в этой добавке на фоне пандемии COVID-19 инфекции.

Анализ особенностей лекарственной терапии в обследованной когорте пациентов с нарушениями уровня витамина D (выраженный дефицит, дефицит, недостаточность) показал высокую частоту применения различных схем глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон короткими курсами или постоянно) у 21,4% обследованных, а ингибиторы протонной помпы принимали в длительном режиме 50% больных. Систематического приёма витамина D в любых дозах у этих пациентов не отмечалось. Среди лиц с нормальными значениями концентрации 25(ОН)D (30–100 нг/мл) регулярно принимали витамин D 17% обследованных в дозе от 1000 до 10000 МЕ в сутки, в среднем 2000 [1250;4750] МЕ в сутки, остальные пациенты этой группы использовали нерегулярный приём препаратов, но дозы указывались от 5000 до 20000МЕ.

Обсуждение

Витамин D поступает в организм двумя путями: с продуктами питания и синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения. Для человека более значим как источник витамина D солнечный ультрафиолет. Основными климатическими факторами,

предрасполагающими к дефициту витамина D в России, являются расположение в северных широтах выше 40-й параллели, небольшое количество солнечных дней и низкая средняя годовая температура [4]. Так, по данным многоцентрового неинтервенционного исследования, проведённого в разных регионах Российской Федерации в 2020 г., доля лиц с нарушением уровня витамина D составила 84,01% [13], а по данным нашей работы — 72,7% ($p < 0,00001$), что согласуется с результатами других отечественных исследований [16] и может отражать региональную особенность «солнечной Кубани». Доля лиц в многоцентровом неинтервенционном исследовании с дефицитом витамина D [13] составила 56,4% (в нашей работе доля лиц с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл) составила 28,4% ($p < 0,00001$)), а с недостаточностью — 27,9% (по данным нашей работы, а недостаточности (20–30 нг/мл) — 44,3% ($p < 0,00001$)). Полученные различия можно объяснить тем, что в последнее время препараты витамина D применяются населением без медицинского контроля, что чревато развитием передозировки [17]. Так, в нашем исследовании лица с нормальным уровнем витамина D (30–100 нг/мл) употребляли ежедневно витамин D в дозе 2000 МЕ, хотя «Российская ассоциация эндокринологов» рекомендует для поддержания адекватного уровня витамина D прием 800–1000 МЕ витамина D в сутки. Однако токсичность витамина D встречается редко, однако в некоторых литературных источниках имеются описания случаев развития гиперкальциемии и гиперкальциурии на фоне приёма высоких доз витамина D (8000–12000 МЕ в сутки) [17,18,19,20].

Витамин D имеет скелетное и внескелетное влияние на организм. К скелетным эффектам витамина D относят предотвращение развития рахита у детей и остеопении у взрослых, наряду с препаратами кальция он применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза [21,22]. В нашей работе показано, что среди пациентов терапевтического и ревматологического профиля с высокой частотой встречаются факторы риска остеопороза (женский пол (81%), возраст (средний возраст — $53,6 \pm 14,3$ лет), приём лекарственных препаратов (50% принимает ингибиторы протонной помпы, а 21,4% — глюкокортикоиды). Среди внескелетных эффектов витамина D заслуживает внимания влияние на сердечно-сосудистую систему:

показана обратная связь между содержанием 25 (ОН)D и наличием гипертензии [23,24]. Исследования на животных убедительно подтверждают опосредованное 1,25(ОН)D-снижение экспрессии ренина и активности РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) посредством его взаимодействия с рецептором витамина D [25]. Недавнее открытие того, что витамин D функционирует как мощный негативный эндокринный регулятор экспрессии гена ренина, даёт некоторое представление о развитии гипертензии [26]. Однако данные о взаимосвязи между витамином D и возникающей артериальной гипертензией противоречивы [27,28,29].

Таким образом, пациентам ревматологического профиля необходимы повторные лабораторные исследования для контроля уровня витамина D и профилактических вмешательств при наличии его дефицита [30,31]. В отношении пациентов кардиологического профиля необходимо проведение дополнительных научных исследований для дальнейшего определения роли 25(ОН)D в профилактике и терапии артериальной гипертензии.

Заключение

Выполненное нами исследование показало, что среди пациентов терапевтического профиля, направляемых на консультацию к ревматологу и кардиологу, отмечается высокая распространённость дефицита и недостаточности витамина D в сочетании с факторами риска развития остеопороза, что обосновывает необходимость контроля концентрации витамина D в данной когорте больных. Однако следует отметить, что в последнее время отмечается тенденция к снижению доли лиц с дефицитом витамина D с возрастанием доли лиц с менее тяжёлыми формами его недостаточности. Сохраняется необходимость в использовании различных видов информирования населения о рекомендуемых адекватных уровнях витамина D в сыворотке крови и безопасных дозировках препаратов витамина D для ежедневного приема. С этой целью могут использоваться «школы для пациентов» и, возможно, рассылки информационных писем. Мы полагаем, что подобные вмешательства позволяют не только повысить приверженность пациентов к активному контролю за результатами лечения, но и предотвратить намечающиеся ситуации гипервитаминоза D.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shang L, Liu Y, Li J, Pan G, Zhou F, Yang S. Effectiveness and safety of vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: protocol for systematic review and network meta-analysis. *Inplasy protocol*. 2021;30063. <https://doi.org/10.37766/inplasy2021.3.0063>
- Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):7432–7438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>
- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(4):4–26.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Suplotova L.A., Troshina E.A. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12937>
- Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S98–112.

- <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x>
6. Каронова Т.Л., Вашукова М.А., Гусев Д.А., Головатюк К.А., Гринева Е.Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):295-303.
 7. Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A., Golovatuk K.A., Grineva E.N. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *«Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»)*. 2020;26(3):295-303. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303>
 8. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas MdC, Amado JA. Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(2):87-94. (In English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.09.005>
 9. Sadat-Ali M, Al-Anii FM, Al-Turki HA, AlBadran AA, AlShammari SM. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *J Bone Metab*. 2018;25(3):161-164. <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.161>
 10. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):1047. PMID: 12499343. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>
 11. Chidre YV, Shaikh AB. Association of vitamin D and osteocalcin levels in post-menopausal women with osteoporosis. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(4):1244-1248. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170936>
 12. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. *Рахит и гиповитаминоз D: новый взгляд на давно существующую проблему*: Пособие для врачей педиатров. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2010.
 13. Zakharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.E., Dmitrieva Yu.A. *Rakhit i gipovitaminov D novyi vzglyad na davno sushchestvuyushchuyu problemu*: Posobie dlya vrachei pediatrov. Moskva: Rossiiskaya meditsinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya Ministerstva zdравookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2010. (In Russ.). EDN YTDULH.
 14. Mak J. An Evidence-Based Review of Efficacy and Safety of Dietary, Natural Supplements and Sunlight in Vitamin D Deficiency. In: *Vitamin D Deficiency*. 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89598>
 15. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):84-92.
 16. Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12736>
 17. Елисеева Л.Н., Резникова Л.Б., Тихомирова Н.Ю., Мастеритсин Н.К., Проселков Ю.Е. Первичный скрининг сывороточной концентрации витамина D в популяции Краснодарского края. *Актуальные проблемы современной ревматологии*: Сборник научных работ. Под редакцией Зборовского А.Б. Выпуск 30. Волгоград: ООО «ВЕСТИ-Плюс»; 2013.
 18. Eliseeva L.N., Reznikova L.B., Tikhomirova N.Yu., Masteritsin N.K., Proselkov Yu.E. Pervichnyi skринing syvorotochnoi kontsentratsii vitamina D v populyatsii Krasnodarskogo kraia. *Aktual'nye problemy sovremennoi revmatologii: Sbornik nauchnykh rabot. Pod redaktsiei Zborovskogo A.B. Vypusk 30*. Volgograd: ООО «VESTI-Plyus»; 2013. (In Russ.) EDN TICLXB
 19. Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Проскурякова И.И. Распространенность нарушений уровня витамина D у пациентов ревматологического профиля. Тезисы VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология 2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», посвященного 30-летию образования Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):478-532.
 20. Eliseeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Proskuryakova I.I. Prevalence of vitamin D level disorders in rheumatological patients. Theses of the VIII Congress of Rheumatologists of Russia with international participation «Rheumatology 2021: multidisciplinary and interdisciplinary problems» dedicated to the 30th anniversary of the formation of the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Scientific and practical rheumatology*. 2021;59(4):478-532. eLIBRARY ID: 46502622
 21. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):4-12.
 22. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Katamadze N.N., Povaliaeva A.A., Troshina E.A. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12701>
 23. Wani M, Wani I, Banday K, Ashraf M. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clin Nephrol*. 2016;86(2016)(11):236-241. <https://doi.org/10.5414/CN108904>
 24. Auguste BL, Avila-Casado C, Bargman JM. Use of vitamin D drops leading to kidney failure in a 54-year-old man. *CMAJ*. 2019;191(14):E390-E394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180465>
 25. De Vincentis S, Russo A, Milazzo M, Lonardo A, De Santis MC, Rochira V, Simoni M, Madeo B. How Much Vitamin D is Too Much? A Case Report and Review of the Literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(9):1653-1659. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201007152230>
 26. Charoenngam N, Hossein-Nezhad A, Hanley DA, Holick MF. Misconception about the cause of vitamin D toxicity. *CMAJ*. 2019;191(27):E769. <https://doi.org/10.1503/cmaj.72511>
 27. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(38):14-29.
 28. Belaya Zh.Ye., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(38):14-29. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22485859
 29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полног-

- номный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;(1):12-21.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Spirichev V.B. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. *Medical council*. 2016;(1):12-21. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 25482549
23. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29(4):636-45.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834320f9>
 24. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):205-21.
<https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
 25. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism*. 2012;61(4):450-8.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.007>
 26. Weng S, Sprague JE, Oh J, Riek AE, Chin K, Garcia M, Bernal-Mizrachi C. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLoS One*. 2013;8(1):e54625.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054625>
 27. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 2013;52(7):1771-9.
<https://doi.org/10.1007/s00394-012-0480-8>
 28. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-9.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288>
 29. Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, Jørgensen T, Thuesen BH, Fenger M, Linneberg A. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology*. 2012;123(1):62-70.
<https://doi.org/10.1159/000341277>
 30. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Класова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. *Нефрология*. 2019;23(3):21-28.
Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Класова А.Т. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(3):21-28. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28>
 31. Жургова Е.С., Самигуллина Р.Р., Смакотина А.И., Чакиева Д.С. Остеопороз: взгляд ревматолога. *РМЖ*. 2018;4(1):20-24.
Zhugrova E.S., Samigullina R.R., Smakotina A.I., Chakieva D.S. Osteoporosis: a view of a rheumatologist. *RMJ*. 2018;4(1):20-24. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 35663903

Информация об авторах

Людмила Николаевна Елисеева, д.м.н., профессор, зав.кафедрой факультетской терапии Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; Yeliseyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

Надежда Юрьевна Тихомирова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; tihomirovum@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>

Ольга Ильинична Ждамарова, к.м.н., ст.лаборант кафедры факультетской терапии Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; oijdamar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>

Светлана Валерьевна Ершова, врач-терапевт дневного стационара ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия; svtnrshv81@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3949-3351>

Вклад авторов:

Л.Н.Елисеева, О.И.Ждамарова — дизайн, редактирование и утверждение финального варианта статьи;

Н.Ю.Тихомирова, С.В.Ершова — анализ данных, написание текста рукописи, поиск литературных источников, обработка информации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila N. Eliseeva, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; Yeliseyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

Nadezhda Y. Tikhomirova, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; tihomirovum@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>

Olga I. Zhdamarova, PhD, Senior laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; oijdamar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>

Svetlana V. Yershova, day hospital therapist, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; svtnrshv81@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3949-3351>

Authors' contribution:

L.N.Eliseeva, O.I.Zhdamarova — design, editing and approval of the final version of the article;

N.Yu.Tikhomirova, S.V.Ershova — data analysis, writing the text of the manuscript, search for literary sources, information processing.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 10.05.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 02.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.08.2023

Оригинальная статья

УДК: [616.36-002.2 : 612.017.1] -07-08

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-30-36>

Оценка эффективности предложенной терапии на показатели метаболического гомеостаза у больных с хроническими поражениями печени на фоне вторичного иммунодефицитного состояния

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Юрьевна Перфильева, perfilevam76@mail.ru

Аннотация. Цель: изучить влияние комбинации азоксимера бромида и гидролизата плаценты человека на метаболические процессы у пациентов с хроническими поражениями печени на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. **Материалы и методы:** обследовано 95 пациентов с хронической патологией печени на фоне вторичного иммунодефицита в возрасте от 35 до 56 лет, которые были разделены на две группы: I группа (n=45) — основная, II группа (n=50) — группа сравнения. После общеклинического и бактериологического обследования всем пациентам проведена оценка метаболических нарушений с определением уровня макроэргических соединений в гемолизате отмытой суспензии эритроцитов пациентов методом тонкослойной хроматографии. В дополнение к лечению общепринятыми методами пациентам, находившимся под наблюдением, дополнительно назначалась комбинация препаратов (азоксимера бромида и гидролизата человеческой плаценты). Пациенты II группы получали препараты расторопши в качестве гепатопротектора и не применяли никаких иммуноактивных препаратов. **Результаты:** при изучении состояния показателей метаболических нарушений после завершения лечения было установлено, что у пациентов I группы, получавших азоксимера бромид и гидролизат человеческой плаценты, наблюдалась практически полная нормализация со стороны изучаемых показателей по сравнению с пациентами II группы, получавших только общепринятые препараты в средних терапевтических дозах в комплексе лечения. **Выводы:** из полученных данных можно судить о положительном влиянии азоксимера бромида и гидролизата человеческой плаценты на показатели состояния энергетического гомеостаза и рассматривать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение их комбинации в комплекс лечения пациентов с хроническими поражениями печени на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

Ключевые слова: хронические поражения печени, вторичное иммунодефицитное состояние, азоксимера бромида, гидролизат человеческой плаценты, метаболический гомеостаз.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Оценка эффективности предложенной терапии на показатели метаболического гомеостаза у больных с хроническими поражениями печени на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(3):30-36. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-30-36

Evaluation of the effectiveness of the proposed therapy on energy metabolism parameters in patients with chronic liver lesions on the background of secondary immunodeficiency state

M.Yu. Perfilieva, Y.A. Sotskaya

Lugansk State Medical University n. a. Saint Luka, Lugansk, Russia

Corresponding author: Marina Yu. Perfilieva, perfilevam76@mail.ru

Abstract. Objective: to study the effect of a combination of azoximer bromide (AB) and human placenta hydrolysate (HPH) on metabolic processes in patients with chronic liver lesions on the background of secondary immunodeficiency. **Materials and methods:** 95 patients with chronic liver pathology on the background of secondary immunodeficiency (VIDS) aged 35 to 56 years were examined. The main group is 45 people, and the comparison group is 50 people. After a general clinical and bacteriological examination, all patients were subjected to the study of metabolic processes. The assessment of metabolic disorders was carried out by the level of macroergic compounds in the hemolysate of the washed suspension of erythrocytes of patients by thin-layer chromatography. In addition to treatment with conventional methods, patients who were under observation were additionally prescribed a combination of drugs — bromine azoximer and human placenta hydrolysate. Patients of the comparison group received milk thistle preparations as a hepatoprotector and did not use any immunoactive drugs. **Results:** when studying the state of indicators of metabolic disorders after the completion of treatment, it was found that patients in the main group who received AB and HPH had almost complete normalization on the part of the studied indicators, which cannot be said about

patients from the comparison group who received only conventional drugs in average therapeutic doses in the treatment complex. **Conclusions:** from the data obtained, it is possible to judge the positive effect of AB and HPH on the indicators of the state of energy homeostasis and consider it pathogenetically justified and clinically promising to include their combination in the complex of treatment of patients with CLP against the background of VIDS.

Keywords: chronic liver damage, secondary immunodeficiency, AB, HPH, metabolic homeostasis.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Y.A. Evaluation of the effectiveness of the proposed therapy on energy metabolism parameters in patients with chronic liver lesions on the background of secondary immunodeficiency state. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):30-36. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-30-36

Вступление

Из-за патологии органов пищеварения, в частности печени и кишечника, на сегодняшний день, по целому ряду причин, заболеваемость населения Донбасса значительно возросла [1]. Это в первую очередь связано с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками и другими химически опасными веществами или радионуклидами, а также непрекращающимися боевыми действиями на территории Луганской Народной Республики, которые негативно влияют на состояние иммунной системы и хромосомный аппарат клеток и обуславливают формирование иммунодефицита и цитогенетических нарушений. Хроническая патология печени и неалкогольный стеатогепатит — это современная проблема (НАСГ), наиболее распространённая в гепатологии, так как возникает в основном у людей, не злоупотребляющих алкоголем, страдающих сахарным диабетом II типа и ожирением [2,3]. Поражение печени при НАСГ, как правило, характеризуется сочетанием множественных изменений, таких как хронический воспалительный процесс в паренхиме печени, который нередко проявляется наличием некротических изменений, жировой дистрофии гепатоцитов и т. д. В настоящее время данная патология считается самостоятельным заболеванием, которое характеризуется сочетанием жировой дегенерации клеток печени и хронического гепатита, то есть воспалительного и, возможно, некротического процесса в паренхиме печени [4]. Распространение хронического поражения печени (ХПП) значительно возросло за последние десятилетия. Считается, что это наиболее распространённое заболевание среди лиц, не злоупотребляющих алкоголем [5,6]. Известно, что у больных ХПП нередко наблюдаются изменения в микробиоте кишечника, приводящие к дисбиозу кишечника (ДБК) [7,8]. Наличие ДБК в то же время негативно влияет не только на состояние печеночной паренхимы и функциональное состояние печени в целом, а также на состояние иммунной системы в частности, что приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [10]. С учётом этого разработка патогенетически обоснованных методов лечения пациентов с ХПП на фоне вторичного иммунодефицитного состояния имеет практическое значение.

До настоящего времени для лечения больных с ХПП использовали эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), влияющие на показатели энергетического метаболизма, но наше внимание привлек гидролизат плаценты человека (ГПЧ) — новый гепатопротекторный препарат [11,12]. Кроме того, мы предложили использовать при лечении ХПП и ВИДС современный иммуноактивный препарат азоксимера бромид (АБ), поскольку он обладает

выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, а также выраженным иммунотропным действием [13]. В связи с чем, на наш взгляд, можно считать целесообразным и перспективным при лечении пациентов с ХПП на фоне ВИДС использовать комбинацию препаратов ГПЧ и АБ. ГПЧ снижает отложение липидов и холестерина в печёночных клетках, повышает активность тканевого дыхания, стимулирует регенерацию гепатоцитов, что проявляется дезинтоксикационными свойствами [14].

Цель исследования — изучить влияние комбинации азоксимера бромида и гидролизата плаценты человека на метаболические процессы у пациентов с хроническими поражениями печени на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

Материалы и методы

Обследованы две группы пациентов с ХПП на фоне ВИДС, рандомизированных по возрасту, полу, длительности заболевания, которые проходили лечение под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г. Луганска в Луганской Народной Республике. Возраст пациентов — от 35 до 56 лет (средний возраст — $45 \pm 0,18$). Пациенты были разделены на две группы: I группа (n=45) — основная, II группа (n=45) — сравнения. Критерием включения в исследование было наличие ХПП на фоне ВИДС с сопутствующим диагнозом «Дисбиоз кишечника». Из исследования исключались пациенты, злоупотреблявшие алкоголем, страдавшие аутоиммунным гепатитом, а также лица, у которых при обследовании методом ИФА были выявлены маркеры вирусного гепатита В или С. Проанализированы результаты микробиологического исследования кала [15]. У пациентов выявлены изменения микробиоты кишечника. Практически у всех пациентов обнаружен дисбактериоз II степени [16], характеризующийся достоверным повышением ($p < 0,05$) количества стафилококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida* ($> 10^5$ КОЕ/г), *Proteus spp.* ($\geq 10^{10}$ КОЕ/г), *E.coli* ($\geq 10^{10}$ КОЕ/г). Все пациенты получали лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями в зависимости от проявлений патологического процесса (нестабильная ремиссия или обострение). Кроме общепринятой терапии пациенты I группы получали дополнительную комбинацию препаратов АБ и ГПЧ. Лечение ГПЧ назначали внутривенно капельно по десять мл (560 мг) препарата (5 ампул) растворенного в 250–500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводили через локтевую вену в течение $< 1,5$ –2 часов. Инъекции

Таблица / Table 1

Показатели энергетического метаболизма у больных ХПП с наличием ВИДС до начала лечения
Indicators of energy metabolism in patients with CLD with the presence of VIDS before the start of treatment

Показатели <i>Indicators</i>	Норма <i>Standard</i>	Группы больных <i>Groups of patients</i>		Р
		I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	
АТФ, ммоль/л <i>ATP, mmol/l</i>	650±7,0	339±12	301±15	<0,05
АДФ, ммоль/л <i>ADP, mmol/l</i>	232±5,0	295±11	267±8	<0,05
АМФ, ммоль/л <i>AMP, mmol/l</i>	53±3,0	129±11	103±7	<0,01
ЭЗЭ <i>EZE</i>	2,28±0,05	1,39±0,11	1,03±0,14	<0,05

Примечание: Р — достоверность разницы показателей лечения в основной группе и группе сопоставленной.
Note: P — is the reliability of the difference in treatment parameters in the main group and the compared group.

Таблица / Table 2

Показатели ЛДГ и ее изоферментного спектра до начала лечения
Indicators of LDG and its isoenzyme spectrum before treatment

Показатели <i>Indicators</i>	Норма <i>Standard</i>	Обследованные группы больных <i>Examined groups of patients</i>		Р
		I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	
ЛДГ общ, ммоль/л-сек <i>LDG total, mmol/l-s</i>	2,02±0,05	2,58±0,11	2,24±0,13	<0,05
ЛДГ ₁₊₂ , % ммоль/л-сек <i>LDG₁₊₂, % mmol/l-s</i>	77,4±2,8	42,9±2,1	37,7±1,5	<0,05
	1,56±0,06	1,04±0,04	0,96±0,09	<0,01
ЛДГ ₃ , % ммоль/л-сек <i>LDG₃, % mmol/l-s</i>	16,5±1,1	44,5±2,2	45,3±1,9	<0,05
	0,33±0,02	1,14±0,06	1,14±0,05	<0,01
ЛДГ ₄₊₅ , % ммоль/л-сек <i>LDG₄₊₅, % mmol/l-s</i>	6,1±0,2	15,4±0,12	15,8±0,15	<0,01
	0,12±0,004	0,39±0,02	0,39±0,03	<0,01

Примечание: Р — достоверность разницы показателей лечения в основной группе и в сопоставленной.
Note: P — the reliability of the difference in treatment indicators in the main group and in the compared group.

проводились три раза в неделю с интервалом в два дня. Курс лечения составил десять инъекций. АБ назначали в таблетках или свечах по 12 мг в течение десяти дней подряд, затем его приём продолжали ещё по десять через день и переходили на приём два раза в неделю в течение 2–3 месяцев. В качестве гепатопротектора пациенты II группы получали препараты расторопши и не применяли никаких иммуноактивных препаратов. Кроме того, для коррекции дисбактериоза кишечника в обеих группах пациентов в основном применялся бифидоформ форте.

После общего клинического и бактериологического обследований у всех пациентов определяли уровень макроэргических соединений в гемолизате отмытой суспензии эритроцитов методом тонкослойной хроматографии [17,18]. В частности, определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) в мкмоль/л с одновременным вычислением энергетического заряда эритрона (ЭЗЭ) как соотношения АТФ: (АДФ+АМФ). В камере горизонтального электрофореза на приборе ПЭФ изучались процессы метаболизма и их ключевые ферменты анаэробного

Таблица / Table 3

Показатели энергетического метаболизма у больных ХПП с ВИДС после завершения лечения
Indicators of energy metabolism in patients with CLD with VIDS after completion of treatment

Показатели Indicators	Норма Standard	Группы больных Groups of patients		Р
		I группа Group 1	II группа Group 2	
АТФ, ммоль/л ATP, mmol/l	650±17,0	603±18	576±33	<0,05
АДФ, ммоль/л ADP, mmol/l	232±5,0	208±11	193±19	<0,05
АМФ, ммоль/л AMP, mmol/l	53±3,0	73±11	81±16	<0,1
ЭЗЭ EZE	2,28±0,05	1,55±0,36	1,19±0,54	<0,05

Примечание: р — достоверность разницы показателей лечения в основной группе и в сопоставленной.

Note: p — is the reliability of the difference in treatment parameters in the main group and in the compared group.

гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также изоферментный спектр (ЛДГ₁₋₅). Соответственно, вычисляли уровень анодных «аэробных» фракций изоферментов ЛДГ₁₊₂, промежуточной (ЛДГ₃) и катодных «анаэробных» фракций ЛДГ₄₊₅. Всех пациентов обследовали дважды — при поступлении в стационар и перед выпиской. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010.

Результаты

Пациенты обеих групп с ХПП перед началом лечения жаловались на общую слабость, недомогание, плохой аппетит, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, негативное эмоциональное настроение, тяжесть или болевые ощущения в правом подреберье, часто также горечь во рту. У большинства пациентов при объективном обследовании отмечалось наличие субиктеричности склер, нередко также их голубизна (положительный симптом Высоковича). При пальпации печень выступала ниже реберного края на 2–4 см и была повышенной плотности, край тупой, чувствительный. Помимо этого, нередко отмечались нарушения стула в виде запоров, которые чередовались с поносами, метеоризм. При пальпации также отмечалась болезненность толстого кишечника, что коррелирует с данными Yushchuk N.D. et. al [19].

Перед проведением лечения при поступлении в стационар у всех больных ХПП на фоне ВИДС были изучены показатели метаболического гомеостаза (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о значительных сдвигах со стороны показателей энергетического обмена, в первую очередь адениловой системы до начала лечения. Большее значение имело существенное снижение содержания АТФ в крови обследованных больных в нарушении состояния адениловой системы, в то время как уровень АДФ и АМФ в большинстве случаев компенсаторно

повышался, за счёт чего формировался дисбаланс разных адениловых нуклеотидов. Уровень АДФ был достоверно повышен до начала терапии у пациентов обеих групп. Повышение уровня АМФ практически в 2 раза и более в обеих группах (p<0,01) свидетельствует о значительных нарушениях метаболического гомеостаза. Вследствие этого происходило уменьшение показателя ЭЗЭ, что указывало на снижение энергообеспеченности организма больных.

До начала проведения лечения (табл. 2) имело место повышение общей активности ЛДГ, которая составляла в I группе в среднем 2,58±0,14 мкмоль/л-сек, а во II — 2,24±0,16 мкмоль/л-сек (при норме 2,02±0,05 мкмоль/л-сек), то есть была повышенной в 1,3 и 1,1 раза в разных группах (P<0,05). Это сопровождалось определёнными изменениями её изоферментного спектра, в основном снижением концентрации «аэробных» фракций ЛДГ₁₊₂ (в I группе — в 1,7 раза, во II — в 2,1 раза ниже нормы) при росте «анаэробных» (печёночных) фракций ЛДГ₄₊₅ (в I группе — до 15,4±0,15 %, то есть в 2,5 раза выше нормы, во II группе — до 15,8±0,15 %, то есть в 2,6 раза выше нормы). Более значительное снижение уровня АТФ приводило к максимальному увеличению активности «анаэробных» фракций ЛДГ, что показал индивидуальный анализ, и наблюдалось разделение окислительного фосфорилирования и переключение энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза. В I группе было повышено в 2,5 раза относительное количество суммы изоферментов ЛДГ₄₊₅ (p<0,01), во II группе — в 2,6 раза (p<0,01) относительно показателя нормы. В обеих группах до начала лечения было повышено абсолютное содержание суммы «печёночных» изоферментов ЛДГ₄₊₅ относительно нормы в 3,25 раза (p<0,01). Достоверных различий между изученными показателями метаболического гомеостаза у пациентов обеих групп при этом не установлено (p>0,1).

Таблица / Table 4

Показатели ЛДГ и её изоферментного спектра после завершения лечения
Indicators of LDG and its isoenzyme spectrum after completion of treatment

Показатели <i>Indicators</i>	Норма <i>Standard</i>	Группы больных <i>Groups of patients</i>		Р
		I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	
ЛДГ общ ммоль/ л·сек <i>LDG total, mmol/l·s</i>	2,02±0,05	1,88±0,03	2,14±0,42	<0,05
ЛДГ ₁₊₂ , % ммоль/ л·сек <i>LDG1+2, % mmol/ l·s</i>	77,4±2,8	66,3±1,2	45,4±0,8	<0,1
	1,56±0,06	1,26±0,05	0,95±0,04	<0,01
ЛДГ ₃ , % ммоль/ л·сек <i>LDG3, % mmol/ l·s</i>	16,5±1,1	25,5±1,8	42,2±1,9	<0,05
	0,33±0,02	0,49±0,07	0,92±0,08	<0,01
ЛДГ ₄₊₅ , % ммоль/ л·сек <i>LDG4+5, % mmol/ l·s</i>	6,1±0,2	8,5±0,04	12,8±0,3	<0,01
	0,12±0,004	0,17±0,02	0,26±0,05	<0,01

Примечание: р — достоверность разницы показателей лечения в основной группе и в сопоставленной.

Note: p — is the reliability of the difference in treatment parameters in the main group and in the compared group.

Следует отметить, что после завершения лечения отмечалась четкая тенденция к улучшению показателей аденитовой системы, прежде всего увеличение уровня АТФ в крови на фоне уменьшения содержания АМФ и АДФ, вследствие чего значение ЭЗЭ повышалось, что указывало на восстановление энергообеспеченности (табл. 3).

У всех пациентов II группы, получавших только традиционное лечение, после курса лечения повторное биохимическое обследование показало повышение активности общего ЛДГ, а также его фракций на фоне прогрессирующего снижения содержания АТФ. В то же время наблюдалась четкая тенденция к улучшению со стороны изученных нами биохимических показателей у пациентов I группы, получавших дополнительную комбинацию препаратов АБ и ГПЧ для лечения.

Аналогичные изменения отмечались и в отношении активности ЛДГ и её изоферментного спектра: отмечалось уменьшение общей активности фермента на фоне четкой тенденции к нормализации её изоферментного спектра за счёт снижения концентрации «анаэробных» фракций при росте ЛДГ₁₊₂.

У пациентов I группы при изучении состояния показателей метаболических нарушений установлена практически полная нормализация со стороны изучаемых показателей после завершения лечения, чего нельзя сказать о пациентах из II группы, получавших в средних терапевтических дозах только общепринятые препараты в комплексе лечения (табл. 4).

Обсуждение

Приведённые данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинации АБ и ГПЧ на состояние показателей метаболического гомеостаза в исследуемых группах пациентов. Наблюдалась тенденция к нормализации изучаемых биохимических показателей во

II группе, но имелись отличия показателей как от нормы, так и от аналогичных показателей в I группе. Существенное значение имеет то, что в клиническом плане дезинтоксикационное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие комбинации препаратов АБ и ГПЧ сопровождалось улучшением общего состояния и самочувствия пациентов, которое характеризовалось повышением работоспособности и аппетита, уменьшением общей слабости, недомогания, нормализацией сна и улучшением настроения. В результате лечения в I группе исчезли тяжесть в правом подреберье, горечь во рту и субиктеричность склер, нормализовался стул. Значительно менее выраженная, но всё-таки положительная динамика клинических показателей наблюдалась также во II группе. Однако у некоторых пациентов сохранялись жалобы на легкую тяжесть в правом подреберье, иногда — на горечь во рту, в некоторых случаях наблюдалась субиктеричность склер. Необходимо отметить, что включение в комплекс лечения ХПП на фоне ВИДС иммуномодулирующего препарата азоксимера бромида и гепатопротектора гидролизата плаценты человека патогенетически оправдано и клинически эффективно, поскольку такая комбинация способствует нормализации показателей метаболического гомеостаза и клинических проявлений заболевания. Следовательно, данную комбинацию препаратов мы можем рекомендовать для лечения пациентов ХПП на фоне ВИДС.

Выводы

Таким образом, включение в комплекс лечения пациентов с ХПП на фоне ВИДС комбинации азоксимера бромида с гидролизатом плаценты человека устраняет ряд клинических проявлений, нарушения метаболического гомеостаза, что свидетельствует и об эффективности предложенной схемы терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):55-66. Antipov M.O., Mindlina A.Y. Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System. Epidemiological Interrelation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):55-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66>
2. Trifan A, Stanciu C, Jurcău M, Zenovia S, Frunzuc G, Timofte D. Nonalcoholic steatohepatitis: A scientometric analysis of publications during 1980-2018. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018221>
3. Xue J, Xin H, Ren N, Zhou C, Yang J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(9):e13158. <https://doi.org/10.1111/eci.13158>
4. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(5):29-41. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):29-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>
5. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. *Вестник экстренной медицины*. 2020;13(6):95-102. Akalaev R.N., Stopnitsky A.A., Aripkodjaeva G.Z., Saidova M.K. Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication. *The bulletin of emergency medicine*. 2020;13(6):95-102. (In Russ.) eLIBRARY ID: 46162619
6. Кудашева А.Р., Терегулова З.С., Хусаинова А.Х., Терегулов Б.Ф. Профессиональные заболевания гепатобилиарной системы. Учеб. пособие. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 2018. Kudasheva A.R., Teregulova Z.S., Khusainova A.H., Teregulov B.F. Occupational diseases of the hepatobiliary system. Study guide. Ufa: FGBOU VO BSMU of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.)
7. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Купаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):104-111. Loranskaya I.D., Khalif I.L., Boldyreva M.N., Kupaeva V.A. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease (review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):104-111. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35606994
8. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):40-45. Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45>
9. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):37-44. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(1):37-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
10. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(3):59-65. Drozdova N.F., Fazylov V.H. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(3):59-61. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(3\).59-61](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(3).59-61)
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):79-89. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):79-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89>
12. Bak DH, Na J, Choi MJ, Lee BC, Oh CT, et al. Anti-apoptotic effects of human placental hydrolysate against hepatocyte toxicity in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2018;42(5):2569-2583. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3830>
13. Жукова С.И., Хабарова И.А., Топорков А.В., Викторов Д.В., Агеева Н.П., Сенина Т.В. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):20-36. Zhukova S.I., Khabarova I.A., Toporkov A.V., Victorov D.V., Ageeva N.P., Senina T.V. Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):20-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.20.36>
14. Лаеннек (Laennec) инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Видаль; 2019. Дата обращения: 27.07.2023. Laennec (Laennec) instructions for use. Vidal Drug Reference; 2019. (In Russ.). Accessed on July 27, 2023 https://www.vidal.ru/drugs/laennec__13405
15. Методические рекомендации «Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника». Москва, 2007. Methodological recommendations «Microbiological diagnostics of intestinal dysbiosis». Moscow, 2007. (In Russian)
16. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред.: Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. СПб. ИнформМед; 2009. Tkachenko E.I., Suvorova A. N., eds. *Intestinal dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment*. St. Petersburg: InformMed; 2009. (In Russ.)
17. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол. *Лаборат. дело*. 1980;12:735-738. Zakharova N.B., Rubin V.I. Thin-layer chromatography of adenylic nucleotides of erythrocytes on Silufol plates. *Lab. case*. 1980;12:735-738. (In Russ.)
18. Гааль О., Медьеша Г. Электрофорез в разделении биологи-

ческих макромолекул: Пер. с венгр. М.: Мир; 1982.

Gaal O., Medyeshi G. *Electrophoresis in the separation of biological macromolecules*: Trans. from Hungarian. Moscow: Mir; 1982. (In Russ.).

19. Инфекционные болезни: национальное руководство.

Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я.. М.: ГЭОТАРМедиа; 2019.

Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious Diseases: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (in Russ.).

Информация об авторах

Перфильева Марина Юрьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия, perfilevam76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

Соцкая Яна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии им. В.М.Фролова, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия; sotckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

Вклад авторов

М.Ю. Перфильева — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных;

Я.А. Соцкая — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных.

Information about the authors

Marina Y. Perfilyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, head of the department of microbiology and virology, Lugansk State Medical University n. a. Saint Luka, Lugansk, Russia; perfilevam76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

Yana A. Sotskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of infectious diseases and epidemiology named after V.M.Frolov, Lugansk State Medical University n. a. Saint Luka, Lugansk, Russia; sotckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

Authors' contribution

M.Yu. Perfilyeva — writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, obtaining and analyzing data;

Ya.A. Sotskaya — research design development, data acquisition and analysis.

Поступила в редакцию / Received: 08.03.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 08.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2023

Клинический случай
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40>
УДК: 616.43-007.1-053.2-02:575.224.23

Клинический случай синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ)

Ф.В. Валеева¹, Т.А. Киселева¹, М.Р. Шайдуллина¹, Д.Р. Исламова¹, А.Х. Гумерова²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Детская республиканская клиническая больница министерства здравоохранения республики Татарстан, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Киселева, tattiana@mail.ru.

Аннотация. Представлен клинический случай орфанного заболевания — синдрома МОБ с симптомами преждевременного полового развития с рецидивирующими кистами яичников, фиброзной остеодисплазией, характерной гиперпигментацией кожи и поражением проводящей системы сердца. В основе патогенеза лежит мутация в гене GNAS, которая приводит к гиперактивации рецепторов гликопротеиновых гормонов и их повышенной секреции. Существуют генетические тесты, подтверждающие диагноз, однако с учётом высокого процента ложноотрицательных результатов в большинстве случаев заболевание диагностируется по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных. Принимая во внимание большую вариабельность клинических проявлений и отсутствие общепризнанных алгоритмов по ведению пациентов с данным синдромом, в статье указывается на необходимость тщательного обследования пациентов для выбора дальнейшей тактики ведения. Мультидисциплинарный подход и коллегиальное ведение таких пациентов позволит улучшить диагностику заболевания и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, фиброзная дисплазия, преждевременное половое развитие.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Шайдуллина М.Р., Исламова Д.Р., Гумерова А.Х. Клинический случай синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):37-40. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40.

Clinical Case of Mccune–Albright–Braitsev Syndrome (MAS)

F.V. Valeeva¹, T.A. Kiseleva¹, M.R. Shaidullina¹, D.R. Islamova¹, A.K. Gumerova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Kiseleva, tattiana@mail.ru

Abstract. The presented clinical case describes orphan disease known as MAS with manifested symptoms of precocious puberty, recurrent ovarian cysts, fibrous dysplasia, café-au-lait skin pigmentation and abnormal cardiac conduction. The pathogenesis is based on the GNAS gene mutation that cause hyperactivation of glycoprotein hormone receptors and hypersecretion. There are genetic tests that confirm the diagnosis, however, given the high percentage of false negative results, in most cases the disease is diagnosed based on a combination of clinical and laboratory-instrumental data. Given the high clinical variability and absence of management algorithms for patient with this syndrome, the article pinpoints the necessity of thorough examination of patients to select further management tactics. Multidisciplinary approach and collegiate case management will improve diagnosis of the disease and prevent the development of severe complications.

Keywords: McCune–Albright–Braitsev syndrome, fibrous dysplasia, precocious puberty.

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Shaidullina M.R., Islamova D.R., Gumerova A.K. Clinical Case of Mccune–Albright–Braitsev Syndrome (MAS). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):37-40. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40

Введение

Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ) — это генетически детерминированное заболевание, характеризующееся распространенной фиброзной дисплазией костей, появлением на теле пятен гиперпигментации по типу «кофе с молоком» и различными эндокринопатиями, наиболее частой из которых является преждевременное половое развитие [1].

Это орфанное заболевание, частота встречаемости которого варьируется от 1 случая на 100 тыс. до 1 млн.

Заболевание может возникать у всех детей независимо от половой принадлежности, однако у девочек регистрируется в 2 раза чаще, что связано с более выраженными симптомами преждевременного полового созревания при манифестации данного синдрома.

В основе патогенеза синдрома МОБ лежит мутация в гене GNAS, обеспечивающего синтез специфического белка NESP55, стимулирующего α-субъединицу G-белка (Gas), которая активирует цАМФ. Данная мутация является причиной избыточной сигнализации G-белка (Gas),

что в свою очередь приводит к самопроизвольному повышению внутриклеточного цАМФ, гиперактивации рецепторов гликопротеиновых гормонов, автономной клеточной пролиферации и повышенной секреции гормонов [2].

Установлено, что мутация GNAS развивается до конца 10 недель после оплодотворения, учитывая поражение систем, происходящих из всех 3 зародышевых листков: энтодермы (щитовидная железа, большинство органов желудочно-кишечного тракта), эктодермы (гипоталамо-гипофизарная система, эпидермис, кости черепа,) и мезодермы (половые железы, надпочечники, тазовые кости) [1,2].

Среди разнообразия клинических проявлений синдрома МОБ наиболее часто встречается поражение костей с развитием очагов фиброзной дисплазии. В результате избыточной сигнализации Gas происходит пролиферация мультипотентных мезенхимальных клеток стромы и образование полостей, заполненных фиброзной тканью. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются диафизы длинных трубчатых костей (плечевая, бедренная, большеберцовая, малоберцовая), однако не исключается поражение и плоских костей (кости черепа, позвоночника, кости таза) [1,2].

Вторым по частоте клиническим проявлением данного синдрома является появление очагов гиперпигментации цвета «кофе с молоком» с характерными неровными зубчатыми краями. Как правило, пятна обнаруживаются с рождения ребенка, и с возрастом их размер и количество может увеличиваться. Уровень АКТГ и мелано-стимулирующего гормона остается в норме. Появление пигментных пятен в данном случае обусловлено образованием мутантных меланоцитов, которые синтезируют большое количество меланина под действием высокого уровня цАМФ в результате избыточной сигнализации Gas [3].

Среди различных эндокринных нарушений, встречающихся при синдроме МОБ, наиболее распространенным является преждевременное половое развитие (ППР) изосексуального типа, которое может начаться с 6 месяцев до 7 лет, средний возраст появления первых признаков — 3 года [1]. Механизм развития связан с бесконтрольной активацией передатчика Gas, что приводит к избыточной стимуляции рецепторов к ФСГ и ЛГ яичников у девочек, синтезу и секреции эстрогенов. Независимо от гонадотропинов формируется гонадотропин-независимое ППР. В результате гиперактивации рецепторов к ФСГ и ЛГ в яичниках возможно формирование эстрогенпродуцирующих кист, которые могут спонтанно регрессировать [2].

Учитывая высокую вариабельность клинических проявлений данного синдрома, приводим редкий клинический случай с вовлечением в патологический процесс проводящей системы сердца, что требует более тщательного мониторинга при динамическом наблюдении.

Описание клинического случая

Пациентка К., 9 лет, была госпитализирована в 2020 г. в отделение детской эндокринологии с жалобами на увеличение молочных желез в анамнезе и периодические кровянистые выделения из половых путей. Ранее с жалобами

на увеличение молочных желез обращалась к гинекологу в 2019 г. Объективное исследование (2019 г.) — половое развитие (Таннер): Ма II Р I Ах I Ме I. На левой ягодице пятно цвета «кофе с молоком».

Лабораторно-инструментальное исследование (2019 г.): Эстрадиол 5,0 пг/мл (6,0–27,0), ЛГ <0,10 мМЕ/мл (<0,1–0,14), ФСГ 0,60 мМЕ/мл (0,5–4,52), Пролактин — монотерный 84,98% (до 60%). Результаты УЗИ ОМТ в пределах возрастной нормы. Согласно рентгенографии кистей, костный возраст соответствует 7 годам (паспортный возраст — 7 лет 2 мес.) Выставлен диагноз «Преждевременное половое развитие (ППР). Синдром Олбрайта-Брайцева? Гиперпролактинемия». Рекомендовано наблюдение в динамике.

При динамическом обследовании установлено, что скорость роста составляет 8,12 см/год, SDS скорости роста — +3,4. На повторной рентгенограмме кистей выявлено опережение костного возраста на 1 год 2 месяца (прогнозируемый рост с учётом костного возраста — 157 см по Bayley-Pinneau), сохраняющийся повышенный уровень пролактина, колебания уровня эстрадиола от 5 до 430,8 пг/мл, допубертатные значения ФСГ и ЛГ, на УЗИ ОМТ — рецидивирующие кисты яичников.

С целью подтверждения гонадотропин-независимого варианта ППР была проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (Диферелин). Отсутствие повышения ЛГ более 6 Ед/л на фоне стимуляции подтвердило гонадотропин-независимое ППР, что и характерно для синдрома МОБ.

С целью выявления очагов фиброзной дисплазии проведены остеосцинтиграфия всего тела, рентгенография верхних и нижних конечностей. Остеосцинтиграфия установила признаки очагового поражения нижней трети правой плечевой кости. На рентгенограмме правой плечевой кости структура кости неоднородная с участками уплотнения, на уровне нижней трети с преобладанием остеопороза. На границе средней и нижней трети участок разрежения костной ткани с чёткими склерозированными контурами размером 1×1,7 см. Рентгенография левой кисти в динамике показала, что костный возраст соответствует 9–10 годам (паспортный возраст — 9 лет 5 месяцев). Костная структура III пястной кости правой кисти неоднородная. Пациентка была консультирована травматологом-ортопедом: фиброзная дисплазия на уровне средней трети, нижней трети правой плечевой кости.

С учётом того, что у пациентов с синдромом МОБ высока вероятность развития аденом гипофиза, для исключения патологических образований в гипоталамо-гипофизарной области было проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением. Обнаружены МР-признаки неоднородной структуры гипофиза на постконтрастных сериях.

При синдроме МОБ возможно возникновение дефектов в кардиомиоцитах, что может проявляться в виде тахикардии и различных нарушений ритма. С целью исключения поражения проводящей системы сердца проведено ЭКГ (синусовая аритмия, феномен укороченного RQ интервала). На суточном мониторингировании ЭКГ установлена тенденция к тахикардии, эпизоды синусовой аритмии во время сна, одиночная наджелудочковая

экстрасистола. Во время сна зарегистрировано 4 эпизода пауз за счёт СА-блокады с длительностью RR до 1,1 с.

Для исключения эндокринопатий (гипертиреоз с узловым зобом, акромегалия), которые могут являться компонентами синдрома МОБ, было проведено УЗИ щитовидной железы: без патологии, ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, СТГ, ИФР-1 в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня щелочной фосфатазы 352 Ед/л (0–240), что может свидетельствовать о процессе костной резорбции.

Для подтверждения диагноза выписки пациентки была направлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На основании предоставленных данных имеет место синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева. С учётом удовлетворительного прогноза по росту, небольшого опережения костного возраста, отсутствия данных о гиперэстрогении и кист яичников на момент осмотра показаний к назначению антиэстрогенной терапии не было. Пациентке было рекомендовано наблюдение в динамике (эндокринолога, гинеколога, невролога, кардиолога, офтальмолога, травматолога-ортопеда), контроль рентгенографии плечевой кости 1 раз в год, контроль ЭКГ, осмотр глазного дна, МРТ гипофиза с контрастным усилением в динамике.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение практически полностью совпадает с клиническими данными, описанными в литературе. Особенностью данного случая является вовлечение в патологический процесс проводящей системы сердца, что, согласно литературным данным, встречается нечасто [4]. Несмотря на относительно благоприятное течение синдрома МОБ у данной пациентки (небольшой размер очагов фиброзной остеодисплазии с их бессимптомным течением, монооссальный характер поражения, отсутствие показаний к антиэстрогенной терапии), поражение кардиомиоцитов ставит её в группу риска по развитию синдрома внезапной сердечной смерти, что нужно учитывать при дальнейшем динамическом наблюдении.

Стоит отметить, что на сегодняшний день в России не существует клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома МОБ у детей, информация о

проведении масштабных молекулярно-генетических исследований ограничена. Существуют молекулярно-генетические методы, способные идентифицировать активирующую мутацию GNAS, однако в клинической практике они используются редко в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов [5]. Это обусловлено тем, что образцы периферической крови характеризуются низким уровнем мозаицизма, что может приводить к отрицательному результату анализа, несмотря на характерную клиническую картину заболевания. Для повышения чувствительности теста рекомендуется использовать биоптаты поражённых участков тканей, однако их затруднительно получать в повседневной практике врача [6]. В настоящее время диагноз ставится на совокупности клинических данных и лабораторно-инструментальных исследований, которые могут свидетельствовать в пользу синдрома МОБ.

Специфического лечения синдрома МОБ не разработано с учётом полиорганного характера поражения и высокой вариабельности клинических проявлений. При тяжёлом течении фиброзной дисплазии могут использоваться бисфосфонаты, однако эффективность их использования у детей с синдромом МОБ на сегодняшний день не доказана. Для лечения преждевременного полового созревания у девочек возможно назначение ингибиторов ароматазы 3-го поколения (летрозол) или антиэстрогенов (тамоксифен, торемифен, фулвестрант) с целью снижения гиперэстрогении, однако общепринятых схем терапии не разработано [7]. У нашей пациентки при отсутствии признаков гиперэстрогении и кист яичников на момент последнего осмотра удовлетворительный прогноз по росту и незначительное опережение костного возраста, показаний для назначения данных препаратов нет.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует один из вариантов клинических проявлений синдрома МОБ. С учётом полиорганного характера поражения с высокой вариабельностью возможных симптомов такие пациенты требуют широкой осведомлённости врачей различного профиля и междисциплинарного подхода для предотвращения развития тяжёлых осложнений и своевременного начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров Ю.А., Купина А.Д. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева и его влияние на репродуктивное здоровье девочек. *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2019;15(4):96–108.
Petrov Yu.A., Kupina A.D. McCune-Albright-Braitsev Syndrome and its impact on the reproductive health of girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2019;15(4):96–108. (in Russ.)
<https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14010>.
2. Плаксина М.И., Витебская А.В. Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. *Доктор.Ру*. 2016;6(123):57–62.
Plaksina M.I., Vitebskaya A.V. Variability of Symptoms in McCune-Albright-Braitsev Syndrome. *Doctor.Ru*. 2016;6(123):57–62. (in Russ.)
eLIBRARY ID: 26488796.
3. Gerqari AB, Gerqari I, Ferizi M, Halimi S, Daka A, et al. McCune Albright Syndrome – a diagnostic and differential diagnostic problem. *Diag Ther Stud*. 2013;2(4):63–68.
4. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:12.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
5. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(3):146–58.
<https://doi.org/10.1007/s11914-015-0268-x>
6. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A,

editors. *GeneReviews** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25719192.

7. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):84–103.

кринологии. 2021;67(5):84–103.

Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., et al. Clinical guidelines «Precocious puberty». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):84–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12821>

Информация об авторах

Фарида Вадутовна Валеева, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Татьяна Александровна Киселева, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Мария Рустемовна Шайдуллина, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, zizi97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>

Диана Рамилевна Исламова, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, radiana2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>

Алия Хадиевна Гумерова, врач-эндокринолог детской республиканской клинической больницы, Казань, Россия, alha13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9475-6172>

Вклад авторов

Ф.В. Валеева — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

Т.А. Киселева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

М.Р. Шайдуллина, А.Х. Гумерова — получение и анализ данных;

Д.Р. Исламова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), professor, the Head of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Tatiana A. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Maria R. Shaidullina, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, zizi97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>

Diana R. Islamova, clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, radiana2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>

Aliya K. Gumerova, endocrinologist of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia, alha13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9475-6172>

Authors' contribution:

F.V. Valeeva — design development and review of publications on the topic of the article;

T.A. Kiseleva — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

M.R. Shaidullina, A.K. Gumerova — obtaining and analyzing data;

D.R. Islamova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 23.03.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 20.08.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 22.08.2023

Клинический случай
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-41-45>
УДК-616.24-006.3-053.2

Трудности диагностики миофибробластической опухоли лёгкого у ребёнка

Н.А. Белых, А.В. Захарова, И.В. Пизнюр, Н.А. Аникеева, Е.В. Стежкина, Ю.В. Деева

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия
Контактное лицо: Инна Владимировна Пизнюр, innaabramova@yandex.ru

Аннотация. Воспалительная миофибробластная опухоль (ВМО) — редкое новообразование мезенхимальной природы с промежуточным биологическим потенциалом. Опухоль состоит из дифференцированных миофибробластных веретенообразных клеток. Частота встречаемости ВМО среди первичных новообразований легких составляет до 1%. Данный вид опухоли является самым распространённым типом первичных опухолей лёгких у детей. ВМО могут встречаться как в детском, так и во взрослом возрасте. ВМО обнаруживается в мягких тканях брюшной полости, в органах малого таза, гортани, молочной железе, тканях головы и шеи. Диагностируется также и внеорганный локализация (забрюшинное пространство, средостение). ВМО лёгких часто не имеют клинических проявлений, а в случае их наличия имеет неспецифические симптомы, такие как кашель, кровохарканье, одышку, гипертермию, боли в грудной клетке. ВМО ранее рассматривались как новообразование с доброкачественным течением, однако эти опухоли имеют склонность к местным рецидивам и отдаленному метастазированию. В статье приведены данные в отношении распространённости, клинических проявлений и лечения ВМО, а также собственное клиническое наблюдение течения данного заболевания у ребенка 8 лет.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, дети, редкие опухоли.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Белых Н.А., Захарова А.В., Пизнюр И.В., Аникеева Н.А., Стежкина Е.В., Деева Ю.В. Трудности диагностики миофибробластической опухоли лёгкого у ребёнка. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):41-45. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-41-45.

Difficulties in diagnosing a myofibroblastic lung tumor in a child

N.A. Belykh, A.V. Zakharova, I.V. Piznyur, N.A. Anikeeva, E.V. Styazhkina, Yu.V. Deeva

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia
Corresponding author: Inna V. Piznyur, innaabramova@yandex.ru

Abstract. Inflammatory myofibroblastic tumor (VMO) is a rare neoplasm, which is currently referred to as a mesenchymal neoplasm with intermediate biological potential. The tumor consists of differentiated myofibroblastic fusiform cells. The frequency of occurrence of VMO among primary lung neoplasms is up to 1%. This type of tumor is the most common type of primary lung tumors in children. VMO can occur both in childhood and in adulthood. VMO is found in the soft tissues of the abdominal cavity, in the pelvic organs, larynx, mammary gland, head and neck tissues. Extra-organ localization (retroperitoneal space, mediastinum) is also diagnosed. Lung VMO often has no clinical manifestations, and if present has nonspecific symptoms, such as cough, hemoptysis, shortness of breath, hyperthermia, chest pain. VMO was previously considered as a neoplasm with a benign course, but these tumors tend to local relapses and distant metastasis. The article presents data on the prevalence, clinical manifestations and treatment of VMO, as well as own clinical observation of the course of this disease in an 8-year-old child.

Keywords: inflammatory myofibroblastic tumor, children, rare tumors.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Belykh N.A., Zakharova A.V., Piznyur I.V., Anikeeva N.A., Styazhkina E.V., Deeva Yu.V. Difficulties in diagnosing a myofibroblastic lung tumor in a child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):41-45. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-41-45

Введение

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — это редкий вид новообразования с характерной гетерогенностью гистологической картины. В основе развития ВМО лежат также молекулярно-генетические изменения [1].

Данный вид опухоли может возникнуть в любом возрасте, но чаще встречается у детей и

молодых людей [2]. Распространённость данной патологии в мире колеблется от 0,04% до 0,7% независимо от расы. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:3 [3,4].

ВМО состоит из дифференцированных миофибробластных веретенообразных клеток с многочисленными плазматическими клетками и/или инфильтратами лимфоцитов [2, 5].

Согласно классификации опухолей мягких тканей, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (2020), данная опухоль относится к группе фибробластических/миофибробластических опухолей [6].

История изучения заболевания берёт свое начало в XX в., когда Н. Brunn et al. в 1939 г. впервые описали воспалительную псевдоопухоль грудной клетки. Термин «воспалительные псевдоопухоли» предложили W. Umiker и L. Iverson в 1954 г. для описания опухоли лёгкого, схожей по отдельным клинико-диагностическим характеристикам со злокачественными новообразованиями. Позднее, в 1955 г., J.D. Lane et al. ввели термин «плазматическая гранулема», основываясь на гистологической картине опухоли, схожей с воспалительной псевдоопухолью, но характеризующейся преобладанием плазматических клеток [2]. В 1990 г. J.M. Meis и F.M. Enzinger описали новообразование, схожее по гистологической картине с воспалительной псевдоопухолью, но имеющее более агрессивное клиническое течение, и назвали её воспалительной фибросаркомой. В 1994 г. ВМО был определена как новообразование, состоящее из веретенообразных клеток, характеризующихся миофибробластами и большим количеством ассоциированных воспалительных клеток, а в 1995 г. C.M. Coffin et al. впервые ввели термин «ВМО». В своём исследовании они представили данные 84 пациентов с ВМО экстрапульмонарной локализации, имеющей схожие клиническую и гистологическую картины с воспалительной фибросаркомой. При этом ни в одном случае не было выявлено отдалённых метастазов, а частота рецидивов заболевания была несколько ниже опубликованных ранее данных (25 %) [1, 7].

Однако на сегодняшний день точная этиология и патогенез ВМО остаются неясными. Основными факторами, приводящими к развитию данной неоплазии, являются воспаление, травма, хирургическое вмешательство, аутоиммунный процесс, различные бактериальные и вирусные инфекции, в частности, вызванные микобактериями, коринобактериями, вирусам гепатита В, Эпштейна-Барра, папилломы человека. Кроме того, имеются данные о связи ВМО с хромосомными перестройками в локусе 2p23, расположенном на коротком плече 2-й хромосомы, рядом с геном, кодирующим киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK). ALK представляет собой тирозинкиназу рецепторного типа, которая является драйвером онкогенеза в результате транслокации генов, при анапластической крупноклеточной лимфоме, раке легкого и ВМО. На сегодня известно более 21 гена-партнера, участвующего в патогенезе ВМО, при этом каждый год спектр этих генов обновляется [1, 3].

Клинические проявления ВМО тесно связаны с участием первичных очагов и могут сопровождаться общими симптомами, такими как боль и лихорадка. Легочная ВМО может манифестировать болью в груди и одышкой. При этом проявления клинических симптомов не зависят от размера и массы опухоли [5, 8].

Результаты различных методов визуализации ВМО варьируются. На рентгенографии ВМО могут представляться в виде нескольких образований в одной анатомической области. Изображение может варьироваться от инфильтрата до чётко очерченного образования, с

различными пропорциями воспалительных и фиброзных компонентов. При компьютерной томографии может отмечаться дефицит контраста в фиброзном компоненте новообразования. МРТ-визуализация может показывать низкую интенсивность сигнала из-за фиброза, наряду с ограниченной диффузией.

При лабораторной диагностике ВМО может отмечаться лейкоцитоз нейтрофильного характера, повышение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [3].

Стандартом терапии ВМО является хирургическая резекция. При невозможности проведения полной резекции применяют лучевую, гормональную или молекулярную таргетную лекарственную терапию.

Открытие слияний ALK у пациентов с немелкоклеточной карциномой лёгкого способствовало клинической разработке ингибиторов ALK, включая молекулярно-таргетный препарат кризотиниб, появившийся в последние годы, который продемонстрировал высокую эффективность [3, 9].

ВМО обладает невысоким метастатическим потенциалом и имеет склонность к рецидивам, частота которых зависит от локализации процесса и варьируется в пределах от < 2% (для лёгочной локализации) и до 37% (при внелёгочной локализации).

К наиболее частым зонам метастазирования относятся лимфатические узлы, лёгкие, кости. Поэтому для предотвращения рецидива необходимо длительное наблюдение за пациентом [10].

Описание клинического случая

Пациентка Н., 2014 г. р., славянской национальности. Девочка от 4-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1 и 2 триместрах, роды — 3-е, срочные самопроизвольные. Масса тела при рождении — 3620 г, длина тела — 55 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 35 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Ребенок был выписан из роддома на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Период новорожденности протекал без особенностей.

Девочка росла и развивалась соответственно возрасту, находилась на грудном вскармливании до 6 месяцев, привита по календарю. Перенесённые заболевания: ветряная оспа в возрасте 3 лет, ОРВИ — 2–3 раза в год. Аллергологический и генеалогический анамнез не отягощены.

Обратились в инфекционное отделение ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязани 05.11.2020 г. с жалобами на субфебрильную температуру тела, одышку. При поступлении общее состояние оценено как среднетяжёлое, температура тела — 37,5°C. Имеет место малопродуктивный кашель, гиперемия ротоглотки. В легких аускультативно — дыхание жёсткое, сухие свистящие хрипы, выдох удлинён, ЧД — 46 в минуту, SpO₂ — 95%. Предварительный диагноз — «Внебольничная пневмония».

В анализах крови отсутствовали признаки анемии, отмечался лейкоцитоз до $15,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилёз — до 93%, ускорение СОЭ до 25 мм/ч.

В анализе мочи — без патологии.

По данным ИФА АТ к *M. pneumoniae* IgM — положительно, IgG — положительно, к *Chl. pneumoniae* IgM

— отрицательно, IgG — отрицательно. На рентгенограмме органов грудной клетки от 05.11.2020 г. слева в проекции I-го сегмента и нижнемедиальном отделе определяется инфильтрация легочной ткани. Заключение: левосторонняя сегментарная пневмония (рис. 1).

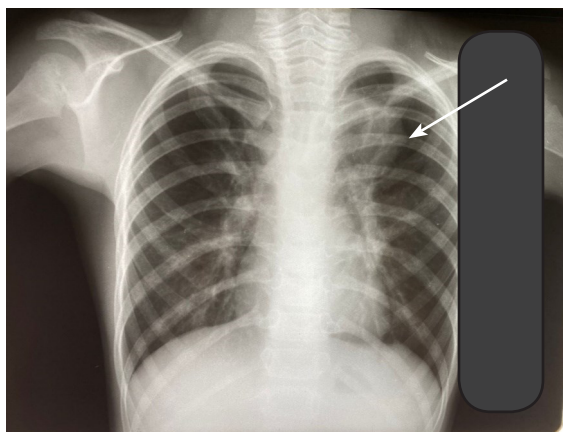


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки при госпитализации
Figure 1. Chest X-ray during hospitalization

На фоне проведенной антибактериальной и симптоматической терапии симптомы интоксикации и бронхообструкции были купированы. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки (13.11.2020 г.) инфильтрация отсутствует, в верхней доле слева затемнение с четкими контурами. На компьютерной томографии органов грудной клетки (23.11.2020 г.) слева в верхней доле определяется образование с четкими ровными контурами изоденсивной плотности с вхождением и обрывом верхнедолевого бронха, трахея смещена вправо, инфильтрации нет. Заключение: КТ-данные бронхогенной кисты.

Девочка для дообследования была переведена в отделение пульмонологии РОДКБ им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани с диагнозом «Внебольничная пневмония, сегментарная, левосторонняя, верхнедолевая, острое течение, ДН 1 степени на фоне микоплазменной инфекции. Бронхогенная киста верхней доли левого лёгкого?».

При дальнейшем обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки (от 25.11.2020 г.) слева в верхней доле определялось дополнительное образование гомогенной структуры с четкими контурами, прилежащее к верхнему средостению и левому корню. Левый корень уплотнён.

Результаты компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (27.11.2020 г.): КТ-картина дополнительного кистозно-солидного образования в проекции верхней доли левого лёгкого. Размеры лимфатических узлов средостения в пределах нормальных величин. При спирометрии отмечается умеренное снижение проходимости по мелким бронхам.

При УЗИ органов брюшной полости и малого таза (08.12.20), щитовидной железы (25.11.20) патологии не выявлено. Результаты бронхоскопии (25.11.20) также отвергли эндобронхиальную патологию. Диаскинтест (04.12.20) отрицательный.

МРТ органов грудной клетки с контрастным усилением (10.12.2020 г.) выявила признаки объёмного солидного образования в левом гемитораксе.

Результаты исследования уровня опухолевых маркеров: альфа-фетопротеин — менее 1,66 МЕ/мл (норма — от 0 до 5,5 МЕ/мл), NSE (нейро-специфическая енолаза) — 27,6 нг/мл (норма не более 17 нг/мл), b — хорионический гонадотропин человека общий, < 1,20 (норма — 0–5 мЕд/мл).

Для дальнейшего обследования девочка направлена в РДКБ им Пирогова г. Москвы.

При поступлении (26.01.21) общие анализы крови и мочи были в пределах формально-нормативных.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 27.01.2021 г.: в проекции S I-II верхней доли левого лёгкого определяется вытянутой формы образование (45×25×43 мм), с интенсивными включениями, с чётким контуром, прилежит и очевидно тесно связано с корнем левого лёгкого, с реакцией костальной плевры и деформацией интерстиция.

При мультиспиральной компьютерной томографии от 28.01.2021 г. солидное новообразование S I II-I верхней доли левого лёгкого, доходящее или исходящее из корня, прежними размерами (33,5×24×45,7 мм) неправильной вытянутой формы (+ 36–39–42 HU), тесно спаянное с сегментарными бронхами SI-II-I II.

На УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено.

Ребенку 4 февраля 2021 г. была проведена верхнедолевая туморлобэктомия слева. При гистологическом исследовании выявлено следующее: на разрезе к корню лёгкого прилежит плотный, белесоватый очаг с четкими границами размером 3×2,5×1,2 см.

Результаты иммуногистохимического исследования: клетки опухоли позитивны к антителам SMA, фокально Desmin, S100, негативны реакции с анти-PCK, PR, ALK (p80), EMA, CD34, TTF1, TRK и ROS1. Заключение: описанные патологические изменения соответствуют воспалительной миофибробластической опухоли.

Клинический диагноз — «Воспалительная миофибробластическая опухоль верхней доли левого лёгкого, состояние после удаления верхней доли левого лёгкого с опухолью».

В августе 2021 г. девочка находилась на плановом обследовании в пульмонологическом отделении РОДКБ им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани. По результатам лабораторного обследования патологии не выявлено. При компьютерной томографии органов грудной клетки (от 10.08.2021 г.) данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. На УЗИ органов брюшной полости и малого таза (от 10.08.2021 г.) патологии не выявлено.

Девочка в настоящее время жалоб не предъявляет. Находится под динамическим наблюдением педиатра и пульмонолога.

Выводы

Воспалительная миофибробластическая опухоль — это редкое заболевание, которое может скрываться под различными клиническими масками, что затрудняет диагностику данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сулейманова А.М., Качанов Д.Ю., Имянитов Е.Н., Рошин В.Ю., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГЮО)*. 2020;7(2):64-77. Suleymanova A.M., Kachanov D.Yu., Imyanitov E.N., Roshchin V.Yu., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):64-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-64-77>
2. Korolczuk A, Jarosz P, Jasielski P, Mitura P, Bar K. Inflammatory myofibroblastic tumor of the kidney in patient with nephron-sparing surgery. Case report and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2022;65(1):176-180. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_11_21
3. Gros L, Dei Tos AP, Jones RL, Digkila A. Inflammatory Myofibroblastic Tumour: State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3662. <https://doi.org/10.3390/cancers14153662>
4. Лопухова В.А., Тарасенко И.В., Шестакина Н.В., Ильин М.Ю. Тенденции первичной заболеваемости и смертности населения Курской области от злокачественных новообразований. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):202-207. Lopukhova VA, Tarasenko IV, Shestakina NV, Ilyin MYu. Tendencies of primary morbidity and mortality of population of the Kursk region from malignant neoplasms. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):202-7. <https://doi.org/10.23888/HMJ202082202-207>
5. Shi P, Zhang L, Shi H, Wu Y. Inflammatory Myofibroblastic Tumor in the Thyroid Gland: A Retrospective Case Series Study and Literature Review. *Oncol Res Treat*. 2022;45(6):353-365. <https://doi.org/10.1159/000524489>
6. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70-84. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-213>
7. Chen C, Huang M, He H, Wu S, Liu M, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Urinary Bladder: An 11-Year Retrospective Study From a Single Center. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:831952. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.831952>
8. Park JW, Han SH, Kim DK. [Inflammatory Myofibroblastic Tumor Misdiagnosed as Intrahepatic Cholangiocarcinoma]. *Korean J Gastroenterol*. 2022;79(1):41-44. (In Korean). <https://doi.org/10.4166/kjg.2021.146>
9. Wu S, Jian F. A Case Report of Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Sphenoidal Sinus. *Ear Nose Throat J*. 2021;1455613211065990. Epub ahead of print. PMID: 34933588. <https://doi.org/10.1177/01455613211065990>
10. Шустова С.А., Мирошкина Т.А. Защитные механизмы легких. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):567-577. Shustova S.A., Miroshkina T.A. Protective mechanisms of lungs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):567-577. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284567-577>

Информация об авторах

Наталья Анатольевна Белых, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; nbelyh68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Анастасия Владиславовна Захарова, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; nastya.zakharova.1999@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7133-4097>

Инна Владимировна Пизнюр, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; innaabramova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>

Елена Викторовна Стежкина, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; polus1972@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>

Наталья Александровна Аникеева, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; natasha782@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Information about the authors

Natalya A. Belykh, Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; nbelyh68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Anastasia V. Zakharova, Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; nastya.zakharova.1999@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7133-4097>

Inna V. Piznyur, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; innaabramova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>

Elena V. Stezhkina, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; polus1972@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>

Nataliya A. Anikeeva, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; natasha782@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Yulia V. Deeva, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; yudeeva80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0975-1137>

Юлия Витальевна Деева, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; yudeeva80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0975-1137>

Вклад авторов

Н.А.Белых — разработка и редактирование дизайна исследования;

И.В.Пизнюр, А.В.Захарова — получение и анализ данных;

Н.А.Аникеева — написание текста рукописи;

Е.В.Стежкина, Ю.В.Деева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author's contribution

N.A.Belykh — development and editing of the research design;

I.V.Pisnyur, A.V.Zakharova — data acquisition and analysis;

N.A.Anikeeva — writing the text of the manuscript;

E.V.Stezhkina, Yu.V.Deeva — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 18.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 22.03.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 08.06.2023

Клинический случай
УДК:616.831.95-089.12:616.714.15:615.036.8
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50>

Развитие идиопатической внутричерепной гипертензии на фоне терапии золедроновой кислотой при синдроме Горхэма-Стоута

А.М. Домрачева, Н.А. Фомина-Чертоусова, Д.И. Созаева

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

Автор, ответственный за переписку: Диана Измаиловна Созаева, D.Sozaeva@rambler.ru

Аннотация. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВГ) — состояние или гетерогенная группа состояний, характеризующееся повышением внутричерепного давления (ВЧД) без признаков наличия объемного образования, гидроцефалии, инфекционного процесса, венозного тромбоза и гипертонической энцефалопатии. Термин «псевдоопухольная церебральная гипертензия» используется для описания вторичного повышения ВЧД на фоне различных причин и является диагнозом исключения. Одним из факторов риска развития ИВГ являются гипокальциемические состояния различной этиологии, приводящие к повышению ВЧД. Длительный приём золедроновой кислоты, являющийся фактором риска развития гипокальциемии, может способствовать возникновению и флюктуирующему течению ИВГ, требует мониторингового клинического контроля состояния пациента с целью предупреждения возникновения вторичной атрофии дисков зрительных нервов, с дальнейшим прогрессирующим снижением и потерей зрения. Рассмотрен клинический случай ребенка 12 лет с клинико-инструментально-гистологически подтвержденным диагнозом синдром Горхэма-Стоута, с прогрессирующей резорбцией костной ткани, получающей терапию золедроновой кислотой. Привлечение внимания и информирования широкого круга специалистов разного профиля о вероятности возникновения ИВГ на фоне длительного приёма корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани может служить важным фактором своевременной диагностики, профилактики и коррекции данного патологического состояния в детском возрасте.

Ключевые слова: идиопатическая внутричерепная гипертензия, синдром Горхэма-Стоута, псевдоопухоль головного мозга, гипокальциемия, золедроновая кислота.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Домрачева А.М., Фомина-Чертоусова Н.А., Созаева Д.И. Развитие идиопатической внутричерепной гипертензии на фоне терапии золедроновой кислотой при синдроме Горхэма-Стоута. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):46-50. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50.

Development of idiopathic intracranial hypertension on the background of zoledronic acid therapy in Gorham-Stout syndrome

Domracheva A.M., Fomina-Chertousova N.A., Sozaeva D.I.

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

Corresponding author: Diana I. Sozaeva, D.Sozaeva@rambler.ru

Abstract. Idiopathic intracranial hypertension (IVH) is a condition or a heterogeneous group of vessels characterized by an increase in intracranial pressure (ICP) without signs of mass formation, hydrocephalus, infection, venous thrombosis, and hypertensive encephalopathy. The term «pseudotumoral cerebral hypertension» is used to describe the secondary origin of ICP due to various causes and is a diagnosis of exclusion. One of the risk factors for the development of IVH are hypocalcemic conditions of the development of etiology, leading to the development of ICP. Long-term use of zoledronic acid, which is a risk factor for the development of hypocalcemia, can contribute to the occurrence and fluctuating course of IVH, requires monitoring clinical monitoring of the patient's condition in order to prevent the occurrence of secondary atrophy of the optic discs, with further progressive decline and loss of vision. The choice of vaccine for a 12-year-old child with a clinically-instrumentally-histologically confirmed diagnosis of Gorham-Stout syndrome, with progressive bone resorption, receiving zoledronic acid therapy. Attracting the attention and informing a wide range of specialists in various fields about the likelihood of IVH on the background of long-term use of bone and cartilage metabolism correctors can serve as an important factor in the timely diagnosis, prevention and correction of this pathological condition in childhood.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension, Gorham-Stout syndrome, pseudotumor of the brain, hypocalcemia, zoledronic acid.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Domracheva A.M., Fomina-Chertousova N.A., Sozaeva D.I. Development of idiopathic intracranial hypertension on the background of zoledronic acid therapy in Gorham-Stout syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):46-50. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50.

Введение

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИБГ) — патологическое состояние, характеризующееся повышением интракраниального давления без идентификации объёмного образования, признаков тромбоза или наличия инфекционного процесса [1].

ИБГ имеет гендерные различия с соотношением от 2:1 до 8:1 у женщин и мужчин соответственно при отсутствии их в ювенильной форме и очень редко встречается в младенчестве. Частота встречаемости заболевания среди женщин детородного возраста, страдающих ожирением, составляет 19–21 случаев на 100 000 населения, в то время как в целом заболеваемость отмечена у 1–2 на 100 000 человек [2]. На детский возраст приходится 37% случаев заболевания, из них 90% с преобладанием у детей 5–15 лет [3].

В настоящее время рекомендовано выставлять диагноз ИБГ в соответствии с критериями W. Dandy, адаптированными D.I. Friedman (2013) [4].

Диагноз ИБГ считается определенным, если имеются следующие проявления:

- а) отёк дисков зрительных нервов (ДЗН);
- б) отсутствие отклонений в неврологическом статусе за исключением поражения отводящего нерва;
- в) при нейровизуализации нормальная структура головного мозга без данных за гидроцефалию, объёмное образование или очаговое поражение, изменение мозговых оболочек, отсутствие признаков синустромбоза;
- г) отсутствие отклонений в составе ликвора;
- д) повышение давления ликвора при люмбальной пункции, выполненной без технических погрешностей, в положении лежа на боку ≥ 250 мм вод. ст. (норма у детей и взрослых — 100–150 мм вод. ст.) [5].

Диагноз считается вероятным, если выполнены пункты а–г, но давление ликвора ниже 250 мм вод. ст. При отсутствии отёка ДЗН диагноз ИБГ может быть выставлен, если имеются критерии б–д и в дополнение у пациента присутствует односторонняя или двусторонняя нейропатия отводящего нерва [6].

Наиболее частыми условиями с доказанной ассоциацией развития ИБГ у взрослых является избыточная масса тела, приводящая к реализации два механизма:

1. Теория ИБГ, основанная на физических эффектах увеличения массы живота, приводящая к повышению внутрибрюшного и внутригрудного (плеврального) давления, а также давления сердечного наполнения. Эти эффекты в свою очередь способствуют затруднению венозного оттока из головного мозга и, следовательно, увеличению внутричерепного давления (ВЧД).

2. Гормональная теория. Адипоциты преобразуют андростендион (предшественник половых гормонов) в эстрон, что приводит к увеличению выработки ликвора сосудистым сплетением и возникновению ВЧД [1].

Существует ещё гипотеза, указывающая на роль в патогенезе ИБГ аквапоринов — мембранных белков, ответственных за избирательную диффузию молекул воды. Аквапорин-1 или «протеин водных каналов» широко распространён в мозге человека и регулирует секрецию и отток воды в субарахноидальном пространстве, чрезмерная экспрессия аквапорина-1 вызывает повышение ВЧД, а лекарственные средства, снижающие уровень

его экспрессии, способствуют ослаблению клинической симптоматики и уменьшают риск развития ИБГ. Состояниями, вероятно ассоциированными с развитием ИБГ, являются гипervитаминоз А, применение препаратов капрона и линдана [7].

При изучении механизмов развития ИБГ у детей наибольшее распространение получила метаболическая теория. Внутричерепная гипертензия описана при тотальной тиреоидэктомии и при заместительной терапии левотироксином натрия при ювенильном гипотиреозе. Было выдвинуто предположение, что быстрая коррекция гипотиреоза нарушает натриевый обмен и приводит к изменению динамики продукции ликвора [8]. Установлено, что дети старшего возраста с избыточной массой тела чаще страдают ИБГ, чем дети младших возрастных групп. Описаны случаи ИБГ при резкой отмене кортикостероидов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Распространённость патологии у детей, получавших рекомбинантный (биосинтетический) гормон роста человека (ГР), была в 100 раз выше, чем в общей популяции, при этом предлагаемый механизм её реализации заключается в том, что ГР, проходя через гематоэнцефалический барьер, увеличивает выработку ликвора из сосудистого сплетения, путем повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 [8].

Синдром Горхэма-Стоута (Gorham-Stout syndrome), или болезнь «исчезающей кости», или болезнь фантомной кости, или идиопатический прогрессирующий массивный остеолитизис, — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся аномальным разрастанием тонкостенных капилляров и мелких лимфатических сосудов в костных структурах с последующим массивным остеолитизмом прилегающей кости [9].

Описание клинического случая

В неврологический центр ФГБУ ВО РостГМУ Минздрава России поступила пациентка П., 12 лет, с жалобами на периодические головные боли диффузного характера, преимущественно в утренние часы, сопровождающиеся тошнотой, с частотой 2–3 раза в месяц, а также на впервые возникший острый эпизод двоения в горизонтальной плоскости, двумя глазами, самостоятельно регрессировавший в течение 2 недель.

Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1-й половине, 1-х плановых родов в сроке гестации 38–39 недель, путем кесарева сечения, с двукратным тугим обвитием пуповины вокруг шеи, массой тела 3200 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. В последующие возрастные периоды детства росла и развивалась соответственно возрасту.

Анамнез заболевания: в возрасте 10 лет (06.2020 г.) у ребенка впервые появился шум в левом ухе, в связи с чем выполнено МРТ головного мозга, выявившее в проекции левого мостомозжечкового угла без достоверного распространения во внутренний слуховой проход, внемозговое образование размерами 13,0×11,0×12,5 мм округлой формы, с чёткими неровными контурами, однородной жидкостной структуры, с наличием перегородок, прилежащее к твёрдой мозговой оболочке, без

перифокального отёка и масс-эффекта, не накапливающего контраст (рис. 1).

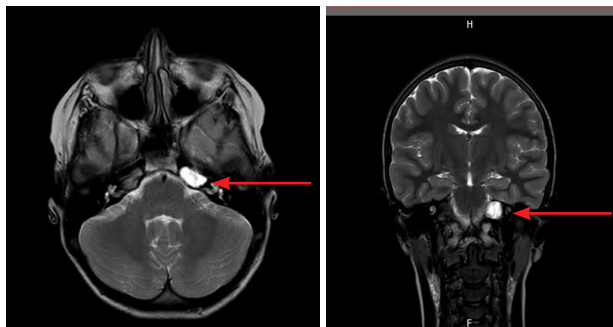


Рисунок 1. МРТ головного мозга девочки П., 12 лет, от 06.2020

Figure 1. MRT of the brain of a girl P.12 years old from 06.2020

Для уточнения диагноза мать девочки самостоятельно обратилась за консультацией на кафедру лучевой диагностики детского возраста Российской Медицинской Академии Непрерывного Профессионального Образования (РМАНПО) г. Москва (02.2021 г.). По заключению специалистов, с учётом клинической картины заболевания, экспертной оценки данных нейровизуализации (наличие участков литической деструкции правой теменной кости, выполненным кистозным содержимым с геморрагическим компонентом («шоколадные кисты»), деструктивной полости с кистозными образованиями, имеющими мягкотканые перегородки, без накопления контрастного агента на вершине пирамиды левой височной кости, умеренная деформация нижней челюсти с резким изменением её структуры за счёт наличия множественных участков литической деструкции с формированием кист и разрушением кортикального слоя (рис.2))

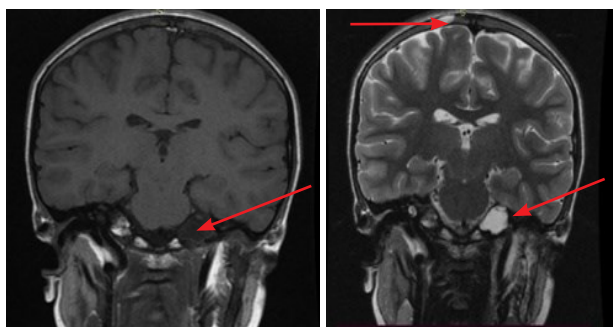


Рисунок 2. МРТ головного мозга ребенка П.12 лет.

Множественные очаги литической деструкции с геморрагическим компонентом («шоколадные кисты»).

Figure 2. MRT of the brain of a child P.12 years old. Multiple foci of lytic destruction with hemorrhagic component («chocolate cysts»).

было высказано мнение в пользу эндокринного генеза выявленных изменений и необходимости уточнения диагноза в условиях Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии ФГБУ МЗ РФ (ЭНЦ) г. Москва. По результатам обследования (03.2021 г.) у девочки выявлен первичный гипотиреоз, рекомендован

приём эутирокса 25 мг/сутки и консультация нейрохирурга для уточнения тактики ведения пациента и верификации выявленных патологических очагов костных структур черепа.

В дальнейшем при обследовании в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (НМИЦ) г. Ростова-на-Дону (06.2021 г.) на СКТ лицевого отдела черепа, органов брюшной полости и малого таза выявлены множественные очаги деструкции костной ткани размерами от 6,1×9,4×9,3 мм до 10,4×12×20 мм, признаки полиоссальной формы фиброзной дисплазии правой подвздошной кости, шейки левой бедренной кости и ребер, соответственно (рис. 3).

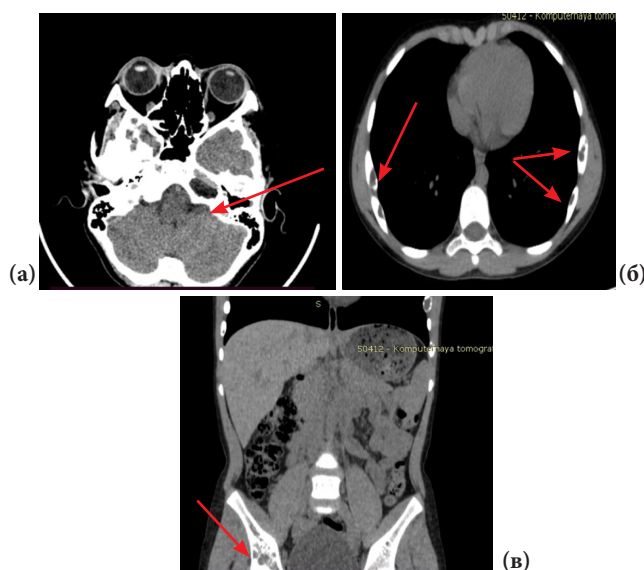


Рисунок 3. СКТ ребенка П.12 лет лицевого отдела черепа (а), брюшной полости (б), правой подвздошной кости (в)

Figure 3. SCT of a 12-year-old child of the facial part of the skull (a), abdominal cavity (b), right iliac bone (c)

Для гистологической верификации выявленных очагов ребенку проведена резекционная краниотомия правой теменной области с микрохирургическим удалением образования. Анализ биопсийного материала в условиях Российской детской клинической больницы (РДКБ) г. Москва (10.2021 г.) позволил диагностировать синдром Горхэма-Стоута с прогрессирующей резорбцией костной ткани, в связи с чем рекомендовано курсовое лечение золедроновой кислотой 3 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 месяца на фоне постоянной иммуносупрессии (сиролимус 2 мг/сутки).

После проведения 5 курсов терапии золедроновой кислотой у ребенка впервые возник эпизод горизонтального двоения двумя глазами (09.2022 г.), самостоятельно регрессировавший. При неоднократной офтальмокопии выявлено разнообразие клинических трактовок картины глазного дна: от признаков псевдозастойных ДЗН до формирования полной картины застоя ДЗН обоих глаз на фоне сохранения нормальной остроты зрения.

Обсуждение

С учётом жалоб ребенка, результатов динамической офтальмокопии с целью дифференциальной

диагностики ИВГ на фоне гипокальциемии при терапии золедроновой кислотой и демиелинизирующего заболевания осуществлена люмбальная пункция с определением параметров внутричерепного давления, общего, биохимического анализа ликвора, олигоклональных антител IgG (ликвора и сыворотки крови), исследован электролитный состав крови (определение уровня общего кальция, ионизированного кальция, фосфора), щелочной фосфатазы, антител к аквапорину-4 в сыворотке крови.

Давление ликвора при люмбальной пункции соответствовало возрастной норме (60 кап./мин.). По результатам проведённых исследований, демиелинизирующее заболевание у ребенка было исключено: антитела к аквапорину-4 в сыворотке крови менее 1:10 (при норме <1:10), выявлен 1 тип синтеза олигоклональных IgG в ликворе и сыворотке крови. Исследования электролитного состава крови не выявило гипокальциемического состояния: кальций общий — 2,45 ммоль/л (норма — 2,25–2,75 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,08 ммоль/л (норма — 1,07–1,35 ммоль/л), фосфор — 1,16 ммоль/л (норма — 0,87–1,45 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 270,0 ЕД/л (норма — 180–1200 ЕД/л), что, однако, не исключало возможности возникновения транзиторной гипокальциемии на более ранних этапах заболевания.

При офтальмологическом обследовании в рамках настоящей госпитализации данных о патологии ДЗН получено не было: толщина слоя нервных волокон в пределах возрастной нормы, профиль эксклавации ДЗН физиологический. Ребенку рекомендован динамический клинический контроль через 6 месяцев с использованием оптических когерентных томографических аппаратов, предназначенных для обследования пациентов детского возраста.

Заключение

Таким образом, на основании проведённого комплексного клинко-инструментально-лабораторного обследования можно сделать вывод об отсутствии у ребенка в настоящее время синдрома ИВГ. Однако с учётом возможности существования транзиторной гипокальциемии, вызванной длительным приёмом золедроновой кислоты, приводящей к возникновению и флюктуирующему течению ИВГ, целесообразно информирование широкого круга специалистов детского профиля о вероятности возникновения данного патологического состояния, своевременной его диагностики, коррекции и формирования плана диспансерного наблюдения с целью предупреждения прогрессирующего снижения и потери остроты зрения вследствие вторичной атрофии зрительных нервов у данного контингента детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергеев А.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):93-97.
Sergeev AV. Idiopathic intracranial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):93-97. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161165193-97>
2. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. New York: Thieme; 2020.
3. Ko MW, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Horm Res Paediatr*. 2010;74(6):381-9.
<https://doi.org/10.1159/000321180>
4. Пархоменко Е.В., Сорокина Е.А., Нартов С.Э., Карпов Д.Ю., Баринов А.Н. Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):5-13.
Parkhomenko E.V., Nartov S.E., Barinov A.N., Karpov D. Yu., Sorokina E.A. Problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Medical alphabet*. 2017;2(15):5-13. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 30674744
5. *Федеральное руководство по детской неврологии*. Под ред. Гузева В.И. М.: Специальное Издательство Медицинских Книг; 2016.
Guzeva V.I., ed. *Federal Guide to Child Neurology*. Moscow: Special Publishing House of Medical Books; 2016. (In Russ.)
6. Петраевский А.В., Тришкин К.С., Гндоян И.А., Ломакина В.Э., Адельшина Н.А. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):122-129.
Petravetskiy AV, Trishkin KS, Gndoyan IA, Lomakina VE, Adelshina NA. Idiopathic intracranial hypertension (case study). *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(5):122-129. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051122>
7. Stiebel-Kalish H, Eyal S, Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1059-62.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.10.002>
8. Иойлева Е.Э., Маркова Е.Ю., Бондаренко М.А. Двусторонний отёк диска зрительного нерва после тиреоидэктомии с последующим курсом радиойодтерапии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):125-129.
Ioyleva E.E., Markova E.Y., Bondarenko M.A. Bilateral optic nerve swelling after thyroidectomy followed by a course of radioiodine therapy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):125-129. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.1.20>
9. Крюков А.И., Карпова Е.П., Торопчина Л.В., Зеликович Е.И., Рогожин Д.В., Донюш Е.К. Односторонний субъективный шум при болезни «исчезающей кости» (синдром Горхема — Стоута). *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(5):92-98.
Kryukov AI, Karpova EP, Toropchina LV, Zelikovich EI, Rogozhin DV, Donyush EK. Unilateral subjective tinnitus «vanishing bone» disease (Gorham—Stout syndrome). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(5):92-98. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/otorino20228705192>

Информация об авторах

Анастасия Михайловна Домрачева, ординатор 2-го года обучения кафедры нервных болезней и

Information about the authors

Anastasia M. Domracheva, resident of the 2nd year of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov

нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; nastyacat8@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-4402-1157>

Неонила Анатольевна Фомина-Чертоусова, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; neo1966@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4246-2097>

Диана Измаиловна Созаева, д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; D.Sozaeva@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

Вклад авторов

Анастасия Михайловна Домрачева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Неонила Анатольевна Фомина-Чертоусова — разработка дизайна исследования;

Диана Измаиловна Созаева — обзор публикаций по теме статьи.

State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; nastyacat8@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-4402-1157>

Neonila A. Fomina-Chertousova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; neo1966@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4246-2097>

Diana I. Sozaeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; D.Sozaeva@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

Authors' contribution

Domracheva Anastasia Mikhailovna — data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript;

Neonila Anatolyevna Fomina-Chertousova — study design development;

Sozaeva Diana Izmailovna — a review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 23.05.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 08.06.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 28.06.2023

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-51-58>

УДК 616.728.3-073.65-053.6:615.849.112

Микроволновая радиотермометрия коленных суставов у девочек в пре- и пубертатном периодах полового развития

А.В. Тараканов¹, А.А. Лебедеенко¹, Е.С. Ладанова¹, Т.Д. Тараканова¹, Е.Г. Скородумова², А.Н. Яцук¹

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

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Александр Викторович Тараканов, dr-tarakanov@yandex.ru

Аннотация. Цель: исследовать глубинную и кожную температуры коленного сустава методом микроволновой радиотермометрии (РТМ) у здоровых девочек сопоставимого возраста в пре- и пубертатном периодах полового развития. **Материалы и методы:** исследование выполнено в «Проблемной научной лаборатории физических методов диагностики и лечения» РостГМУ и детском санаторном оздоровительном лагере «Мир» (Ростовская область, х. Красный Десант) у 45 девочек в возрасте 12 лет с учётом полового развития с помощью разделения на I группу (n=28, препубертатный период) и II группу (n=17, пубертатный период). Была проведена РТМ коленных суставов по определённой схеме с использованием системы MWR2020 (ex RTM-01-RES) (Москва, Великобритания). **Результаты:** внутри групп цветовые поля глубинной и кожной температуры при сравнении характеризуются незначительной геометрической и цветовой трансформацией, схожи между собой; отмечается наиболее низкая температура в проекции коленных чашечек. Температурные поля термоасимметрии позволяют выявить температурные различия в группах. Во II группе отмечаются более высокие весовые показатели, более низкая глубинная и кожная температура практически во всех зонах коленного сустава; колебания достигают 0,4–1,4°C. **Заключение:** снижение температуры в коленных суставах у девочек пубертатного возраста с относительно сформировавшимся менструальным циклом отражает общие изменения гормональной регуляции в данном периоде развития. При формировании показателей температуры здоровых девочек необходимо учитывать гормональные процессы периода полового созревания с разделением на группы пре- и пубертатного периодов развития.

Ключевые слова: микроволновая радиотермометрия, коленный сустав, девочки, препубертатный и пубертатный периоды.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тараканов А.В., Лебедеенко А.А., Ладанова Е.С., Тараканова Т.Д., Скородумова Е.Г., Яцук А.Н. Микроволновая радиотермометрия коленных суставов у девочек в пре- и пубертатном периодах полового развития. Медицинский вестник Юга России. 2023;14(3):51-58. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-51-58

Microwave radiothermometry of knee joints in girls in pre- and pubertal periods

A.V. Tarakanov¹, A.A. Lebedenko¹, E.S. Ladanova¹, T.D. Tarakanova¹, E.G. Skorodumova², A.N. Yatsuk¹

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

²St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine n.a. I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Alexander V., Tarakanov dr-tarakanov@yandex.ru

Abstract. Objective: to study the deep and skin temperatures of the knee joint by microwave radiothermometry (RTM) in healthy girls of comparable age in the pre- and pubertal periods. **Materials and methods:** the study was carried out in the «Problem Scientific Laboratory of Physical Methods of Diagnosis and Treatment» of Rostov State Medical University and the children's health camp «Mir» (Krasny Desant village, Rostov region). It was 45 girls aged 12 years, taking into account gender development, divided into two groups: 1st gr. (n=28) — prepubertal period; 2nd gr. (n=17) — puberty. RTM of the knee joints was performed according to a certain scheme using the MWR2020 system (ex RTM-01-RES) (Moscow, Great Britain). **Results:** in the groups, the color fields of deep and skin temperature, when compared, are characterized by a slight geometric and color transformation are similar to each other; the lowest temperature is noted in the projection of the patella. Temperature fields of thermoasymmetry make it possible to reveal temperature differences in groups of subjects. In the 2nd group, there are also higher growth and weight indicators, lower deep and skin temperature in almost all areas of the knee joint, fluctuations reach 0.4 – 1.4 °C. **Conclusion:** a decrease in temperature in the knee joints in pubertal girls with a relatively mature menstrual cycle reflects general changes in hormonal regulation in this period of development. When forming the temperature indicators of healthy girls, it is necessary to take into account the hormonal processes of puberty with division into groups of pre- and pubertal periods of development.

Keywords: microwave radiothermometry, knee joint, girls, prepubertal and pubertal periods.

© А.В. Тараканов, А.А. Лебедеенко, Е.С. Ладанова, Т.Д. Тараканова, Е.Г. Скородумова, А.Н. Яцук, 2023

Finansing. The study did not have sponsorship.

For citation: Tarakanov A.V., Lebedenko A.A., Ladanova E.S., Tarakanova T.D., Skorodumova E.G., Yatsuk A.N. Microwave radiothermometry of knee joints in girls in pre- and pubertal periods. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):51-58. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-51-58

Введение

Заболевания суставов как мультидисциплинарная медицинская проблема особо важна и актуальна в педиатрии. Это связано с серьёзными инвалидизирующими заболеваниями, периодами роста детей, усиленной физической нагрузкой, травмами. Клинически артриты, как правило, сопровождаются всеми классическими признаками воспаления: болью, местной гипертермией, припухлостью и увеличением в объёме, деформацией (дефигурацией), нарушением движений. В настоящее время объективизация процессов, происходящих в суставах и окружающих тканях при патологии решается с помощью визуализационных методов. Это рентгенологические, ультразвуковые, магнитно-резонансные методы исследования. Однако они имеют свои положительные и отрицательные аспекты использования. В то же время изменение локальной температуры является одним из самых ранних признаков практически любого воспаления [1,2].

Биологические объекты являются источником электромагнитного излучения. Его интенсивность определяется скоростью метаболических процессов, кровообращением и другими факторами. Созданы современные медицинские приборы, позволяющие определить степень внутреннего излучения, один из них — пассивный микроволновый радиометр. Он позволяет измерять интенсивность собственного излучения внутренних тканей в микроволновом и инфракрасном диапазонах частот и регистрировать показатели внутренней температуры и температуры кожи в различных областях организма при различных состояниях [3,4,5].

В обзоре Laskari K. et al. (2023) показано, что применение микроволновой радиотермометрии эффективно для дифференциальной диагностики артрита, а также для оценки клинического и субклинического воспаления на индивидуальном уровне больших или малых суставов и на уровне пациента. Метод показал более высокое согласование с ультразвуковым исследованием опорно-двигательного аппарата, используемым в качестве ориентира, чем с клиническим обследованием при ревматоидном артрите [6].

Нами была показана возможность применения метода микроволновой радиотермометрии при ювенильном идиопатическом артрите для оценки динамики заболевания при лечении на основе термоасимметрии глубокой и кожной температур по температурным полям, полям разницы температур в проекции соответствующих морфологических структур коленного сустава [7]. Также было предложено использовать радиотермометрию в комплексе с общепринятыми методами визуализации. Было бы целесообразно объединить методы визуализации с радиотермометрией (РТМ) как с доступным, простым, неинвазивным и независимым методом для раннего выявления воспалительного процесса в тканях. РТМ позволяет определить развитие раннего воспаления, объективно оценить тяжесть воспалительного процесса при артритах различного генеза, включая ювенильный

идиопатический артрит, своевременно контролировать эффективность проводимой терапии [6,8].

Анализируя полученные ранее результаты РТМ коленных суставов у здоровых детей было установлено отсутствие достоверных температурных отличий у мальчиков и девочек от 8 до 11 лет. При анализе данных глубокой и кожной температуры у девочек в возрасте 11–13 лет был выявлен значительный разброс данных [7]. Эти факты были связаны нами с гормональными событиями в организме девочек, которые не могут не отразиться на уровне обменных процессов. Появление менархе в этом возрасте свидетельствует о начале активного становления репродуктивной функции и переходу организма на другой уровень обмена. Наряду с изменением костной структуры изменяются рост и вес, увеличивается нагрузка на суставы, что, вероятно, также вызывает в них изменение обменных процессов и кровообращения. Вопрос, совпадает ли костное вытяжение с изменением кровообращения и усилением метаболизма, остается открытым. Необходимость выполнения работы в переходный возрастной период также необходима для формирования референтной группы здоровых детей для сравнительного анализа данных температуры у детей с больными суставами.

Цель исследования — исследовать глубинную и кожную температуры коленных суставов методом микроволновой радиотермометрии (РТМ) у здоровых девочек сопоставимого возраста в пре- и пубертатном периодах развития.

Материалы и методы

Исследование выполнено в «Проблемной научной лаборатории физических методов диагностики и лечения» РостГМУ и на базе детского санаторного оздоровительного лагеря «Мир» (Ростовская область, х. Красный Десант). Протокол локального независимого этического комитета РостГМУ № 9 от 27 сентября 2018 г. Обследованы 45 девочек в возрасте 12 лет. С учётом возраста и полового развития по Tanner J.M. девочки были разделены I группу (n=28, препубертатный период) и II группу (n=17, пубертатный период). В обеих группах была проведена радиотермометрия кожной и глубокой температуры коленных суставов. Во II группе исследование проводилось в период с 5-го по 12-й день менструального цикла. В работе представлены данные температуры левого коленного сустава, как «неведущей» ноги.

Радиотермометрия проводилась с использованием системы MWR2020 (ex RTM-01-RES) (Москва, Великобритания) с двухканальной антенной. РТМ основана на контактном измерении мощности микроволнового излучения организма человека с помощью специальных антенн-аппликаторов. Система одобрена для клинического применения в странах бывшего Советского Союза и имеет маркировку CE класса I. Работает в диапазоне частот от 1 до 4 ГГц, диаметр аппликатора антенны — 39 мм, заявленная точность — $\pm 0,2^\circ\text{C}$ как для внутренней температуры, так и для температуры кожи.

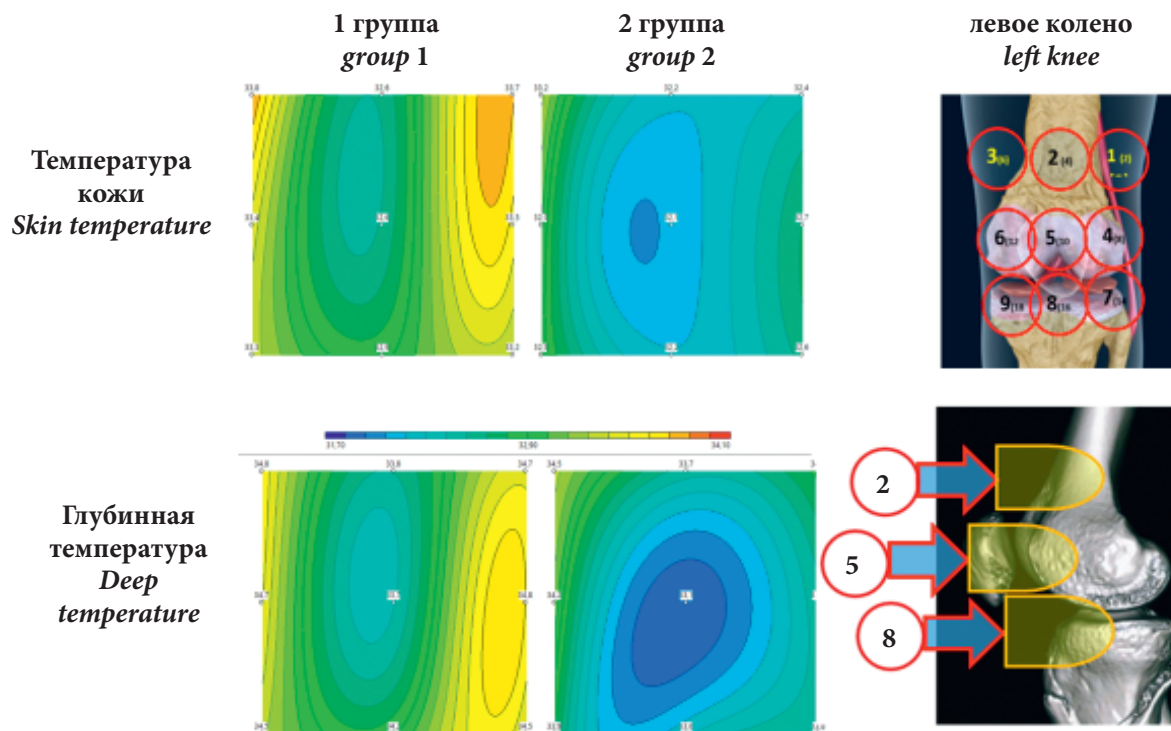


Рисунок 1. Температурные поля кожи и глубинной температуры левого коленного сустава у девочек 12 лет (I и II группы). На рисунке справа отображена схема зон измерений. Достоверность температурных данных между группами показана в табл. 1.

Figure 1. Temperature fields of the skin and deep temperature of the left knee joint in 12-year-old girls (groups 1st and 2nd). The figure on the right shows the scheme of measurement zones. The reliability of temperature data between groups is shown in Table.1.

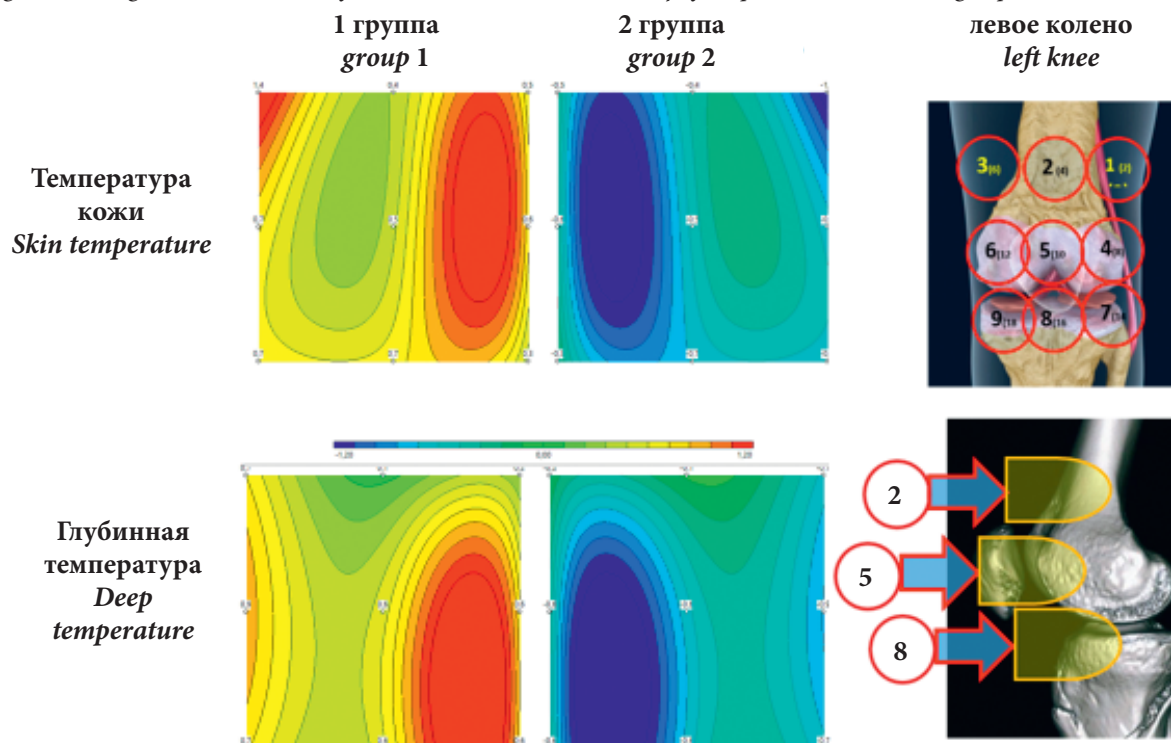


Рисунок 2. Температурные поля термоасимметрии кожи и глубинной температуры левого коленного сустава у девочек 12 лет (I и II группы). На рисунке справа отображена схема зон измерений. Достоверность температурных данных между группами показана в табл. 1.

Figure 2. Temperature fields of skin thermoasymmetry and deep temperature of the left knee joint in 12-year-old girls (groups 1st and 2nd). The figure on the right shows the scheme of measurement zones. The reliability of temperature data between groups is shown in Table.1

Таблица / Table 1

Температура кожи и глубинная температура в области левого коленного сустава
у девочек с менархе и при их отсутствии, (°C)
Skin temperature and deep temperature in the region of the left knee joint in girls with
and without menarche, (°C)

Группы Groups	n	Возраст Age	Зоны измерения температуры кожи Skin temperature measurement zones								
			L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
I — девочки препубертатного периода Girls of prepubertal period	28	12 [12; 12]	33.7 [33.1; 33.9]	32.6 [32.0; 32.8]	33.8 [33.2; 34.0]	33.5 [33.1; 33.7]	32.6 [32.1; 32.9]	33.4 [33.0; 32.7]	33.2 [32.8; 33.6]	32.9 [32.5; 33.1]	33.3 [32.8; 33.5]
II — девочки пубертатного периода Pubertal period	17	12 [12; 13]	32.4 [32.2; 33.1]*	32.2 [31.9; 32.8]*	33.2 [33.5; 33.6]*	32.7 [32.1; 34.4]*	32.1 [31.2; 32.8]*	32.9 [32.0; 33.4]*	32.6 [32.0; 33.1]*	32.2 [31.8; 33.0]*	32.7 [32.0; 32.5]
			Зоны измерения глубинной температуры Deep temperature measurement zones								
I — девочки препубертатного периода Girls — prepubertal period	28	12 [12; 12]	34.7 [34.3; 35.1]	33.8 [33.6; 34.0]	34.8 [34.4; 35.0]	34.8 [34.0; 35.1]	33.7 [33.4; 34.3]	34.7 [34.3; 35.0]	34.5 [34.1; 34.9]	34.2 [33.6; 34.5]	34.5 [32.3; 33.5]
II — девочки пубертатного периода Pubertal period	17	12 [12; 13]	34.1 [33.7; 34.3]*	33.7 [33.6; 33.9]	34.5 [34.0; 34.7]*	33.8 [33.8; 34.9]*	33.1 [32.7; 33.8]*	34.2 [33.8; 34.6]	33.8 [33.7; 34.3]*	33.6 [33.1; 34.1]	33.9 [33.5; 34.8]

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и II группами.

Note: * - $P < 0.05$ between the 1st and 2nd groups.

Метод безопасный, неинвазивный, пассивный, который определяет температуру *in vivo* внутренних тканей, глубина измерения — от 3 до 7 см [3]. Методика исследования: положение ребенка лежа на спине, область коленных суставов адаптировались к оптимальной температуре помещения (23–26°C) в течение 5–7 минут [9].

Девять постановок радиодатчика (рис. 1.) проводились по определённой схеме: коленные суставы спереди, по очереди зона справа, далее зона слева с симметричной оценкой температуры. Кожная температура регистрировалась в той же проекции, что и внутренняя, практически одновременно. Общее время исследования двух коленных суставов — 10–12 минут. Морфологические ориентиры: центральная зона (зона 5) — коленная чашечка, нижние 3 постановки (зоны 7–9) — проекция сустава [7].

Статистическая обработка результатов. В начале выборка проверялась на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. При коэффициенте значимости $p \geq 0,05$ принимали нулевую гипотезу о том, что выборка подчиняется нормальному закону распределения и для сравнения значений показателей в группах применялся параметрический t-критерий

Стьюдента. При отсутствии нормального распределения применялся критерий Манна-Уитни. При сравнении показателей между первой группой и второй группой выборки были независимыми. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В таблицах представлены Me — медиана, [Q1, Q3] — интерквартильный интервал (25% и 75% перцентили).

Результаты

При анализе основных соматометрических показателей установлено, что масса девочек в I группе была достоверно ($p < 0,05$) меньше ($41,3 \pm 2,3$ кг), чем во II ($50,0 \pm 3,3$ кг). Аналогичная тенденция отмечалась и для показателей роста, которые в I группе составили $151,5 \pm 3,2$ см, а во II — $160,7 \pm 4,1$ см ($p < 0,05$). Индекс массы тела во II группе ($19,3 \pm 0,9$ кг/м²) был также выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями I группы ($18,0 \pm 0,8$ кг/м²). Этапность исследований РТМ, анализ полученных данных проводились по определённому алгоритму. После определения глубинной и кожной температуры и регистрации их прибором анализировались температурные поля и поля термоасимметрии (рис.1, 2). Далее был проведён анализ цифровых показателей и их статистическое отличие (табл. 1).

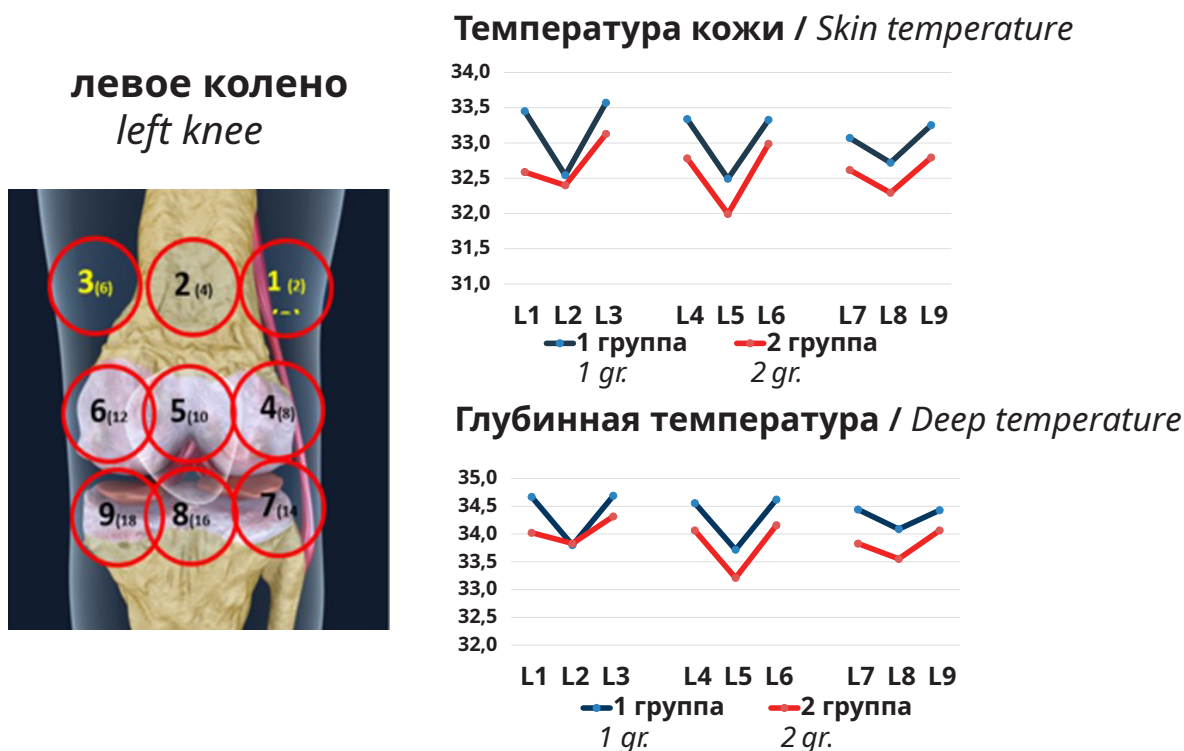


Рисунок 3. Температура кожи и глубинная температура левого коленного сустава у девочек 12 лет I и II групп над зонами измерений. На рисунке слева отображена схема зон измерений. Достоверность температурных данных между группами показана в табл. 1.

Figure 3. Skin temperature and deep temperature of the left knee joint in 12-year - old girls - groups 1 and 2 above the measurement zones. The figure on the left shows the scheme of measurement zones. The reliability of temperature data between groups is shown in Table.1.

При визуальной оценке температурных полей глубинной температуры левого коленного сустава у девочек с относительно устоявшимся циклом (II гр.) и при отсутствии менархе (I гр.) зафиксировано, что самые «холодные» места (синего и голубого цвета) отмечаются над коленными чашечками. Такая же закономерность отмечается и для температуры кожи. Наиболее «теплые» зоны (желтого цвета) регистрируются у девочек без менархе (I гр.) на наружной поверхности бедра (зоны 1 и 4 измерений). Визуализация температурных полей глубинной и кожной выявила схожесть цветового рисунка. После анализа на температурную асимметрию было установлено, что во II группе (рис. 2), отмечается более низкая температура, а её перепад в некоторых зонах достигает 1,4 °C. Это касается наружной поверхности сустава девочек без менархе, где отмечается наиболее высокая температура. У девочек II группы отмечается наиболее низкая температура во внутренней поверхности коленного сустава (зоны 6 и 9, теряется схожесть цветового рисунка и симметрия).

Далее проводился статистический анализ показателей радиотермометрических данных глубинной и кожной температур. Показатели РТМ кожной и глубинной температур в группе I и II представлены в таблице 1. Из таблицы следует, что практически все указанные параметры в обеих группах имеют значительное статистическое отличие. В то же время в проекции суставной щели — медиальный мениск и суставная поверхность медиального мыщелка бедренной кости (зона L9) и прикрепления

крестообразных связок (зона L8), показатели глубинной температуры были недостоверно ниже во II группе. Также недостоверные показатели глубинной температуры отмечаются в проекции бедренной кости (зона L2).

В связи с тем, что анализ цифровых данных таблицы 1 при интерпретации может вызывать затруднения, мы вынесли их в рисунок 3 для визуализации. На рис. 3 видны изменения температуры над всеми зонами измерений. Статистический анализ показателей установил, что достоверно низкая глубинная температура отмечается у девочек II группы в области коленной чашечки (зона 5) и вдоль наружного края сустава (зоны 1, 4, 7). В то же время анализ данных температуры кожи выявил, что кожа над коленным суставом у девочек II группы практически вся достоверно холоднее, кроме зоны (9) над медиальным надмыщелком ($p>0,05$).

Таким образом на рисунке 3 видны общие закономерности более низкой температуры у девочек II группы как кожи, так и глубинной температуры.

Обсуждение

Одним из показателей здоровья детей является своевременное половое созревание. Физические и гормональные признаки при нормальном половом созревании относятся у девочек к возрасту старше 8 лет (с темной кожей — 6–8 лет), у мальчиков — с 9 лет [10]. В разных странах эти цифры могут варьироваться. Согласно данным Tanner J.M. (1997), средний возраст начала полового

созревания у девочек в Великобритании составляет от 11 до 11,5 лет и колеблется между 9 годами и до 14,0 лет [11].

Ключевым механизмом, лежащим в основе перехода от препубертата в пубертат, является снижение порога чувствительности гипоталамуса к тому минимальному уровню эстрогенов, который был достаточен для торможения гипоталамических центров, а также растормаживание передней доли гипофиза, приводящее к повышению секреции гонадотропина (ГТ) (прежде всего фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а позднее лютеинизирующего гормона (ЛГ). Выброс ГТ по механизму положительной «обратной связи» приводит к повышению выработки половых стероидов в гонадах, росту числа чувствительных к ним рецепторов в клетках не только органов репродуктивной системы, но и во многих других тканях, включая мышечную и костную. Это также обеспечивает пубертатный всплеск роста [12].

В препубертатном периоде половые и надпочечниковые стероиды стимулируют своевременный рост молочных желёз и рост скелета и другие физиологически установленные изменения организма девочки, характерные для данного периода развития. Завершением длительного и последовательного функционального становления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси является формирование овуляторных менструальных циклов и зрелость генеративной функции. Эстрадиол также способствует «созреванию» скелета, что в конечном итоге приводит к слиянию пластинок роста и прекращению линейного роста. Уровень эстрадиола, с периода пубертата и до появления овуляторных менструальных циклов, нарастает с 10 до 156 пг/мл [13]. Эти гормональные изменения в период полового созревания приводят к скачку роста, который затрагивает как осевой (туловище), так и аппендикулярный (конечности) компоненты. Конечности ускоряются раньше туловища, при этом дистальные части конечностей ускоряются раньше проксимальных частей. Таким образом, у подростка в раннем периоде полового созревания «все руки и ноги» [14].

В нашем исследовании мы выявили значимые изменения основных соматометрических показателей в группах, особенно в массе тела и росте, что естественно. По сравнению с адренархе (физиологическим скачком роста) гормональная регуляция пубертатного роста более сложна. Наряду с физиологическим влиянием таких факторов, как гормоны щитовидной железы, кортизол и инсулин, существуют важные взаимодействия между половыми стероидами (эстрогенами и андрогенами) и осью ГН (соматотропный гормон) – IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые имеют решающее значение для нормального роста и полового развития.

Концентрации ГН и IGF-I повышаются в первую очередь в ответ на увеличение секреции эстрогенов. В период полноценного функционирования репродуктивной системы секреция ГН, следовательно, циркулирующие концентрации IGF-1 начинают снижаться [12]. Позже, с установлением прямых и обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-гонадной регуляторной оси и с их определённой физиологической последовательностью включения, наступает менархе и гормональные «перестройки» уже не такие активные.

Вероятно, снижение температуры в коленных суставах отражает общие изменения гормональной регуляции репродуктивной, эндокринной и центральной нервной систем в период полового созревания. Возможно также, что быстрый и интенсивный рост собственно костной системы опережает формирование кровеносной системы суставов.

Заключение

Таким образом, при изучении особенностей показателей глубинной и кожной температуры передней поверхности коленного сустава методом микроволновой радиотермометрии для формирования референтной группы здоровых детей необходимо учитывать физиологические закономерности, лежащие в основе развития и функциональных изменений центральных и периферических отделов репродуктивной системы. При исследовании и сравнительном анализе показателей РТМ здоровых и больных девочки должны быть разделены на группы пре- и пубертатного возраста, что обосновывается полученными особенностями показателей РТМ в зависимости периода полового созревания с характерным для каждого из них от функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Было установлено, что у девочек с наступившим менархе (II группа) отмечается более низкая температура, как глубинная, так и кожная, практически во всех зонах коленного сустава. Наблюдаются более высокие весоростовые показатели, что связано с множественными гормонально-метаболическими изменениями, происходящими в организме девочек в различных периодах полового созревания.

Появление неинвазивных, легкодоступных методов оценки внутренней температуры для диагностики и мониторинга состояния внутренних органов и суставов позволяет обнаружить ранее неописанные состояния как в норме, так и при патологии. Таким образом, выполненное исследование показало, что при интерпретации кожной и глубинной температур коленных суставов у девочек необходимо учитывать возраст, пол и период полового развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров. Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. М.: ПедиатрЪ; 2016.
Baranova A.A., Alekseevoj E.I., eds. *Revmaticheskiebolezni u detej: klinichieskierekomendaciidlyapediatrov*. Moscow: Peditr; 2016. (In Russ.)
2. Goryanin I, Karbainov S, Shevelev O, Tarakanov A, Redpath K, et al. Passive microwave radiometry in biomedical studies. *Drug Discov Today*. 2020;25(4):757-763.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.016>
3. Мазепа Е.А., Гришина О.В., Левшинский В.В., Сулейманова Х.М. Об унификации метода анализа данных микроволновой радиотермометрии. *Математическая физика и компьютерное моделирование*. 2017;20(6): 30-50.

- Mazepa E.A., Grishina O.V., Levshinskij V.V., Sulejmanova X.M. The unification of microwave radio thermometry. *Mathematical Physics and Computer Simulation*. 2017;20(6): 30-50. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15688/mpcm.jvolsu.2017.6.4>
4. Shevelev O, Petrova M, Smolensky A, Osmonov B, Toimatov S, et al. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements. *Drug Discov Today*. 2022;27(3):881-889.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.11.004>
 5. Gopalakrishnan K, Adhikari A, Pallipamu N, Singh M, Nusrat T, et al. Applications of Microwaves in Medicine Leveraging Artificial Intelligence: Future Perspectives. *Electronics*. 2023;12(5):1101.
<https://doi.org/10.3390/electronics12051101>
 6. Laskari K, Siores E, Tektonidou MM, Sfrikakis PP. Microwave Radiometry for the Diagnosis and Monitoring of Inflammatory Arthritis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):609.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13040609>
 7. Тараканов А.В., Лебедеко А.А., Ладанова Е.С., Тараканова Т.Д. Перспективы применения микроволновой радиотермометрии коленных суставов у детей при ювенильном идиопатическом артрите. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(5):88
Tarakanov A.V., Lebedenko A.A., Ladanova E.S., Tarakanova T.D. Prospects for the use of microwave radio thermometry of knee joints in juvenile idiopathic arthritis in children. *Sovremennyye 'problemy' nauki i obrazovaniya*. 2020;(5):88. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17513/spno.30099>
 8. Tarakanov AV, Ladanova ES, Lebedenko AA, Tarakanova TD, Vesnin SG, et al. Passive Microwave Radiometry as a Component of Imaging Diagnostics in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumato*. 2022;2(3):55-68.
<https://doi.org/10.3390/rheumato2030008>
 9. Tarakanov AV, Tarakanov AA, Vesnin S, Efremov VV, Roberts N, Goryanin I. Influence of Ambient Temperature on Recording of Skin and Deep Tissue Temperature in Region of Lumbar Spine. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020;7(1):21-26.
<https://doi.org/10.5334/ejmcm.274>
 10. Kaplowitz PB. *Precocious Puberty*. 2022.
 11. Tanner JM, Buckler JM. Revision and update of Tanner-Whitehouse clinical longitudinal charts for height and weight. *Eur J Pediatr*. 1997;156(3):248-9. PMID: 9083773.
 12. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101265.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.03.001>
 13. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9)
 14. Kelly A, Shults J, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Stallings VA, et al. Pediatric Bone Mineral Accrual Z-Score Calculation Equations and Their Application in Childhood Disease. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):195-203.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.3589>

Информация об авторах

Александр Викторович Тараканов, д.м.н., проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи (с курсом военной и экстремальной медицины), руководитель «Проблемной научной лаборатории физических методов диагностики и лечения», Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, академик АМТ РФ, dr-tarakanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9925-9271>.

Александр Анатольевич Лебедеко, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №2, проректор по педиатрии и акушерству, директор НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, lebedenko@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>.

Елена Сергеевна Ладанова, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, leno4ka_l90@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1615-7271>

Татьяна Дмитриевна Тараканова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, dr-tarakanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-7916-011X>

Елизавета Геннадьевна Скородумова, к.м.н., младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии, доцент учебного центра, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, lisavetta91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4961-5570>.

Анастасия Николаевна Яцук, студентка 6 курса педиатрического факультета Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, yacuk.nastya99@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5282-6034>

Information about the authors

Alexander V. Tarakanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of department of emergency medicine (with a course of military and extreme medicine), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dr-tarakanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9925-9271>.

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases No. 2, Vice-Rector for Pediatrics and Obstetrics, Director of the RostSMU Research Institute, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, lebedenko@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>.

Elena S. Ladanova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, leno4ka_l90@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1615-7271>

Tatyana D. Tarakanova, Cand. Sci. (Med.), docent of department of children's diseases № 2, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. dr-tarakanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-7916-011X>

Elizaveta G. Skorodumova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Associate Professor of the Training Center of the I.I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; lisavetta91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4961-5570>.

Anastasia N. Yatsuk, 6th year student of the Pediatric Faculty of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, yacuk.nastya99@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5282-6034>

Вклад авторов:

А.В. Тараканов — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.А. Лебеденко — разработка дизайна исследования, анализ данных;

Е.С. Ладанова — получение материала; написание текста рукописи;

Т.Д. Тараканова — обзор публикаций по теме статьи, редакция;

Е.Г. Скородумова — дизайн и оформление таблиц и рисунков, статистическая обработка материала;

А.Н. Яцук — организация исследования для сбора материала, компьютерная обработка результатов.

Author's contribution:

A.V. Tarakanov — development of research design, writing the text of the manuscript.

A.A. Lebedenko — development of research design, data analysis.

E.S. Ladanova — obtaining material; writing the text of the manuscript.

T.D. Tarakanova — review of publications on the topic of the article, editorial office.

E.G. Skorodumova — design and layout of tables and figures, statistical processing of the material.

A.N. Yatsuk — organization of research to collect material, computer processing of results.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.03.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 11.04.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 24.04.2023

Обмен опытом
УДК: 340.631.7
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65>

Милуокский протокол — от идеи до реализации

Ф.И. Старков¹, В.В. Шалин², В.С. Миронов³, А.В. Миронов³

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

³Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина, Пенза

Автор, ответственный за переписку: Владислав Витальевич Шалин, vladshalin190@gmail.com.

Аннотация. Несмотря на то, что бешенство в современном мире является редким спорадическим заболеванием, актуальность методов его лечения не подлежит сомнению, так как при отсутствии своевременной профилактики оно характеризуется 100%-ной летальностью. По состоянию на 2020 г. имеется около 70 случаев применения экспериментальных протоколов лечения бешенства, по данным Milwaukee Protocol Rabies Registry. Сама идея о том, что человеческий организм может должен сам справляться с вирусом, витала давно. Ещё до появления милуокского протокола были попытки лечения на стадии клинических проявлений. Первым стал Майкл Хаттвик из Центра контроля за инфекционными заболеваниями в Атланте, хотя научное сообщество до сих пор спорит, было ли это действительно бешенство. Суть данного протокола — это введение пациента в искусственную кому, введение противовирусных препаратов, симптоматическая терапия (антикоагулянты, ИВЛ и т.п.). На данный момент существует шестая версия Милуокского протокола (от 2018 г.), где даны общие рекомендации по его ведению, так как доказательная база слишком мала, чтобы можно было сделать какие-то общие выводы.

Ключевые слова: бешенство, вирус, лечение, Милуокский протокол.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Старков Ф.И., Шалин В.В., Миронов В.С., Миронов А.В. Милуокский протокол — от идеи до реализации. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

Milwaukee Protocol — from idea to implementation

F.I. Starkov¹, V.V. Shalin², V.S. Mironov³, A.V. Mironov³

¹FGBOU VO «Bashkir State Medical University», Ufa

²PIUV – branch of FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, Penza

³Clinical Hospital No. 6 n. a. G.A. Zakharin, Penza

Corresponding author: Vladislav V. Shalin, vladshalin190@gmail.com.

Abstract. Despite the fact that rabies in the modern world is a rare sporadic disease, the relevance of its methods of treatment is beyond doubt, since in the absence of timely prevention, it is characterized by 100% mortality. As of 2020, there are about 70 cases of experimental rabies treatment protocols according to the Milwaukee Protocol Rabies Registry. The very idea that the human body can cope with the virus itself has been around for a long time. Even before the advent of the Milwaukee protocol, there were attempts at treatment at the stage of clinical manifestations. The first was Michael Huttwick of the Center for Infectious Disease Control in Atlanta, although the scientific community is still arguing whether it was really rabies. The essence of this protocol is the introduction of a patient into an artificial coma, the introduction of antiviral drugs, symptomatic therapy (anticoagulants, mechanical ventilation, etc.). At the moment, there is the sixth version of the Milwaukee Protocol (from 2018), which provides general recommendations for its maintenance, since the material base is too small to draw any general conclusions.

Keywords: rabies, virus, treatment, Milwaukee Protocol.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Starkov F.I., Shalin V.V., Mironov V.S., Mironov A.V. Milwaukee Protocol — from idea to implementation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

Введение

Возбудитель бешенства — нейротропный вирус семейства *Rabdoviridae*, *Lyssavirus*. Он имеет пулевидную форму, достигает размера 80–180 нм. Нуклеокапсид вируса представлен однонитчатой РНК. Известны два варианта вируса: уличный (или «дикий»), циркулирующий в естественных условиях среди животных, и фиксированный,

применяемый для получения антирабических вакцин, а также естественные биовары вируса бешенства [1].

Цель исследования — оценить эффективность использования экспериментальных протоколов лечения бешенства на основании имеющихся литературных данных

Задачи:

1. Изучить предложенные методы лечения.

2. Проанализировать результаты терапии по Милуокскому протоколу.

Материалы и методы

Проведён анализ возможных методов лечения бешенства за последние 30 лет по научным источникам в следующих базах данных: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary.

Милуокский протокол

Сама идея о том, что человеческий организм может/должен сам справиться с вирусом, витала давно. Ещё до появления милуокского протокола были попытки лечения на стадии клинических проявлений. Первым стал Майкл Хаттвик из Центра контроля за инфекционными заболеваниями в Атланте, хотя научное сообщество до сих пор спорит, было ли это действительно бешенство.

10 октября 1970 г. в городскую больницу Атланты был доставлен 6-летний мальчик Мэтью Винклер, укушенный летучей мышью. Исследование летучей мыши показало, что она больна бешенством, но, несмотря на применение антирабической вакцины, у мальчика начались клинические признаки заболевания. Майкл Хаттвик предположил, что больного убивает слишком быстро развивающееся симптоматика. Его идея была в том, что необходимо лечить все симптомы в момент их возникновения и предотвратить их одновременное действие. Спустя три месяца ребёнок был выписан из больницы. На этот случай обратили внимание, но большинство врачей считали этот случай фальсификацией [2,3].

Первый официально зафиксированный случай полного излечения бешенства без проведения вакцинации произошёл в 2004 г. в штате Висконсин (США). 15-летняя Джинна Гис была укушена летучей мышью, но родители не обратили на это внимания и не обратились к врачу. Спустя 37 дней у неё развились симптомы бешенства, её состояние неуклонно ухудшалось. Врачи предложили попробовать экспериментальный метод лечения, и родители дали согласие. С помощью наркотических средств девочка была введена в состояние искусственной комы, затем ей ввели комбинацию противовирусных препаратов, ожидая, что иммунная система выработает достаточное количество антител. Через 7 дней врачи успешно вывели её из комы, а после 31 дня анализы показали отсутствие вируса в организме [4,5].

Впоследствии было проведено ещё несколько попыток использовать ту же процедуру лечения, а по состоянию на 2020 г. по этому протоколу было вылечено 35 человек.

Суть данного протокола — введение пациента в искусственную кому, введение противовирусных препаратов, симптоматическая терапия (антиколевусанты, ИВЛ и т.п.). На данный момент существует шестая версия Милуокского протокола (от 2018 г.), где даны общие рекомендации по его ведению, так как материальная база слишком мала, чтобы можно было сделать какие-то общие выводы [6,7].

Анализ клинических случаев

Выживаемость после лечения бешенства с индукцией комы. Статья от 16 июня 2005 г. сообщает о выживании 15-летней девочки после укуса летучей мыши и

развитии у неё клинических признаков бешенства. Вакцинация у пациентки не проводилась, она продолжала заниматься повседневными делами, пока спустя месяц у неё не появилась диплопия. На следующий день присоединилась тошнота и рвота без температуры, отмечалась атаксия и парез отводящего нерва. На четвёртый день появилось помутнение зрения, слабость в левой ноге, нарушение походки, также развилась лихорадка (38,8°C), невнятная речь, тремор левой руки. С последующим прогрессированием симптомов и укусом летучей мыши в анамнезе пациентка была госпитализирована [8].

В первый день госпитализации отмечалась лихорадка (38,2°C), угнетение сознания: больная могла выполнять лишь простые команды, скандирующая речь, двусторонний парез отводящего нерва, дизартрия, миоклонус, тремор левой руки и атаксия. Образцы сыворотки крови, спинномозговой жидкости, кожи затылка и слюны были отправлены в лабораторию для диагностики бешенства. МРТ и ангиография сосудов головного мозга патологии не выявили. В связи с появлением сиалореи с несогласованным глотанием была произведена интубация для защиты дыхательных путей. На второй день госпитализации результаты исследования показали наличие специфических к вирусу бешенства антител в спинномозговой жидкости и сыворотке крови. Попытки обнаружить вирус бешенства оказались безуспешными.

Были предложены хосписная помощь и экспериментальный протокол лечения. Несмотря на всю предоставленную информацию о возможных рисках такого лечения, родители пациентки дали своё согласие.

Лечение включало кетамин 2мг/кг/ч и мидазолам с 1% бензиловым спиртом 1-3,5мг/кг/ч для индукции комы, переливание эритроцитов для поддержания уровня гемоглобина более 10г/дл, соответствующей объёмной нагрузке и искусственной вентиляции легких, направленной на артериальную нормоксию и легкую гиперкапнию, оценка венозного насыщения и ближняя инфракрасная спектроскопия для оценки адекватной доставки кислорода, гепарин 10 ЕД/кг/ч профилактически, рибавирин 33мг/кг, затем 16мг/кг каждые 6 часов, амантадин 200мг/день.

В связи с появлением признаков гемолиза и ацидоза доза рибавирина была снижена до 8мг/кг в течение 9 доз, а мидазолама — до 1,5мг /кг/ч с добавлением фенobarбитала.

У пациентки были преходящие признаки как уменьшения, так и увеличения АДГ на 5–7-й день пребывания в стационаре. Также отмечено повышение уровня аминотрансферазы (52 МЕ/л), липазы (1193 ЕД/мл) и амилазы (288 ЕД/мл). Липаза и амилаза достигали пика на 15–18-й день (2532 ЕД/мл и 539 ЕД/мл соответственно), но без увеличения поджелудочной железы при проведении сонографии. Люмбальная пункция на 8-й день показала повышение уровня АТ к вирусу бешенства в люмбальной жидкости и сыворотки крови. Кетамин был уменьшен в течение 24 часов, а мидазолам был заменен на диазепам.

На 12-й день развилась лихорадка без лейкоцитоза и культуральных признаков инфекции, резистентная к антипиретикам и внешнему охлаждению. Несмотря на увеличение доз кетамина, диазепама и амантадина, высокая температура сохранялась, и лишь снижение комнатной

температуры на 15-й день последовало снижение температуры, дозы кетамина и диазепама были снижены, а приём амантадина продолжался в течение одной недели.

Начиная с 12-го дня начались улучшения: появились глубокие сухожильные рефлексы, моргание глаз в ответ на введение глазных капель, а также их движение на 14-й день, на 16-й день пациентка начала открывать рот и поднимать брови, на 19-й день она смогла двигать пальцами ног и сжимать кисти в ответ на команды.

На 31-й день больная была выведена из изоляции в связи с продолжающейся реакцией нейтрализующих АТ на вирус бешенства, а также невозможность обнаружить вирус в слюне. На 76-й день пациентка была выписана после курса реабилитации.

Бешенство человека (Альберта, Канада, 2007). В августе 2007 г. мужчина 73 лет был укушен летучей мышью в левое плечо во время сна в своём доме. За медицинской помощью не обращался, вакцинация ранее не проводилась. Первые клинические симптомы появились 14 февраля 2007 г., когда появилась боль в левом плече, имеющая корешковый характер, прогрессирующее течение и сопровождавшееся слабостью в левой руке. С 15 по 17 февраля мужчина обращался в местное отделение неотложной помощи, где ему вводили анальгетики [9].

21 февраля (7-й день заболевания) больной поступил в местную больницу с общей слабостью, дисфагией, анорексией. Через 48 часов появился миоклонус левой руки и затруднённое дыхание. Болезнь протекала с высокой температурой, гипоксией, гиперсаливацией, снижением уровня сознания. 23 февраля он был переведён в отделение реанимации с предполагаемым диагнозом «Аспирационная пневмония и сепсис», так как информация об укусе летучей мыши ещё не была получена.

Результаты КТ были без особенностей, анализ cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ) показал отсутствие лейкоцитов и повышенный белок. Обзорная рентгенограмма грудной клетки выявило инфильтрат правой нижней доли, было начато лечение предполагаемой пневмонии антибиотиками широкого спектра действия. Несмотря на лечение, состояние больного продолжало ухудшаться, появилась аритмия, выраженная гемодинамическая лабильность, опистотонус, диффузная спастичность. В связи с этим у пациента на 12 день заболевания рассматривался диагноз «Бешенство». Детальный опрос родственников показал, что 6 месяцев назад мужчина был укушен летучей мышью.

Образец слюны на 15-й день заболевания подтвердил диагноз «Бешенство». Наличие вирусного антигена и вирусной РНК определяли с помощью прямого флуоресцентного теста на антитела и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

1 марта был введён антирабический иммуноглобулин (1200 ЕД в/м). После обсуждения с родственниками было принято начать лечение согласно недавно описанному Милуокскому протоколу [7].

Протокол включал в себя индукция искусственной комы, ожидание, пока адаптивный иммунитет разовьётся и очистит от вируса нервную систему, поддерживающую противовирусную и метаболическую терапию.

На 16-й день заболевания началось лечение: кетамин (2мг/кг) парентерально, мидазолам (0–20 мг/ч.),

рибавирин (560 мг каждые 8 часов), амантадин (200мг/сут.).

Протокол был изменён, чтобы включить L-аргинин (35г каждые 24 часа), энтеральное введение тетрагидробиоптерина (150 мг каждые 8 часов), витамин С (500мг/сут.) для восполнения возможного дефицита и улучшения ауторегуляции мозгового кровотока.

Тяжёлая гемодинамическая лабильность постепенно улучшалась на ИВЛ. Антирабический IgG и IgM были обнаружены в сыворотке крови, а затем в ЦСЖ. Исходные анализы дали отрицательный результат на IgG и IgM. Появление IgM рассматривалось как ответ иммунный ответ организма.

На 46-й день заболевания больной был выведен из комы, однако неврологического восстановления не произошло, несмотря на обнаружение низких титров вируснейтрализующих антител (0,46–1,16 МЕ/мл) в ЦСЖ и нормальную церебральную перфузию. Уровни антител медленно возрастали, и на 69-й день болезни достигали 0,9/МЕ/мл. Помимо этого, снижалась выявляемость вируса бешенства: ДФА в биоптате кожи — отрицательный, ПЦР слюны показал небольшое количество РНК.

В этот же период у больного отмечались сердечные аритмии, вегетативная нестабильность, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гемолиз, связанный с рибавирином, вентиляторно-ассоциированная пневмония.

На 68-й день при проведении повторной МРТ была выявлена аномалия коры головного мозга, белого вещества, базальных ганглиев и таламуса. Клиническое обследование, включая тест на апное, показал смерть мозга. Жизнеобеспечение было прекращено 26 апреля, и пациент умер. Окрашивание аутопсии ствола головного мозга и коры головного мозга с помощью ДФА показало обилие включений вируса бешенства. Эти результаты были подтверждены ОТ-ПЦР. При микроскопическом исследовании выявлена обширная и практически полная утрата корковых нейронов, тогда как в мозжечке и стволе сохранились нейроны.

Бешенство человека (Миссури, 2008). 19 ноября, 55-летний мужчина почувствовал зуд в левом ухе, который распространился на левое лицо и ухо. 21 ноября появилась лёгкая боль в груди, и он обратился за неотложной помощью. Был исключён инфаркт миокарда и пациента выписали с указаниями вернуться, если симптомы начнут ухудшаться. На следующий день мужчина вернулся с жалобами на панические атаки, беспокойство, связанное с глотанием воды. Также он сообщил, что 4–6 недель назад его укусила летучая мышь за мочку левого уха. Был назначен антирабический иммуноглобулин (15,4 мл) и антирабическая диплоидная клеточная вакцина (1 мл). Несмотря на произведённую профилактику, симптомы заболевания продолжали прогрессировать и 24 ноября был госпитализирован в специализированное лечебное учреждение. При люмбальной пункции была получена ЦСЖ с содержанием глюкозы 78 мг/дл (норма = 50–80 мг/дл), белка 39 мг/дл (норма = 15–45 мг/дл), 6 эритроцитов/мм³ (норма = 0) и 1 лейкоцит/мм³ (норма = 0–3 клетки/мм³), преобладание лимфоцитов 68%, моноцитов 26% и нейтрофилов 6%. Сыворотка, спинномозговая жидкость, биопсия кожи затылка и слюна были

собраны и отправлены 24 ноября и диагноз бешенства был подтвержден через двое суток [10].

25 ноября началось лечение согласно Милуокскому протоколу: индукция комы, амантадин. 26 ноября — атропин и дофамин в связи с резвившейся брадикардией и гипотонией. 28 ноября дофамин был заменён на норадреналин, диуретики в связи с повышенным внутричерепным давлением. 29 ноября был переведён на диализ, так как развилась ОПН с лактоацидозом. 30 ноября были обнаружены признаки вклинения головного мозга. Пациент был отключен от системы жизнеобеспечения.

Гистологическое исследование головного мозга выявило эозинофильные плазматические включения в гиппокампе, базальных ядер и клеток Пуркинье.

Восстановление пациента от клинического бешенства. Во время церковной службы в сентябре девочку укусила летучая мышь в указательный палец левой руки. За медицинской помощью она не обращалась, антирабическая вакцина не вводилась. Примерно через 1 месяц после укуса у неё появились жалобы на утомляемость и онемение левой руки, затем, спустя 2 суток, появилась диплопия. На 3-й день болезни присоединилась тошнота, рвота, частичный паралич отводящего нерва. МРТ и МРА не выявили патологии, пациентка была отправлена домой. На 4-е сутки симптомы сохранились и она была переведена в местную больницу. При поступлении лихорадка отсутствовала, сознание было сохранено, девочка могла выполнять команды. Люмбальная пункция выявила количество лейкоцитов в 23 клетки/мкл (норма — 0 клеток/мкл) с 93% лимфоцитов, количество эритроцитов — 3 клетки/мкл (норма — 0 клеток/мкл), концентрация белка — 50 мг/дл (норма — 15–45 мг/дл) и концентрация глюкозы — 58 мг/дл (норма — 40–70 мг/дл). В течение следующих 36 часов у неё были невнятная речь, нистагм, тремор левой руки, повышенная вялость, температура 102°F (38,9°C) [11].

На 6 день заболевания из анамнеза было выяснено, что примерно месяц назад её укусила летучая мышь. Больная была переведена в специализированное учреждение. При поступлении у неё была температура 100,9°F (38,3°C), нарушение мышечной координации, затруднённая речь, двоение в глазах, миоклонус и тремор в левой руке. Она была несколько ошеломлена, но адекватно отвечала на вопросы и выполняла команды. В связи с гиперсаливацией была произведена интубация. Анализ сыворотки и ЦСЖ выявили специфические антитела к вирусу бешенства. Идентифицировать вирус не удалось.

Ведение пациента состояло из поддерживающей терапии, нейропротективных мероприятий, включающих медикаментозную кому, ИВЛ, противовирусную терапию (рибавирин).

Больная находилась в коме 7 дней. В течение этого периода люмбальная пункция показала антирабического IgG с 1:32 до 1:2048. На 33-й день заболевания её экстубировали. Через 3 дня была переведена в реабилитационное отделение. По состоянию на 17 декабря отмечалось стойкое улучшение. Прогноз её полного выздоровления неизвестен.

Бешенство человека — Индиана и Калифорния, 2006.
Индиана. 30 сентября 2006 г. у 10-летней девочки появились боли в левой руке, сыпь на коже и конечностях. 3 октября присоединилась рвота, усилилась боль, появилось

онемение рук. При обращении 4 октября обследование не выявило патологии. Через 3–5 дней речь стала трудно-разборчивой, снизился аппетит, появились боль в горле и шее, поднялась температура, больная стала раздражительной и возбуждённой.

8 октября неврологический статус стал очевидным, девочка была переведена в специализированное учреждение. Из клинических проявлений отмечались невнятная речь, трудности с глотанием, прерывистые моменты бодрствования, вялость. Из-за затруднённого дыхания и низкой сатурации пациентка была интубирована и переведена на ИВЛ. Была выполнена люмбальная пункция, показывающая количество лейкоцитов 26 клеток/мм³ (норма — 0–7 клеток/мм³), количество эритроцитов — 1 клетка/мм³ (норма — 0 клеток/мм³), уровень белка — 28 мг/дл (норма — 15–45 мг/дл) и уровень глюкозы — 89 мг/дл (норма — 40–70 мг/дл). Ванкомицин, цефотаксим и ацикловир вводили по поводу предварительного диагноза «Менингоэнцефалит». На второй день госпитализации у больной появились эпизоды вялости, сонливости, генерализованной гиперемии кожи (связанной с введением ванкомицина), гиперсаливации [12].

Детальный расспрос показал, что в июне 2006 г. девочка могла получить царапину или укус животного (какого — неизвестно), однако, несмотря на интубацию, пациентка смогла указать, что её укусила летучая мышь. В тот же день сыворотка, слюна, спинномозговая жидкость и биопсия кожи с затылка (проба воротничкового пространства) были отправлены в лабораторию для вирусологического тестирования на бешенство. Тест на антитела к вирусу бешенства в сыворотке был положительным. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), проведённая на образцах слюны и кожи, также дала положительный результат на ампликоны вируса бешенства, а прямое окрашивание биопсии кожи флуоресцентными антителами (DFA) дало положительный результат на обнаружение антигенов вируса бешенства. Пациентка не получала вакцину против бешенства.

После подтверждения бешенства был начат Висконсинский протокол лечения: фенobarбитал, мидазолам, кетамин, амантадин, рибавирин (внутривенно в соответствии с протоколом исследования нового препарата), коэнзим Q10, L-аргинин, тетрагидробиоптерин и витамин С также вводили в попытке пополнить запасы нейротрансмиттеров.

Во время госпитализации у больной развились множественные осложнения, в том числе повышение внутричерепного давления, приступы несахарного диабета, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ), обратимый панкреатит, вторичный по отношению к рибавирину, тромбоз внутричерепных венозных синусов, церебральные и мозжечковые грыжи. Несмотря на снижение дозы седативных препаратов, больная так и не пришла в сознание. Из-за ухудшения клинического состояния и неблагоприятного прогноза система жизнеобеспечения была прекращена. Девочка умерла 2 ноября 2006 г., на двадцать шестой день госпитализации. Антиген вируса бешенства был обнаружен в ткани головного мозга, собранной посмертно.

Калифорния. 15 ноября 2006 г. у 11-летнего мальчика появились боль в горле, усталость, лихорадка. В вечер

16 ноября его доставили в отделение неотложной помощи больницы с чувством стеснения в груди, дисфагией и бессонницей. У него была тахикардия (128 уд./мин.) и гипертония (148/99 мм рт. ст.), но не лихорадка; его частота дыхания и уровень насыщения кислородом были нормальными. В течение следующих нескольких часов в отделении неотложной помощи у мальчика наблюдались нерегулярные движения губ и рта, галлюцинации и возбуждение. Были отмечены связанные с бешенством признаки, такие как аэрофобия, гидрофобия, обильное слюноотделение и обильные выделения из полости рта, и он был доставлен в педиатрическую больницу третичного уровня.

Больной был госпитализирован в детское отделение интенсивной терапии. У него было обильное слюноотделение, и ему потребовалась интубация трахеи, а также периодическое изменение психического состояния. В отделении неотложной помощи и впоследствии в отделении интенсивной терапии у пациента возникла гемодинамическая нестабильность, связанная с введением седативных средств, и ему потребовалась сердечная реанимация. Электрокардиограмма показала синусовую тахикардию с диффузными изменениями ST-T, а эхокардиограмма показала высокое системное сосудистое сопротивление и вторичную кардиомиопатию. Люмбальная пункция показала количество лейкоцитов — 8 клеток/мм³, количество эритроцитов — 0 клеток/мм³, уровень белка — 25 мг/дл, уровень глюкозы — 128 мг/дл. На основании анамнеза, клинических признаков и симптомов пациенту в первый день пребывания в больнице были назначены инфузии кетамина и мидазолама для контроля дизавтономии, как описано в Висконсинском протоколе лечения бешенства [13]. Антигены вируса бешенства были обнаружены в материалах из роговицы с помощью DFA 18 ноября. Было начато внутривенное введение рибавирина и энтеральное введение амантадина, тетрагидробиоптерина и вводили коэнзим Q10. Из анамнеза заболевания было выявлено, что мальчика укусила собака, когда он жил на Филиппинах примерно 2 года назад. Антирабическая вакцина не вводилась.

РНК вируса бешенства была обнаружена с помощью ОТ-ПЦР в образцах слюны пациента, полученных на 3-й день госпитализации. Антиген вируса бешенства был обнаружен с помощью DFA в биопсии воротникового пространства, полученной на 4-й день госпитализации. Серологическое исследование на наличие антител к вирусу бешенства проводилось ежедневно с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа и было отрицательным до 12-го дня госпитализации, когда был обнаружен титр IgG 1:128. На следующий день титр сывороточного IgG увеличился до 1:256, а титр IgM составил 1:10. IgG к вирусу бешенства впервые обнаружены в спинномозговой жидкости на 14-е сутки госпитализации с титром 1:8. Повторная биопсия шеи была выполнена на 20-й день госпитализации для оценки элиминации вируса.

Во время госпитализации у пациента наблюдались множественные осложнения, в том числе вегетативная лабильность, синдром неадекватной секреции АДГ, почечная недостаточность, поверхностный тромбофлебит левой нижней конечности, спазм мозговых артерий, субклинические судороги, умеренное повышение уровня ферментов поджелудочной железы, связанное с рибавирином,

а также прогрессирующая блокада сердца, требующая трансвенозной кардиостимуляции. Церебральную перфузию контролировали ежедневно с помощью транскраниальной доплерографии. Дополнительная противосудорожная терапия была начата на 18-й день госпитализации из-за судорог. Непрерывная ЭЭГ указывала на всплески электрической мозговой активности, за которыми следовала небольшая мозговая активность, и к 21-му дню госпитализации указывалось, что мозговая активность почти не сохранилась. Результаты транскраниальной доплерографии оставались в пределах нормы.

На 24-й день госпитализации у больного развился несахарный диабет, а на ЭЭГ электрическая активность головного мозга практически отсутствовала. Компьютерная томография черепа в тот же день показала потерю дифференцировки серо-белой границы головного мозга и диффузный отёк головного мозга. Транскраниальная доплерография показала высокий резистивный индекс без диастолического кровотока. Инфузия мидазолама была прекращена. 13 декабря, на 27-й день госпитализации, система жизнеобеспечения была отключена и пациент умер. Антиген вируса бешенства был обнаружен в ткани головного мозга, собранной посмертно.

Несоблюдение Милуокского протокола у ребенка, больного бешенством. В ноябре 2006 г. 11-летний мальчик из Филиппин поступил в отделение неотложной помощи по месту жительства с симптомами, напоминающими бешенство. Двумя годами ранее пациент был укушен собакой на Филиппинах и не получил вакцины против бешенства или другой постконтактной профилактики. Клиническая картина включала в себя боль в горле, лихорадку и утомляемость, вслед за которой последовали прогрессирующая одышка, дисфагия и бессонница. В отделении неотложной помощи у него развились нерегулярные движения рта, зрительные галлюцинации, возбуждение, аэрофобия и гиперсаливация. При госпитализации психическое состояние менялось от крайнего возбуждения до оглушения. Выраженная частота сердечных сокращений и вариабельность артериального давления были совместимы с тяжёлой дизавтономией. Была произведена интубация. После приёма тиопентала натрия у него развилась тяжёлая брадикардия, что потребовало короткой сердечно-лёгочной реанимации (СЛР). В связи со спазмами глотки и диафрагмы была назначена нервно-мышечная блокада [13].

При поступлении в отделение интенсивной терапии, одновременная тяжёлая вариабельная артериальная гипертензия и частота сердечных сокращений свидетельствовали о нервно-опосредованном катехоламиновом шторме. Эхокардиограмма выявила тяжёлую вторичную дисфункцию левого желудочка. При нагрузке фосфениотином у пациента развилась вторая кратковременная брадикардия, которая снова ответила на СЛР. В течение 4 дней была произведена инотропная терапия. Кому вызывали инфузиями кетамина и мидазолама, как рекомендовано в МП (версия 1.1), при подозрении на бешенство.

На 1-й день госпитализации прямая реакция иммунофлуоресценции выявило антиген вируса бешенства в материале из роговицы; серологические исследования сыворотки и спинномозговой жидкости были отрицательными. В образце слюны на 3-й день молекулярное

тестирование, проведённое в Центрах по контролю и профилактике заболеваний, выявило РНК вируса бешенства, генетически соответствующую бешенству филиппинских собак. Иммуноглобулин G против бешенства был впервые обнаружен с помощью непрямой иммунофлуоресценции в сыворотке и спинномозговой жидкости на 11-й и 13-й день соответственно. Первоначальная биопсия воротникового пространства была положительной с помощью прямой реакции иммунофлуоресценции на 3-й и снова на 19-й дни.

На первом дне после постановки диагноза бешенства и после обсуждения были начаты внутривенное введение рибавирина и энтерального амантадина, тетрагидробиоптерина, коэнзима Q10 и аскорбиновой кислоты. Все последующие титрования и модификации МП производились при непосредственной консультации с главным исследователем МП.

При терапевтической коме дизагнозия неуклонно улучшалась. Учитывая опасения развития электрического молчания мозга, вазоспазма и отёка, был начат интенсивный неврологический мониторинг. Это включало непрерывную электроэнцефалограмму, непрерывное измерение церебрального регионарного насыщения кислородом с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области и ежедневную транскраниальную доплерографию.

Терапия, нацеленная на вазоспазм, включала возрастающие дозы сапроптерина, за которыми следовали милринон и L-аргинин. Серийная ЭЭГ показала замедление, прогрессирующее до подавления всплесков на 13 день; противосудорожная профилактика включала фосфентоин, мидазолам и фенobarбитал. На 15-й день зрачки стали фиксированными и расширенными. На 17-й день развились длительные электрографические припадки. На 21-й день топирамат вводили по поводу мультифокальных спайков; впоследствии ЭЭГ стала изоэлектрической. Лекарства, потенциально ответственные за этот вывод, были отменены. Компьютерная томография на 24-й день выявила выраженный отёк головного мозга; предшествующая нейровизуализация, включая КТ на 1-й и 13-й дни наряду с магнитно-резонансной томографией на 6-й и 12-й дни была нормальной. Биопсия правой лобной доли на 25-й день показала периваскулярную манжету с лимфоцитами, распространяющимися в окружающий мозг и ассоциированную микроглию, соответствует энцефалиту. Поддержка на 27-й день была прекращена.

Госпитальное течение включало множественные вторичные осложнения, ранее описанные при бешенстве: транзиторную гипонатриемию, гемидиафрагмальный паралич, панкреатит, гипотиреоз и блокаду сердца, требующую трансвенозной электрокардиостимуляции. Дополнительные осложнения включали вентилятор-ассоциированную пневмонию и периферический тромбофлебит.

Вскрытие показало отёк головного мозга с диффузным лимфоцитарным энцефалитом и обширной потерей нейронов в коре, при этом многие остаточные нейроны подверглись некрозу. В мозжечке обнаружена обширная потеря клеток Пуркинье и нейронов внутренних зернистых клеток. Были идентифицированы тельца Бабеша-Негри. Также были замечены рассеянные микроинфаркты и небольшие периваскулярные кровоизлияния, возможно, представляющие собой компонент вазоспазма и связанной с ним тромбоэмболии. В целом патология показала признаки тяжёлого лимфоцитарного энцефалита с наложенной вторичной гипоксически-ишемической энцефалопатией. Центр по контролю и профилактике заболеваний подтвердил наличие вируса бешенства в тканях головного мозга с помощью прямой реакции иммунофлуоресценции и молекулярных исследований.

Критика Милуокского протокола

Несмотря на задокументированные случаи успешного лечения бешенства с помощью Милуокского протокола, некоторые авторы считают, что данный протокол лечения неэффективен и не должен использоваться.

К примеру, авторы статьи от 7 декабря 2015 г. считают, что данный протокол лечения требует полного пересмотра. Ими был проведён обзор литературы с 2005 (начало разработки протокола) по 2015 гг. Критериями включения были энцефалит бешенства, проспективные или ретроспективные исследования, любой размер исследования и любой язык.

Всего за описываемый ими период было пролечено 29 больных энцефалитом бешенства. Сообщалось, что только два пациента, получавших лечение в течение этого периода, выжили. Однако в обоих этих случаях у пациентов не вырабатывались нейтрализующие антитела к вирусу бешенства, что, по мнению авторов статьи, вызывает серьёзные сомнения в том, действительно ли у этих людей был энцефалит бешенства.

Заключение

По состоянию на 2022 г. бешенство до сих пор является абсолютно смертельным заболеванием при развитии клинических симптомов. Создание Милуокского протокола дало надежду на возможность лечения таких пациентов, однако последующие задокументированные случаи дают достаточно неутешительные прогнозы в его отношении. В первую очередь это связано со слабостью научного обоснования: ни один этап лечения практически не подтверждается научными данными в литературе. Данный протокол требует полного пересмотра, хотя он и является последней надеждой для данной группы пациентов. Для этого необходимо более детальное изучение патогенеза заболевания, увеличение количества исследований на животных моделях, а также создание новых подходов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Змушко Е.И., Шувалова Е.П., Беляева Т.В., Белозеров Е.С. *Инфекционные болезни. Учебник для студентов медицинских вузов.* 2015

Zmushko E. I., Shuvalova E. P., Belyaeva T. V., Belozеров E. S. *Infectious diseases. Textbook for medical university students.* 2015. (In Russ.)

2. Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, Niezgoda M, Orciari LA, et al. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):520-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000624>
3. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(6):295-305.
Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Current issues. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(6):295-305. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-295-305>.
4. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2508-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050382>
5. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med*. 1972;76(6):931-42. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-76-6-931>
6. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):223-33. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.08.021>
7. Bhatt DR, Hattwick MA, Gerdson R, Emmons RW, Johnson HN. Human rabies. Diagnosis, complications, and management. *Am J Dis Child*. 1974;127(6):862-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110250088013>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies--Alberta, Canada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(8):197-200. PMID: 18305449.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies - Missouri, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Nov 6;58(43):1207-9. PMID: 19893481.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--Wisconsin, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(50):1171-3. PMID: 15614231.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies--Indiana and California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(15):361-5. PMID: 17443120.
12. Aramburo A, Willoughby RE, Bollen AW, Glaser CA, Hsieh CJ, et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):572-4. <https://doi.org/10.1093/cid/cir483>
13. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):44-51. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.331>

Информация об авторах

Фёдор Игоревич Старков, клинический ординатор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа. fed.starkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5337-1638>

Владислав Витальевич Шалин, клинический ординатор Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза. vladshalin190@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Владимир Сергеевич Миронов, заведующий отделением, врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина», Пенза. mvs783@yandex.ru

Александр Владимирович Миронов, врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина», Пенза. mir.on.off.mironov@yandex.ru

Information about the authors

Fyodor I. Starkov, clinical resident of Bashkir State Medical University, Ufa. fed.starkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5337-1638>

Vladislav V. Shalin, clinical resident of Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Federal State Budgetary educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Penza. vladshalin190@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Vladimir S. Mironov, Head of the department, traumatologist-orthopedist of «Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin», Penza. mvs783@yandex.ru

Alexander V. Mironov, traumatologist-orthopedist of «Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin», Penza. mir.on.off.mironov@yandex.ru

Вклад авторов

Вклад авторов в написание работы равнозначен.

Authors' contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию / Received: 28.05.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 08.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.06.2023

Оригинальная статья

УДК:577.112:576.3:612.017.12:616.932-092.9

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-66-72>

Профилактическая эффективность препаратов везикул наружных мембран атоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 серогруппы

А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, О.В. Дуванова, Е.С. Шипко, А.А. Труфанова, И.А. Иванова,
В.В. Евдокимова

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

Автор, ответственный за переписку: Анна Владимировна Филиппенко, filippenko.annushka@mail.ru

Аннотация. Цель исследования: оценка эффективности и целесообразности применения везикул наружных мембран атоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 серогруппы для профилактики экспериментальной холеры. Материалы и методы. Для получения везикул использовали атоксигенные штаммы *V. cholerae* O1 El Tor 18950 (ctxAB-tcpA-) и 18780 (ctxAB-tcpA+), выделенные из воды поверхностных водоёмов. Протективные свойства полученных препаратов оценивали на модели генерализованной формы холеры у белых мышей и модели изолированной петли тонкого кишечника взрослого кролика. Результаты: показано, что везикулы наружных мембран, выделенные из атоксигенных штаммов холерного вибриона, обладают протективным действием и препятствуют развитию инфекции у экспериментальных животных при заражении их вирулентным штаммом холеры. Наибольшую эффективность полученные препараты проявляют при парентеральном двукратном, с интервалом в семь дней, введении, предотвращая гибель всех взятых в эксперимент белых мышей и развитие патогенетических процессов в тонком кишечнике взрослых кроликов. Выводы: полученные данные свидетельствуют о формировании у животных выраженной иммунной защиты от заболевания, а также о возможности использования данных структур для создания профилактических противохолерных препаратов.

Ключевые слова: везикулы наружных мембран, *Vibrio cholerae*, протективные свойства, специфическая профилактика холеры, вакцина

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Дуванова О.В., Шипко Е.С., Труфанова А.А., Иванова И.А., Евдокимова В.В. Профилактическая эффективность препаратов везикул наружных мембран атоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 серогруппы. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):66-72. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-66-72

Preventive efficacy of preparations of vesicles of external membranes of atoxygenic strains of *Vibrio cholerae* O1 serogroup

A.V. Filippenko, N.D. Omelchenko, O.V. Duvanov, E.S. Shipko, A.A. Trufanova, N.I. Pasyukova,
I.A. Ivanova, V.V. Evdokimova

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

Corresponding author: Anna V. Filippenko, filippenko.annushka@mail.ru.

Abstract: Purpose: To evaluate the effectiveness and expediency of using vesicles of the outer membranes of atoxygenic strains of *Vibrio cholerae* O1 serogroup for the prevention of experimental cholera. **Materials and methods:** atoxygenic strains of *V. cholerae* O1 El Tor 18950 (ctxAB-tcpA-) and 18780 (ctxAB-tcpA+) isolated from the water of surface reservoirs were used to obtain vesicles. The protective properties of the obtained drugs were evaluated using a model of generalized cholera in white mice and a model of an isolated loop of the small intestine of an adult rabbit. **Results:** it has been shown that vesicles of the outer membranes isolated from atoxygenic strains of *V. cholerae* have a protective effect and prevent the development of infection in experimental animals when infected with a virulent strain of cholera. The obtained drugs are most effective when administered parenterally twice, with an interval of seven days, preventing the death of all white mice taken in the experiment and the development of pathogenetic processes in the small intestine of adult rabbits. **Summary:** the data obtained indicates the formation of pronounced immune protection against the disease in animals, as well as the possibility of using these structures to create preventive anti-cholera drugs.

Keywords: vesicles of external membranes, *Vibrio cholerae*; protective properties, specific prevention of cholera, vaccine/

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Duvanov O.V., Shipko E.S., Trufanova A.A., Pasyukova N.I., Ivanova I.A., Evdokimova V.V. Preventive efficacy of preparations of vesicles of external membranes of atoxygenic strains of *Vibrio cholerae* O1 serogroup. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):66-72. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-66-72.

Введение

В процессе жизнедеятельности у всех грамотрицательных бактерий образуются везикулы наружных мембран (OMVs) — сферические структуры диаметром от 20 до 300 нм [1, 2]. Установлено, что молекулы белковой и липополисахаридной природы, расположенные на наружной мембране микроба, являются мишенями для компонентов врождённого (неспецифического) иммунитета, а также проявляют свойства протективных антигенов и участвуют в формировании специфического антибактериального иммунитета [3]. Поэтому исследования по изучению иммуногенных и протективных свойств везикул наружных мембран различных возбудителей активно ведутся во всём мире. Для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогруппы В, лицензирована и успешно используется в клинической практике вакцина Bexsero (Италия), состоящая из везикул наружных мембран [3]. В литературных источниках приводятся доказательства формирования эффективного иммунитета к различным бактериальным инфекциям при использовании вакцинных препаратов на основе везикул наружных мембран *Escherichia coli* [4], *Neisseria gonorrhoeae* [5], *Burkholderia pseudomallei* [6], *Salmonella typhimurium* [7], *Helicobacter pylori* [8], *Neisseria meningitidis* [9], *Brucella abortus* [10], *Klebsiella pneumoniae* [11], *Bordetella pertussis* [12] и т.д.

Показано, что везикулярные вакцины имеют ряд важных преимуществ: они безопасны, но обладают свойствами целой бактериальной клетки, антигены на их поверхности находятся в нативном состоянии. Кроме того, они не требуют холодной цепи и буферного раствора, что делает их применение экономически выгодным и перспективным [13].

Как и все грамотрицательные бактерии, холерные вибрионы способны выделять везикулы наружных мембран — образования сферической формы от 20 до 200 нм, которые транспортируют различные факторы вирулентности возбудителя, в том числе и холерный токсин (ХТ), к клеткам эпителия тонкого кишечника [14–16].

Об эффективности использования OMVs холерного вибриона в качестве средства специфической профилактики холеры свидетельствуют эксперименты, проведённые зарубежными учеными. Так S. Schild с соавт. [17] обнаружили у мышей, рождённых от матерей, иммунизированных препаратами OMVs токсигенных штаммов *Vibrio cholerae* E7946 O1 El Tor Inaba и *V. cholerae* O395 O1 Ogawa, наличие противохолерных иммуноглобулинов (Ig) класса G в количестве, достаточном для полной защиты новорождённых от колонизации холерных вибрионов, что свидетельствовало о возможности передачи пассивного гуморального иммунитета к возбудителю холеры. При этом в фекалиях иммунизированных самок регистрировались специфические IgA и IgG1, подтверждающие индукцию иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Интересно, что включение в состав OMVs холерных вибрионов гетерологичного антигена (периплазматической щелочной фосфатазы *E. coli*) и последующая интраназальная иммунизация ими индуцировала у мышей специфический иммунный ответ против гетерологичного антигена. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности

использования везикул для доставки различных антигенов при разработке новых вакцин [17]. N. Roy с соавт. [18] было выявлено, что OMVs *V. cholerae* значительно менее реактогенны, чем живые и убитые при нагревании бактерии, а пероральная иммунизация такими препаратами может индуцировать долгосрочный иммунитет. A.L. Bishop с соавт. [19] выявили, что иммунизация мышей везикулами наружных мембран холерных вибрионов O1 серогруппы Inaba или Ogawa обеспечивает защиту тонкого кишечника животных от колонизации *V. cholerae* O1 обоих серотипов. Этими же авторами показано, что OMVs *V. cholerae* O1 или O139 серогрупп не обеспечивают перекрёстную серогрупповую защиту, а использование смеси везикул наружных мембран, выделенных от холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, обеспечивают защиту животных от заражения этими штаммами. Другими учеными обнаружено [20], что введение OMVs *V. cholerae* или энтеротоксигенной кишечной палочки (ETEC) вызывало формирование видоспецифичного иммунитета, а комбинации везикул этих бактерий — высокого иммунного ответа против обоих патогенов.

R. Sinha с соавт. [21] создали экспериментальную противохолерную вакцину (CPMV), смешав везикулы наружных мембран пяти вирулентных штаммов *V. cholerae*. Показано, что четырёхкратная пероральная иммунизация CPMVs индуцировала у мышей специфические В- и Т-клеточные реакции, выработку сывороточных противохолерных антител класса G, A, M, sIgA на слизистых оболочках, а также секрецию цитокинов, характерных для Th2 и Th17 иммунных ответов. Иммунизированные этой вакциной взрослые мыши и их потомство были защищены от заражения вирулентными штаммами *V. cholerae*.

M. Sedaghat и соавт. [22] продемонстрировали, что пероральная вакцинация мышей OMVs и, особенно, в комбинации с клиническим штаммом *V. cholerae*, выделенным от больного холерой (WC-OMVs), обеспечивает защиту от заражения вирулентными штаммами холеры. Наибольшая эффективность WC-OMVs, по мнению авторов, может быть связана либо с увеличением количества протективных антигенов, либо с адьювантными свойствами везикул.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о возможности применения везикул наружных мембран для специфической профилактики холеры. Однако экспериментальные разработки, касающиеся создания вакцин на основе OMVs холерных вибрионов, были проведены с использованием вирулентных штаммов *V. cholerae*. Работа с такими штаммами требует особого режима с соблюдением усиленных мер безопасности, что затрудняет получение вакцинных препаратов. Кроме того, в везикулах, полученных из токсигенных штаммов, может находиться ХТ — основной фактор патогенности возбудителя холеры. Показано, что большая часть ХТ секретируется в OMV-ассоциированной форме и находится исключительно внутри везикул [16]. В отличие от свободного ХТ, секретируемого через систему секреции II типа, OMV-ассоциированный ХТ защищен от деградации кишечными протеазами, что позволяет ему дольше находиться в кишечном тракте и сохранять токсичность [15].

Цель исследования — оценка эффективности и целесообразности применения везикул наружных мембран атоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы для профилактики экспериментальной холеры.

Материалы и методы

Для получения препаратов везикул использовали штаммы *V. cholerae* O1 El Tor 18950 (*ctxAB tcpA*), 18780 (*ctxAB tcpA*⁺), выделенные из воды поверхностных водоёмов. Культуры выращивали при 37°C 18 часов на агаре Мартена (рН 7.6). Из суточной агаровой культуры делали 1 млрд взвесь по стандарту мутности в 3 мл физиологического раствора (рН 7.8) и 0,5 мл взвеси засевали в 25 мл бульона LB. Штаммы культивировали с дополнительной аэрацией (шуттелированием) 120–130 качаний в минуту на шуттеле (Incubator shaker, serious 25, США) 18 часов при 37°C. Из выросшей культуры засевали по 0,5 мл в 4 флакона среды LB по 250 мл и выращивали 18 часов с аэрацией.

После обеззараживания мертиолятом натрия 1:10000 культуру, выращенную в питательной жидкой среде, центрифугировали при 6000 об./мин. 25 минут на холоде на центрифуге (Beckman, model J2-21, США). Полученные надосадки попеременно фильтровали через мембраны с диаметром пор 0,45 мкм и 0,22 мкм. Концентрировали препараты в 10 раз на ультрафильтрационной установке (Amicon) с последующим центрифугированием образцов при 45000g в течение 2 часов. Для дальнейшего исследования осадок растворяли в 500 мкл физиологического раствора (рН 7.8). Количество белка в полученных препаратах составляло 400–500 мкг/мл. Детекцию белка проводили на приборе (Bio Rad). Готовые препараты хранили при -20°C.

Наличие везикул в препаратах подтверждали методом ТЭМ с помощью электронного цифрового микроскопа Jeol JEM 1011. Все манипуляции выполняли согласно МУ 1.3.3103–13 [23]. Было обнаружено присутствие сферических везикул размерами около 40–200 нм.

Оценка специфической стерильности препаратов с помощью бактериологического метода показала их биологическую безопасность.

Анализ белков препаратов везикул осуществляли в ПААГ-электрофорезе в присутствии SDS по методике U.K. Laemmli [24]. Наличие липополисахарида (ЛПС) в составе препаратов везикул определяли методом прямого варианта иммуноферментного анализа (ИФА), который осуществляли общепринятым методом в 96-луночных плоскодонных серологических планшетах (Costar) [25].

Протективную способность полученных везикул наружных мембран оценивали на модели белых мышей (16–20 г в возрасте 6–10 недель) и на модели взрослых кроликов (1,5–2 кг). При работе с экспериментальными животными руководствовались международными принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» ETS N 123 (Страсбург, 1986), Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». На все эксперименты получено положительное заключение Комиссии по биоэтике при

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, протокол заседания №2 от 17.01.2022 г.

Белых мышей иммунизировали парентерально (внутримышечно) однократно и двукратно (с интервалом в семь дней) полученными препаратами OMVs в дозе 2,5 и 5 мкг белка. Контрольным животным вводили физиологический раствор в том же объёме (0,2 мл) и по той же схеме. Через две недели после последней иммунизации у опытных и контрольных животных вызывали генерализованную форму холеры [26]. Результаты эксперимента учитывали только при гибели всех контрольных животных в течение суток.

Также защитное действие препаратов везикул оценивали на модели взрослых кроликов. Животных иммунизировали парентерально (внутримышечно) однократно и двукратно (с интервалом в семь дней) препаратами везикул по 150 мкг белка в объёме 0,5 мл. Контрольным кроликам вводили физиологический раствор в том же объёме и по той же схеме. Протективную активность препаратов изучали с помощью модели перевязанной петли тонкого кишечника взрослых кроликов [27]. О развитии экспериментальной холеры судили по наличию холерогенного и энтеропатогенного эффектов в опытной петле тонкого кишечника. Об энтеропатогенном эффекте свидетельствовали развитие отёка слизистой и подслизистой оболочек, кровоизлияния и некроза покровного эпителия ворсин кишечника, о холерогенном — растянутая опытная петля (в результате выпота тканевой жидкости и электролитов в просвет кишечника). Наличие/отсутствие холерогенного эффекта определяли, рассчитывая коэффициент растяжения петли по формуле

$$\text{коэффициент растяжения петли (K)} = \frac{\text{объём жидкости}}{\text{длина петли}},$$

где значение $K > 1,0$

свидетельствует о наличии холерогенного эффекта.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием Microsoft Excel 2010 и StatSoft Statistica Windows 10.01. Эксперименты проводили в трёх повторностях, после чего определяли значения доверительных интервалов среднеарифметического (M) для уровня достоверности (P) 95%. Проводили сравнение совокупностей по качественным признакам с помощью критерия Фишера. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведена оценка наличия на мембране выделенных везикул основных протективных антигенов — белков и ЛПС. Показано, что в препаратах, полученных из штаммов *V. cholerae* O1 18950 и 18780, присутствуют белковые полосы на уровне маркера молекулярной массы 40 и 45 кДа в первом препарате и 38 и 40 кДа во втором, что соответствует молекулярному весу белков наружной мембраны, относящимся к семейству омпинов (поринным белкам наружной мембраны OmpT, OmpU). Также в этих двух препаратах была выявлена минорная полоса около

Таблица / Table 1

Эффективность однократного и двукратного введения препаратов везикул холерного вибриона на модели белых мышей
Efficacy of single and double administration of vibrio cholera vesicles in a model of white mice

Препараты везикул <i>Vesicle preparations</i>	Количество мышей в каждом эксперименте <i>Number of mice in each experiment</i>	Доза препарата (мкг) <i>The dose of the drug (mcg)</i>	Выживаемость животных <i>Animal survival (%)</i>	
			При однократном введении <i>Single introduction</i>	При двукратном введении <i>Double introduction</i>
<i>V. cholerae</i> O1 <i>El Tor</i> 18950	20	2,5	13,3±2,0	48,3±2,89*
	20	5	23,3±2,6	100±0,0* **
<i>V. cholerae</i> O1 <i>El Tor</i> 18780	20	2,5	11,7±2,9	43,3±2,89*
	20	5	23,4±2,2	98,3±1,9* **
Интактные животные <i>Intact animals</i>	20	-	0	0

Примечание: * — достоверное отличие от показателя при однократном введении; ** — достоверное отличие от показателя при иммунизации более низкой дозой.

Note: * — a significant difference from the indicator with a single injection; ** — a significant difference from the indicator for immunization with a lower dose.

Таблица / Table 2

Влияние препаратов OMVs на развитие патогенетической картины экспериментальной холеры у взрослых кроликов
The effect of OMVs preparations on the development of the pathogenetic picture of experimental cholera in adult rabbits

Препараты везикул <i>Vesicle preparations</i>	Наличие признаков развития экспериментальной холеры <i>The presence of signs of the development of experimental cholera</i>			
	Однократное введение <i>Single introduction</i>		Двукратное введение <i>Double introduction</i>	
	Энтеропатогенный (степень выраженности) <i>Enteropathogenic (degree of severity)</i>	Холерогенный (K>1) <i>Cholerogenic (K>1)</i>	Энтеропатогенный (степень выраженности) <i>Enteropathogenic (degree of severity)</i>	Холерогенный (K>1) <i>Cholerogenic (K>1)</i>
<i>V. cholerae</i> O1 <i>El Tor</i> 18950	Средняя <i>Average</i>	1,28±0,1	Отсутствует <i>Absent</i>	0,25±0,18
<i>V. cholerae</i> O1 <i>El Tor</i> 18780	Сильная <i>Strong</i>	1,19±0,12	Отсутствует <i>Absent</i>	0,34±0,21
Интактные животные <i>Intact animals</i>	Сильная <i>Strong</i>	1,33±0,14	Сильная <i>Strong</i>	1,27±0,17

66,2 кДа. Наличие ЛПС, согласно результатам проведённого ИФА, подтверждено во всех исследуемых препаратах везикул.

При изучении протективности полученных препаратов везикул в тесте активной защиты мышей выявлено, что однократная иммунизация OMVs *V. cholerae* O1 *El Tor* 18950 и *V. cholerae* O1 *El Tor* 18780 недостаточно эффективно защитила животных от гибели после заражения вирулентными штаммами холеры как при использовании иммунизирующей дозы 2,5 мкг, так и 5 мкг (табл. 1).

Двукратная иммунизация везикулами *V. cholerae* в дозе 2,5 мкг достоверно способствовала увеличению защитной эффективности препаратов, предотвращая гибель около 50% животных в группе, получавших везикулы штамма *V. cholerae* O1 *El Tor* 18950, и около 45 % мышей, иммунизированных препаратом OMVs *V. cholerae* O1 *El Tor* 18780.

Лучшие результаты на этой экспериментальной модели получены нами при двукратном применении препаратов в дозе 5 мкг. Данная схема обеспечивала

выживаемость 100% белых мышей из группы примированных OMVs *V. cholerae* O1 El Tor 18950 и практически всех животных, вакцинированных везикулами *V. cholerae* O1 El Tor 18780 (табл. 1)

Анализ результатов профилактической эффективности изучаемых везикул *V. cholerae* O1 El Tor 18950 и *V. cholerae* O1 El Tor 18780 на модели взрослых кроликов показал, что однократное введение препаратов в дозе 150 мкг не защищало животных от развития симптомов холеры в тонком кишечнике, как и в случае однократного применения препаратов при моделировании генерализованной формы холеры у мышей.

Увеличение протективной активности было зарегистрировано нами только после двукратной иммунизации животных. У кроликов опытных групп в опытной и контрольной изолированных петлях тонкого кишечника отсутствовали энтеропатогенный и холерогенный эффекты ($K < 1,0$). При этом у животных контрольной группы опытные петли были растянуты жидкостью (холерогенный эффект) и наблюдались отёк более глубоко лежащих тканей, кровоизлияния и некрозы покровного эпителия ворсин (энтеропатогенный эффект) (табл. 2).

Обсуждение

Результаты проведённых экспериментов свидетельствуют о том, что везикулы, выделенные из атоксигенных штаммов холерных вибрионов, обладают протективной способностью и защищают животных от развития экспериментальной холеры. Наибольшую эффективность полученные препараты в изученных дозах проявляют при двукратном парентеральном введении, предотвращая гибель всех взятых в эксперимент белых мышей и развитие патогенетических процессов в тонком кишечнике взрослых кроликов.

Полученные данные подтверждаются нашими предыдущими исследованиями, посвящёнными изучению протективной активности наружных мембран холерных вибрионов, выделенных из атоксигенных штаммов *V. cholerae*. Было выявлено наличие иммуногенной и протективной активности у наружных мембран холерного вибриона, выделенных щадящими методами из штамма *V. cholerae* El tor 18950 (*ctx*, *tcp*, *OmpT*⁺, *OmpU*, *OmpW*⁺). Двукратная иммунизация белых мышей (по 10 мкг) и взрослых кроликов (по 700 мкг) этим препаратом предотвращала развитие холеры у экспериментальных

животных, заражённых вирулентными штаммами возбудителя, причём этот эффект сохранялся до пяти месяцев поствакцинального периода (срок наблюдения) [28]. Показано, что наличие защитной способности штамма *V. cholerae* O1 El Tor 18950 было обусловлено повышенной продукцией на его мембране белка *OmpT*, обладающего высокой иммуногенностью и протективностью [29]. Полученные в рамках данной работы везикулы наружных мембран, в том числе и из этого штамма, обладали хорошим защитным эффектом при гораздо более низких дозах (5 мкг/мышь и 150 мкг/кролик). Это свидетельствует о сохранении нативной структуры основных протективных антигенов — ЛПС и белков наружной мембраны, входящих в состав везикул [13], — и обеспечивает им большую протективную способность по сравнению с препаратами наружных мембран.

В отличие от зарубежных авторов, получавших экспериментальные препараты везикул из вирулентных штаммов холерных вибрионов [17–22], что требует соблюдения особых мер безопасности и контроля токсичности препаратов из-за наличия в них ХТ как основного фактора патогенности холерного вибриона, нами выделены OMVs из авирулентных (атоксигенных) штаммов холерных вибрионов и показано их протективное действие при экспериментальной холере. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования этих везикул для специфической профилактики холеры и могут быть полезны при разработке новых вакцинных препаратов против этой инфекции.

Выводы

1. Препараты OMVs, выделенные из культур атоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 El Tor 18950 и *V. cholerae* O1 El Tor 18780, обладают протективной активностью в отношении токсигенных холерных вибрионов O1 серогруппы.
2. При использовании везикул имеет значение иммунизирующая доза и кратность введения препарата.
3. Двукратное внутримышечное применение OMVs (для белых мышей в дозе 5 мкг, взрослых кроликов в дозе 150 мкг) препятствовало развитию экспериментальной холеры у всех взятых в эксперимент животных.
4. Полученные данные свидетельствуют о возможности и перспективности использования данных препаратов для совершенствования специфической профилактики холеры.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Малкова М.А., Дудина Л.Г., Девришов Д.А., Бывалов А.А. Везикулообразование грамотрицательных бактерий (обзор литературы). *Advanced Science*. 2017;4:3. Malkova M.A., Dudina L.G., Devrishov D.A., Byvalov A.A. Vesicle formation of gram-negative bacteria (literature review). *Advanced Science*. 2017;4:3. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32314449
2. Langlete P, Krabberød AK, Winther-Larsen HC. Vesicles From *Vibrio cholerae* Contain AT-Rich DNA and Shorter mRNAs That Do Not Correlate With Their Protein Products. *Front Microbiol*. 2019;10:2708. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02708>
3. Tani C, Stella M, Donnarumma D, Biagini M, Parente P, et al. Quantification by LC-MS(E) of outer membrane vesicle proteins of the Bexsero® vaccine. *Vaccine*. 2014;32(11):1273-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.011>
4. Fantappiè L, de Santis M, Chiarot E, Carboni F, Bensi G, et al. Antibody-mediated immunity induced by engineered *Escherichia coli* OMVs carrying heterologous antigens in their lumen. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.24015>
5. Petousis-Harris H, Radcliff FJ. Exploitation of *Neisseria meningitidis* Group B OMV Vaccines Against *N. gonorrhoeae* to Inform the Development and Deployment of Effective Gonorrhea Vaccines. *Front Immunol*. 2019;10:683. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00683>

6. Nieves W, Asakrah S, Qazi O, Brown KA, Kurtz J, et al. A naturally derived outer-membrane vesicle vaccine protects against lethal pulmonary Burkholderia pseudomallei infection. *Vaccine*. 2011;29(46):8381-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.058>
7. Alaniz RC, Deatherage BL, Lara JC, Cookson BT. Membrane vesicles are immunogenic facsimiles of Salmonella typhimurium that potentially activate dendritic cells, prime B and T cell responses, and stimulate protective immunity in vivo. *J Immunol*. 2007;179(11):7692-701. Erratum in: *J Immunol*. 2008;180(5):3612. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7692>
8. Winter J, Letley D, Rhead J, Atherton J, Robinson K. Helicobacter pylori membrane vesicles stimulate innate pro- and anti-inflammatory responses and induce apoptosis in Jurkat T cells. *Infect Immun*. 2014;82(4):1372-81. <https://doi.org/10.1128/IAI.01443-13>
9. Durand V, Mackenzie J, de Leon J, Mesa C, Quesniaux V, et al. Role of lipopolysaccharide in the induction of type I interferon-dependent cross-priming and IL-10 production in mice by meningococcal outer membrane vesicles. *Vaccine*. 2009;27(13):1912-22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.109>
10. Pollak CN, Delpino MV, Fossati CA, Baldi PC. Outer membrane vesicles from Brucella abortus promote bacterial internalization by human monocytes and modulate their innate immune response. *PLoS One*. 2012;7(11):e50214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050214>
11. Lee JC, Lee EJ, Lee JH, Jun SH, Choi CW, et al. Klebsiella pneumoniae secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;331(1):17-24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02549.x>
12. Asensio CJ, Gaillard ME, Moreno G, Bottero D, Zurita E, et al. Outer membrane vesicles obtained from Bordetella pertussis Toham expressing the lipid A deacylase PagL as a novel acellular vaccine candidate. *Vaccine*. 2011;29(8):1649-56. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.068>
13. van der Pol L, Stork M, van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology. *Biotechnol J*. 2015;10(11):1689-706. <https://doi.org/10.1002/biot.201400395>
14. Chatterjee D, Chaudhuri K. Association of cholera toxin with Vibrio cholerae outer membrane vesicles which are internalized by human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett*. 2011;585(9):1357-62. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.017>
15. Zingl FG, Thapa HB, Scharf M, Kohl P, Müller AM, Schild S. Outer Membrane Vesicles of Vibrio cholerae Protect and Deliver Active Cholera Toxin to Host Cells via Porin-Dependent Uptake. *mBio*. 2021;12(3):e0053421. <https://doi.org/10.1128/mBio.00534-21>
16. Rasti ES, Schappert ML, Brown AC. Association of Vibrio cholerae 569B outer membrane vesicles with host cells occurs in a GM1-independent manner. *Cell Microbiol*. 2018;20(6):e12828. <https://doi.org/10.1111/cmi.12828>
17. Schild S, Nelson EJ, Bishop AL, Camilli A. Characterization of Vibrio cholerae outer membrane vesicles as a candidate vaccine for cholera. *Infect Immun*. 2009;77(1):472-84. <https://doi.org/10.1128/IAI.01139-08>
18. Roy N, Barman S, Ghosh A, Pal A, Chakraborty K, et al. Immunogenicity and protective efficacy of Vibrio cholerae outer membrane vesicles in rabbit model. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;60(1):18-27. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00692.x>
19. Bishop AL, Schild S, Patimalla B, Klein B, Camilli A. Mucosal immunization with Vibrio cholerae outer membrane vesicles provides maternal protection mediated by antilipopolysaccharide antibodies that inhibit bacterial motility. *Infect Immun*. 2010;78(10):4402-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00398-10>
20. Leitner DR, Lichtenegger S, Temel P, Zingl FG, Ratzberger D, et al. A combined vaccine approach against Vibrio cholerae and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol*. 2015;6:823. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00823>
21. Sinha R, Koley H, Nag D, Mitra S, Mukhopadhyay AK, Chattopadhyay B. Pentavalent outer membrane vesicles of Vibrio cholerae induce adaptive immune response and protective efficacy in both adult and passive suckling mice models. *Microbes Infect*. 2015;17(3):215-27. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.10.011>
22. Sedaghat M, Siadat SD, Shahcheraghi F, Mirabzadeh Ardakani E, Keramati M, et al. Assessment of Mouse Ileal loop Protection against Clinically Isolated Vibrio cholerae Outer Membrane Vesicles as a Vaccine Candidate. *Arch Razi Inst*. 2021;75(4):451-461. <https://doi.org/10.22092/ari.2019.126909.1365>
23. МУ 1.3.3103-13 Организация работы лабораторий, использующих методы электронной и атомно-силовой микроскопии при исследовании культур микроорганизмов I—IV групп патогенности: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. МУ 1.3.3103-13 Organization of work of laboratories using methods of electron and atomic force microscopy in the study of cultures of microorganisms of pathogenicity groups I—IV: Guidelines. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2013. -20 p. (In Russ.).
24. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-5. <https://doi.org/10.1038/227680a0>
25. Евдокимова В.В., Алексеева Л.П., Кретенчук О.Ф., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Бурша О.С. Иммуноферментные методы анализа в диагностике холеры. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;5:303-307. Evdokimova VV, Alekseeva LP, Kretentchuk OF, Kruglikov VD, Arkhangelskaya IV, Bursha OS. The immune-enzyme techniques of analysis in diagnostic of cholera. *Klin Lab Diagn*. 2016;61(5):303-307. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-303-307>
26. МУ 3.3.1.2075-06. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Основные требования к вакцинным штаммам холерного вибриона. Методические указания. Москва; 2006. МУ 3.3.1.2075-06. 3.3.1. Vaccination. Basic requirements for vaccine strains of vibrio cholerae. Methodical instructions. Moscow;2006. (In Russ.).
27. Burrows W, Sack RB. Animal models of cholera. *Cholera. Philadelphia*. 1974;9:189-205.
28. Омельченко Н.Д., Мишанькин Б.Н., Иванова И.А., Дуванова О.В., Романова Л.В. и др. Изучение иммуногенных свойств наружных мембран холерного вибриона. Медицинская иммунология. 2015;17(3S):120-121. Omelchenko N.D., Mishankin B.N., Ivanova I.A., Duvanova O.V., Romanova L.V., et al. The study of the immunogenic properties of the outer membranes of the cholera vibrio. *Medical immunology*. 2015;17(3S):120-121. eLIBRARY ID: 24499179
29. Мишанькин Б.Н., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Дуванова О.В., Романова Л.В. и др. Оценка перспективности использования мембранного белка OmpT для специфической профилактики экспериментальной холеры. Холе-

ра и патогенные для человека вибрионы. 2014;27:150-152.
Mishankin B.N., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Duvanova
O.V., Romanova L.V., et al. Evaluation of the prospects of
using ompT membrane protein for specific prevention of

experimental cholera. *Cholera and vibriosis pathogenic to
humans*. 2014;27:150-152. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 24643964

Информация об авторах

Филиппенко Анна Владимировна, младший науч-
ный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-
на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Россия; filippenko.annushka@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>

Омельченко Наталья Дмитриевна, к.м.н., старший на-
учный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-
на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Россия; natalya.omelchenko@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>

Дуванова Ольга Викторовна, к.б.н., старший науч-
ный сотрудник лаборатории микробиологии холеры и
других ОКИ, Ростовский-на-Дону противочумный ин-
ститут Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; olga_duvanova@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>

Шипко Елена Сергеевна, младший научный сотруд-
ник лаборатории микробиологии холеры и
других ОКИ, Ростовский-на-Дону противочумный ин-
ститут Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; helena.shipman@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-8517-2789>

Труфанова Анастасия Александровна, млад-
ший научный сотрудник лаборатории иммуноло-
гии, Ростовский-на-Дону противочумный институт
Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; nastyasia61@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>

Пасюкова Нина Ивановна, научный сотрудник ла-
боратории экспериментально-биологических моде-
лей и биологической безопасности, Ростовский-на-
Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Россия; plague@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-5693>

Иванова Инна Александровна, к.б.н., ведущий на-
учный сотрудник с врио зав. лабораторией иммуно-
логии, Ростовский-на-Дону противочумный институт
Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; ivanova_ia@antiplague.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>

Евдокимова Вероника Вячеславовна, к.б.н. науч-
ный сотрудник лаборатории диагностических препа-
ратов, Ростовский-на-Дону противочумный инсти-
тут Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; plague@aaanet.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5522-9097>

Вклад авторов

Вклад авторов в написании работы равнозначен.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna V. Filippenko, Junior Researcher, Laboratory of
Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research
Institute, Rostov-on-Don, Russia; filippenko.annushka@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>

Natalia D. Omelchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior
Researcher Laboratory of Immunology, Rostov-on-
Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don,
Russia; natalya.omelchenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>

Olga V. Duvanova, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher
Laboratory of Microbiology of Cholera and other Acute
Intestinal Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research
Institute, Rostov-on-Don, Russia; olga_duvanova@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>

Elena S. Shipko, Junior Researcher, Laboratory of
Microbiology of Cholera and other Acute Intestinal Infections,
Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-
on-Don, Russia; helena.shipman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8517-2789>

Anastasia A. Trufanova, Junior Researcher, Laboratory
of Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research
Institute, Rostov-on-Don, Russia; nastyasia61@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>

Nina I. Pasyukova, Researcher at the Laboratory of
Experimental Biological Models and Biological Safety,
Rostov-on-Don Plague Control Research Institute,
Rostov-on-Don, Russia; plague@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-5693>

Inna A. Ivanova, Cand. Sci. (Bio.), Leading Researcher
with Acting Head of the Laboratory Immunology, Rostov-
on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-
Don, Russia; ivanova_ia@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>

Veronika V. Evdokimova, Cand. Sci. (Bio.), Researcher at
the Laboratory of Diagnostic Drugs, Rostov-on-Don Plague
Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia; plague@aaanet.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5522-9097>

Authors' contribution

The contribution of the authors in writing the work is
equivalent.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 03.04.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 11.04.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 28.06.2023

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-72-81>

Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Ростовской области (2020–2022 гг.)

Е.А. Березняк¹, А.В. Тришина¹, Н.Л. Пичурина¹, Л.А. Егiazарян¹, И.Р. Симонова¹, О.П. Добровольский¹, О.В. Лях², Д.В. Кузнецов², А.К. Носков¹

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

²Центральная районная больница в Неклиновском районе, Ростовская область, Россия

Автор, ответственный за переписку: Березняк Елена Александровна, bereznyak_ea@antiplagua.ru

Аннотация. Цель: оценка эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по ГЛПС в Ростовской области. Материалы и методы: с 2020 г. по 2022 г. методом иммуноферментного анализа проведено исследование на наличие антигенов хантавирусов в пробах мелких млекопитающих и иммуноглобулинов класса G в сыворотках крови здоровых доноров. Результаты: эпизоотологический мониторинг, проведённый в 35 административных районах области и окрестностях г. Ростова-на-Дону (2157 экз. животных, 15 видов), выявил циркуляцию хантавирусов в популяциях мелких млекопитающих. Зарегистрирована инфицированность хантавирусами шести видов млекопитающих: мышь домовая, полёвка обыкновенная, мышь желтобрюхая, мышь европейская лесная, полёвка восточноевропейская, мышь малая лесная. Протестировано 1062 образца крови жителей различных регионов области. Антитела класса G к хантавирусам выявлены в 7,0%, 4,5%, 7,1% в вышеуказанные годы. Заключение: совпадение на территориях Азовского, Каменского, Неклиновского, Сальского, Морозовского районов положительных находок антигена хантавирусов в пробах мелких млекопитающих и серопозитивных проб доноров позволяют предположить наличие природного очага ГЛПС, установление границ и активности которого нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Ростовская область, серомониторинг, эпизоотологический мониторинг.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Березняк Е.А., Тришина А.В., Пичурина Н.Л., Егiazарян Л.А., Симонова И.Р., Добровольский О.П., Лях О.В., Кузнецов Д.В., Носков А.К. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Ростовской области (2020–2022 гг.). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):72–81. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-72-81

Epizootic and epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Rostov region (2020–2022)

E.A. Bereznyak¹, A.V. Trishina¹, N.L. Pichurina¹, L.A. Egiazaryan¹, I.R. Simonova¹, O.P. Dobrovolsky¹,
O.V. Liakh², D.V. Kuznetsov², A.K. Noskov¹

¹Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor Rostov-on-Don, Russia

²Central District Hospital in the Neklinovsky district of the Rostov region, Russia

Corresponding author: Elena A. Bereznyak, bereznyak_ea@antiplagua.ru.

Abstract. Objective: evaluation of the epizootic and epidemiological situation for HFRS in the Rostov region. **Materials and methods:** from 2020 to 2022, an enzyme-linked immunosorbent assay was used to study the presence of hantavirus antigens in samples of small mammals and class G immunoglobulins in the blood sera of healthy donors. **Results:** epizootological monitoring conducted in 35 administrative districts of the region and in the vicinity of Rostov-on-Don (2157 animals, 15 species) revealed the circulation of hantaviruses in populations of small mammals. Infection with hantaviruses of six species of mammals was registered: house mouse, common vole, yellow-bellied mouse, European forest mouse, East European vole, small forest mouse. 1062 blood samples from residents of various regions of the region were tested. Class G antibodies to hantaviruses were detected in 7.0%, 4.5%, 7.1% in different years. **Conclusions:** the coincidence in the territories of Azovsky, Kamensky, Neklinovsky, Salsky, Morozovsky districts of positive findings of the hantavirus antigen in samples of small mammals and seropositive samples of donors suggests the presence of a natural focus of HFRS, the establishment of boundaries and activity of which needs further research.

Keywords: Hemorrhagic fever with renal syndrome, Rostov region, seromonitoring, epizootological monitoring.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Bereznyak E.A., Trishina A.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Dobrovolsky O.P., Liakh O.V., Kuznetsov D.V., Noskov A.K. Epizootic and epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Rostov region (2020–2022). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):72–81. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-72-81

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из широко распространённых вирусных природно-очаговых инфекций в мире [1, 2]. Ежегодно во всем мире регистрируют более 200 000 случаев [3].

На территории РФ заболеваемость ГЛПС занимает одно из лидирующих мест среди всех природно-очаговых инфекций. Циркуляция хантавирусов установлена на территориях всех федеральных округов России, наиболее эпидемически активные природные очаги выявлены в европейской части России, на них приходится до 98% подтверждённых случаев ГЛПС (от общего количества в стране), на Сибирский и Дальневосточный регионы — 2% случаев [4, 5, 6]. В европейской части России заболеваемость в основном ассоциирована с вирусами *Puumala* и *Dobrava-Belgrade*, на Дальнем Востоке — с *Hantaan*, *Amur* и *Seul* [7, 8].

Различные виды вирусов, возбудителей ГЛПС, имеют тесные связи со своими природными носителями, превращая их в естественные резервуары, представляющие источник инфекции для человека. Видовой состав животных, инфицированных хантавирусами, в различных регионах мира на сегодняшний день насчитывает 84 вида из 14 семейств млекопитающих. В РФ на долю рыжей полевки (основного носителя хантавирусов) приходится более половины всех выявленных положительных проб, на долю инфицированных проб от полевой мыши (*Apodemus agrarius*) — 8,5 %. Единичные инфицированные особи выявлены при исследовании материала от кавказской и восточноазиатской мыши (*Apodemus ponticus*, *Apodemus peninsulae*), серой крысы (*Rattus norvegicus*) [6]. Кроме того, антиген хантавируса обнаружен у 16 видов птиц [9, 10].

В последнее время наблюдается тенденция расширения границ природных очагов с вовлечением новых субъектов, ранее считавшихся свободными от этой инфекции. Циркуляция хантавирусов подтверждена на юге европейской части России, на территории Волгоградской и Астраханской областей, Ставропольского и Краснодарского краёв, республик Адыгея, Калмыкия и Крым [11, 12, 13], большая часть которых сопредельна с Ростовской областью (РО). Первый лабораторно подтверждённый в ИФА случай болезни в области был зарегистрирован в Песчанокопском районе в 2018 г., в последующем один больной выявлен в Сальском районе в 2019 г. [14]. В период 2020–2021 гг. нет официальных данных о случаях ГЛПС в РО [4, 15]. В 2022 г. в городах Ростов-на-Дону и Таганрог зарегистрировано два случая болезни. Референс-центром по мониторингу за геморрагической лихорадкой с почечным синдромом РО отнесена ко второй группе, с низким уровнем заболеваемости (с диапазоном показателей заболеваемости от 0,05 до 0,91 на 100 тыс. населения) [16].

Обследование реконвалесцентов с давностью заболевания от 5 до 25 лет позволило установить наличие антител к хантавирусу у 98 % обследованных лиц в республике Башкирия и у 95 % — в Приморском крае, что указывает на длительный, пожизненный иммунитет к этой инфекции [8]. Серологические исследования состояния популяционного иммунитета к возбудителям ГЛПС

проводили в ряде субъектов РФ. Наиболее высокий уровень серопозитивных сывороток отмечен в Приморском крае — 28,6%, Самарской области — 27,0%, Республике Коми — 13,4%, Ульяновской — 10,6%, Свердловской — 10%, Челябинской — 9,1%, Еврейской автономной — 8,2%, Тульской — 8,07% областях [13].

Отмечена тесная корреляция при обнаружении инфицированных хантавирусом мелких млекопитающих (ММ) и серопозитивных к этому вирусу лиц среди населения административных территорий, где проводились параллельные исследования ММ и людей. Благодаря серологическому обследованию людей с заболеваниями, сходными по некоторым симптомам с ГЛПС, в ряде районов России, в которых ранее не регистрировалась ГЛПС, были выявлены больные этой инфекцией [17, 18]. Многообразие клинических проявлений определяет высокую значимость специфической диагностики ГЛПС. Иммунологические методы являются основными в лабораторной диагностике [19, 20].

Цель исследования — оценка эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по ГЛПС в Ростовской области.

Материалы и методы

Полевой материал и формирование проб от ММ для лабораторного исследования проводили в соответствии с действующими нормативными документами СП 3.1.7.2614-10; СанПиН 3.3686-21 в течение 2020 – 2022 гг. в границах 35 административных районов РО и окрестностях г. Ростов-на-Дону (СП 3.1.7.2614-10. Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Санитарно-эпидемиологические правила. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010 от 26.04.2010. № 38.-15 с.; СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

В 2020 г. отловлены и исследованы 356 экз. млекопитающих семи видов: обыкновенная полевка (*Microtus arvalis*), малая лесная мышь (*Sylviaemus uralensis*), домовая мышь (*Mus musculus*), общественная полевка (*Microtus socialis*), желтогорлая мышь (*Sylviaemus flavicollis*), малая белозубка (*Crocidura suaveolens*), европейская лесная мышь (*Sylviaemus sylvaticus*).

В 2021 г. исследовано 422 экз. грызунов, насекомых и зайцеобразных 14 видов: домовая мышь, европейская лесная мышь, малая лесная мышь, восточноевропейская полевка (*Microtus rossiaemeridionalis*), малая белозубка, курганчиковая мышь (*Mus spicilegus*), общественная полевка, обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus*), серый хомячок (*Cricetulus migratorius*), заяц-русак (*Lepus europaeus*), желтогорлая мышь, желтобрюхая мышь (*Sylviaemus fulvipes*), обыкновенная полевка, рыжая полевка (*Myodes glareolus*).

В 2022 г. исследовано 1379 особей 14 видов: малая белозубка, малая бурозубка (*Sorex minutus*), обыкновенная бурозубка, домовая мышь, желтогорлая мышь, курганчиковая мышь, европейская лесная мышь, малая лесная мышь, обыкновенная полевка, восточноевропейская полевка, рыжая полевка, серый хомячок, желтобрюхая мышь, общественная полевка.

Объекты эпизоотологического мониторинга объединяли в пробы с учётом вида животного, места отлова и

Таблица / Table 1

Показатели инфицированности мелких млекопитающих хантавирусами на территории РО в 2020–2022 гг.
Infection with the hantaviruses of small mouse-like rodents captured in the Rostov region in 2020–2022.

Административные районы РО/ Administrative districts of the Rostov region	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	Число проб/ Number of samples	Количество положитель- ных проб/ Number of positive samples	Число проб/ Number of samples	Количество положитель- ных проб/ Number of positive samples/	Число проб/ Number of samples	Количество положи- тельных- проб/ Number of positive samples/
1. Азовский / Azovskiy	28	5	35	0	18	0
2. Аксайский / Aksayskiy	3	0	1	0	1	0
3. Багаевский / Bagaevskiy	-	-	-	-	1	0
4. Белокалитвенский / Belokalitvenskiy	-	-	-	-	1	0
5. Весёловский / Veselovskiy	3	0	4	0	-	-
6. Верхнедонской / Verkhnedonskoy	-	-	9	0	15	0
7. Дубовский / Dubovskiy	-	-	-	-	7	0
8. Зерноградский / Zernogradskiy	-	-	-	-	4	0
9. Зимовниковский / Zimovnikovskiy	-	-	-	-	8	0
10. Заветинский / Zavetinskiy	-	-	1	0	14	0
11. Кагальницкий / Kagalnitskiy	-	-	-	-	2	0
12. Каменский р-н / Kamenskiiy	2	0	11	0	20	1
13. Кашарский / Kasharskiy	-	-	-	-	7	2
14. Константиновский / Konstantinovskiy	-	-	4	0	-	-
15. Красносулинский / Krasnosulinskiy	-	-	5	0	5	0
16. Куйбышевский / Kuybyshevskiy	1	0	5	0	7	0
17. Матвеево-Курганский / Matveyevo-Kurganskiy	3	0	5	0	39	1
18. Миллеровский / Millerovskiy	-	-	30	0	8	0
19. Морозовский / Morozovskiy	-	-	18	1	8	0
20. Мясниковский / Myasnikovskiy	4	1	-	-	-	-
21. Неклиновский / Neklinovskiy	11	2	4	1	49	1
22. Обливский / Oblivskiy	-	-	19	1	-	-
23. Октябрьский / Oktyabrskiy	-	-	4	0	7	0
24. Орловский / Orlovskiy	-	-	1	0	5	0
25. Песчанокосский / Peschanokopskiy	12	0	-	-	8	0
26. Пролетарский / Proletarskiy	7	1	6	0	-	-
27. Ремонтненский / Remontnenskiy	1	0	2	0	10	0

Административные районы РО/ Administrative districts of the Rostov region	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	Число проб/ Number of samples	Количество положительных проб/ Number of positive samples	Число проб/ Number of samples	Количество положительных проб/ Number of positive samples	Число проб/ Number of samples	Количество положительных проб/ Number of positive samples
28. Родиново-Несветайский/ Rodinovo-Nesvetayskiy	-	-	7	0	8	0
29. Сальский / Salskiy	76	2	4	3	12	0
30. Тарасовский / Tarasovskiy	-	-	-	-	11	0
31. Тагинский / Tatsinskiy	-	-	1	0	3	0
32. Усть-Донецкий / Ust-Donetskiy	-	-	8	0	4	0
33. Целинский р-н / Tselinskiy	-	-	-	-	4	0
34. Черковский р-н / Chertkovskiy	-	-	-	-	7	0
35. Шолоховский / Sholokhovskiy	-	-	19	0	7	0
36. Окрестности г. Ростов-на-Дону / Rostov-on-Don	4	0	3	0	7	0
Всего / Total	155	11	215	6	307	5
Доля положительных проб (%) / Proportion of positive samples (%)	7,1 [4,0 – 12,3]*	2,8 [1,3 – 6,0]*	1,6 [0,7–3,8]*			

Примечание: * — в квадратных скобках указан доверительный интервал для доли положительных проб, при $p^3 0,95$; «-» — исследование не проводили.

Note: * — the confidence interval for the proportion of positive samples at $p \geq 0.95$ is indicated in square brackets; «-» — the study was not conducted.

Неклиновском — 14,3 %, Сальском — 12,9 % районах и г. Ростов-на-Дону — 4,3 %. Единичные положительные пробы регистрировали в Весёловском и Целинском районах. Медианный возраст серопозитивных доноров — 51,5 лет, из которых мужчин — 59,4 %.

При параллельном исследовании IgG положительных проб на наличие иммуноглобулинов класса М, результаты совпали в 46,9% (15 случаев), что может свидетельствовать о высокой доле людей, возможно, перенёвших болезнь в лёгкой форме. Такие совпадения были обнаружены в Неклиновском, Сальском, Ремонтненском районах и г. Ростов-на-Дону. Средний возраст доноров, подозрительных на контакт с хантавирусом, составил 44,5 года. К сожалению, данное исследование проводилось ретроспективно, что не позволяет с уверенностью установить диагноз хантавирусной инфекции.

Скрининг здорового населения на наличие специфических антител к хантавирусам и эпизоотологический мониторинг мелких млекопитающих на присутствие хантавирусного антигена показал распространение возбудителей ГЛПС на территории РО (рис. 1).

В процессе исследований антитела к хантавирусам выявлены у жителей 14 административных территорий. Обнаружение на большинстве из этих территорий носителей с антигенами хантавирусов даёт возможность

предположить инфицирование жителей хантавирусами. Визуализация результатов показала совпадение серопозитивных проб и положительных находок в ММ в Азовском, Каменском, Неклиновском, Сальском, Морозовском районах. Вышеперечисленные факторы свидетельствуют о рисках инфицирования населения и осложнения эпидемиологической ситуации по ГЛПС в РО.

Обсуждение

В результате эпизоотологического мониторинга обнаружены маркеры возбудителей ГЛПС в Азовском, Каменском, Кашарском, Матвеево-Курганском, Морозовском, Мясниковском, Неклиновском, Обливском, Пролетарском, Сальском районах. Зарегистрирована инфицированность хантавирусами шести видов млекопитающих (мышь домовая, полёвка обыкновенная, мышь желтобрюхая, мышь европейская лесная, полёвка восточноевропейская, мышь малая лесная). Доля инфицированных ММ отловленных в период 2020–2022 гг. составила 7,1%, 2,8%, 1,3% соответственно. В Неклиновском районе положительные пробы в ММ выявляли в течение трёх лет наблюдения, в Сальском — в 2020 и 2021 гг. Обнаружение маркеров хантавирусов в популяциях грызунов позволяет предположить циркуляцию инфекционного агента в Ростовской области.

Таблица / Table 2

Результаты скрининга здорового населения РО на наличие IgG к хантавирусам
Results of screening the healthy population of the Rostov region for the presence of IgG to hantaviruses

Районы РО/ Districts of the Rostov region	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	Полож./ всего Positive/ total	%	Полож./ всего Positive/ total	%	Полож./ всего Positive/ total	%
1. Азовский /Azovski	-	-	0/30	0	0/62	0
2. Веселовский /Veselovski	-	-	-	-	1/36	2,8
3. Заветинский /Zavetinski	-	-	-	-	0/40	0
4. Неклиновский / Neklinovski	-	-	0/35	0	7/49	14,3
5. Ремонтненский / Remontnenski	7/52	13,5	-	-	8/51	15,7
6. Сальский /Salski	5/41	12,2	0/35	0	9/70	12,9
7. Целинский /Tselinski	-	-	-	-	1/5	20,0
8. г. Волгодонск/ Volgodonsk	1/48	2,1	1/40	2,5	-	-
9. г. Зерноград /Zernograd	-	-	2/40	5,0	-	-
10. г. Каменск-Шахтинский/ Kamensk-Shakhtinski	0/45	0	1/54	1,9	-	-
11. г. Морозовск/ Morozovsk	-	-	4/34	11,8	-	-
12. г. Ростов-на-Дону/ Rostov-on-Don	-	-	2/51	3,9	6/139	4,3
13. г. Таганрог/ Taganrog	-	-	6/49	12,2	-	-
14. г. Шахты/ Shakhty	-	-	3/56	5,4	-	-
Всего/ Total	13/186	7,0 [4,1–11,6]*	19/424	4,5 [2,9–6,9]*	32/452	7,1 [5,1–9,8]*

Примечание: * — в квадратных скобках указан доверительный интервал для доли положительных проб, при $p \geq 0,95$; «-» — исследование не проводилось.

Note: * — the confidence interval for the proportion of positive samples at $p \geq 0.95$ is indicated in square brackets; «-» — the study was not conducted.

Население сельских районов и городов РО имеет контакт с хантавирусами, что подтверждено в результате серологического мониторинга выявлением IgG у здоровых доноров в 2020–2022 гг. в 7,0%, 4,5% и 7,1% проб соответственно. Положительно реагирующие доноры относятся к возрастной группе лиц активного трудового возраста от 41 года и старше.

Совпадение на территориях Азовского, Каменского, Неклиновского, Сальского, Морозовского районов положительных находок антигена хантавирусов в пробах ММ и серопозитивных проб доноров позволяют предположить наличие природного очага ГЛПС.

Регистрация случаев болезни людей ГЛПС в 2018, 2019 и 2022 гг., анализ результатов исследований иммунной прослойки населения по отношению к

вирусам-возбудителям ГЛПС и данных о выявлении маркеров вируса в пробах носителей позволяют предположить наличие на территории РО природного очага ГЛПС, границы и активность которого нуждаются в уточнении, а также реальную опасность заражения населения, проживающего на этих территориях.

Заключение

Для заключения о степени активности природного очага необходимы дальнейшие исследования его биоценотической и пространственной структуры, выделение и характеристика циркулирующих хантавирусов, а также изучение динамики иммунного ответа у лихорадящих больных людей с подозрением на хантавирусную инфекцию.

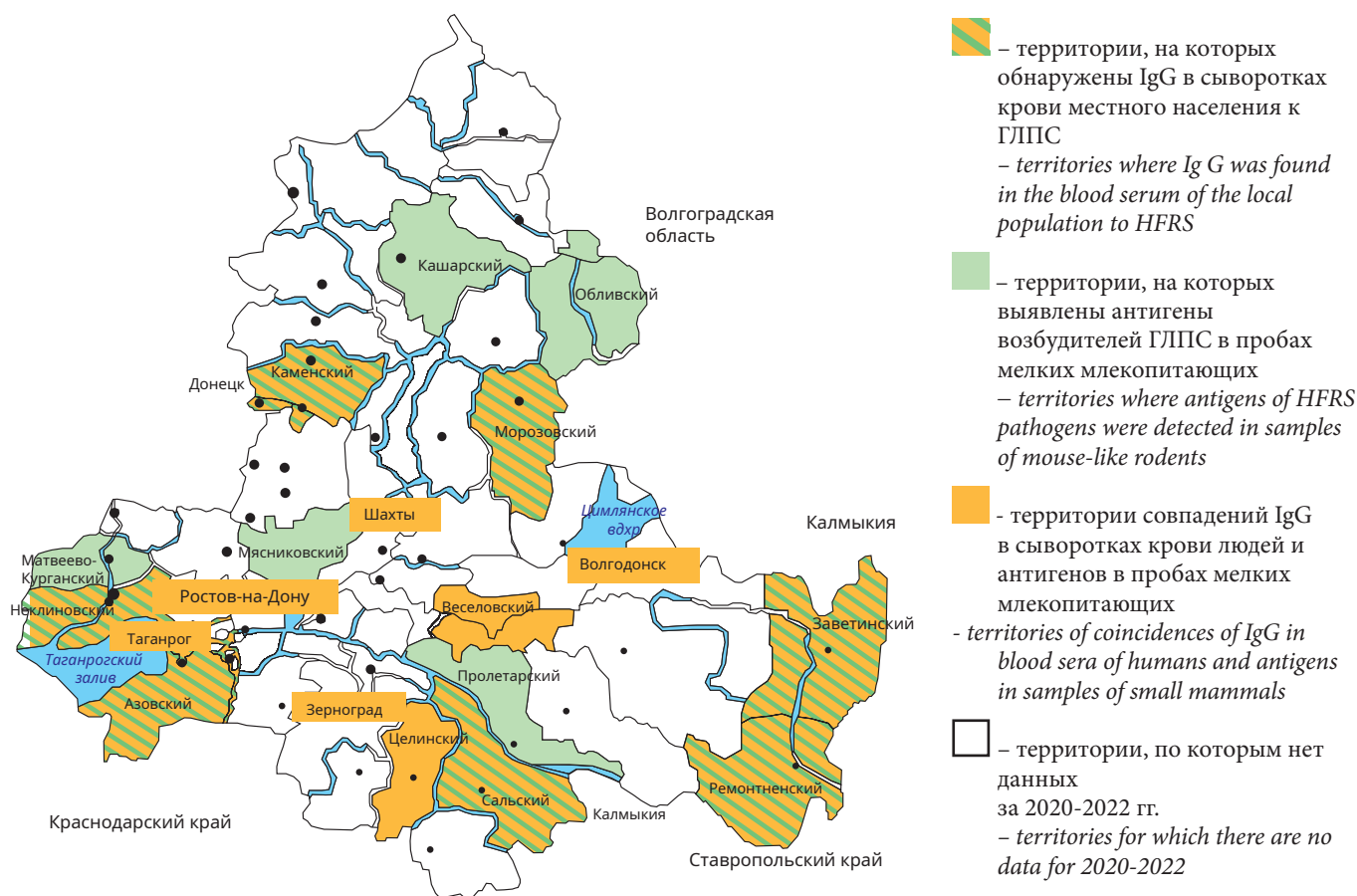


Рисунок 1. Распределение сероположительных проб к ГЛПС на обследованных территориях в 2020–2022 гг.
Figure 1. Distribution of seropositive samples for HFRS, in the surveyed areas in 2020–2022

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hantavirus in fection Annual Epidemiological. Report for 2020. Accessed on June, 3, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Hantavirus-AER-2020.pdf>
- Faber M, Krüger DH, Auste B, Stark K, Hofmann J, Weiss S. Molecular and epidemiological characteristics of human Puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017. *Euro Surveill.* 2019;24(32):1800675. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.1800675>
- Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res.* 2019;104:185–224. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.07.002>
- Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Кабве Э., и др. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021;(2):62–70. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.S., Reshetnikova I.D., Kabve E., et al. Review of Hantavirus Infections in the World, Epidemiological Situation on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2020 and a Forecast for 2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2021;(2):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-62-70>
- Бородин Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(6):419–427. Borodina Z.I., Tsarenko O.Y., Monakhov K.M., Bagautdinova L.I. Hemorrhagic fever with renal syndrome: the challenge of our time. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(6):419–427. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427>
- Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Bernshtein AD, Morozov VG, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(12):2325–2328. <https://doi.org/10.3201/eid2512.181649>
- Kabwe E, Davidyuk Y, Shamsutdinov A, Garanina E, Martynova E, et al. Orthohantaviruses, Emerging Zoonotic Pathogens. *Pathogens.* 2020;9(9):775. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090775>
- Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2016;15(3):23–34. Tkachenko E.A., Dzagurova J.K., Bernshtein A.D., Korotina N.A., Okulova N.M., et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (History, problems and Research Perspectives).

- Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):23-34. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34>
9. Ткаченко Е.А., Ишмухаметов А.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский Совет*. 2017;(4):86-92.
Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A. History of the study of hemorrhagic fever etiology with renal syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(4):86-92. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-86-92>
10. Иванова А.В., Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Чумачкова Е.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021;(1):23-31.
Ivanova A.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G., Chumachkova E.A. Hantavirus Diseases: a Review of Epidemiological Situation and Epidemiological Risks in the Regions of the World. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(1):23-31. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-1-23-31>
11. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(4):79-84.
Maletskaya O.V., Taran T.V., Prislegina D.A., Platonov A.E., Dubyansky V.M., et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of the European Part of Russia. Hemorrhagic Fever with Renal syndrome. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(4):79-84. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-79-84>
12. Зинич Л.С., Коваленко И.С., Пидченко Н.Н., Тихонов С.Н. Эпидемиологическая значимость хантавирусной инфекции в Крыму. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(2):69-73.
Zinich L.S., Kovalenko I.S., Pidchenko N.N., Tikhonov S.N. Epidemiological Significance of Hantavirus Infection in Crimea. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):69-73. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-69-73>
13. Березняк Е.А., Тришина А.В., Аронова Н.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., и др. Оценка серологических показателей наличия антител к возбудителям природно-очаговых инфекций у населения Ростовской области в 2021 г. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):75-82.
Bereznyak E.A., Trishina A.V., Aronova N.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., et al. Evaluation of serological indicators of the presence of antibodies to pathogens of natural focal infections in the population of the Rostov region in 2021. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):75-82. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-75-82>
14. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Махова В.В., Таран Т.В. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2021 г. (Аналитический обзор). Ставрополь; 2022.
Kulichenko A.N., Maleckaya O.V., Prislegina D.A., Mahova V.V., Taran T.V. et al. *Epidemiological situation on natural focal infectious diseases in the Southern and North Caucasian Federal Districts in 2021 Analytical review*. Stavropol; 2022. (In Russ.)
15. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Чумачкова Е.А., Поспелов М.В., Исаева Г.Ш., и др. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(2):54-63.
Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Chumachkova E.A., Pospelov M.V., Isaeva G.S., et al. Overview of Hantavirus Infections in the World, the Epidemiological Situation on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2021, and Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(2):54-63. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-54-63>
16. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Трифонов В.А., и др. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):85-95.
Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.S., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., et al. Analysis of the Epidemiological Situation of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2022 and Forecast of its Development for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):85-95. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-85-95>
17. Дзагурова Т.К., Иванов А.П., Коротина Н.А., Малкин А.Е., Синюгина А.А. и др. Разработка лабораторных методов и промышленной технологии производства препаратов для специфической диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Ремедиум*. 2015;10:44-49.
Dzagurova T.K., Ivanov A.P., Korotina N.A., Malkin A.E., Sinyugina A.A. et al. Development of drug laboratory methods and manufacture technology for specific diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Remedium*. 2015;10:44-49. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 24834145 EDN: UXLPAP
18. Симонова Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):4-7.
Simonova E.G. Modern Stage of Development of the Epidemiological Surveillance and Prospects of its Improvement. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):4-7. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-4-7>
19. Дзагурова Т.К., Мурзабаева Р.Т., Кутлугужина Ф.Г., Морозов В.Г., Вольных Э.В., и др. Значение экскретируемых с мочой антител в специфической диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):527-534.
Dzagurova T.K., Murzabaeva R.T., Kutluguzhina F.G., Morozov V.G., Volnykh E.V. et al. Urine excreted antibodies significance in the hemorrhagic fever with renal syndrome specific diagnosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):527-534. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-UEA-1822>
20. Компанец Г.Г. Основные тенденции мониторинга активности природных очагов вирусных геморрагических лихорадок. *Наука и образование: новое время*. 2018;2:68-78.
Kompanets G.G. The main trends in monitoring the activity of natural foci of viral hemorrhagic fevers. *Science and education: new time*. 2018;2:68-78. (In Russ.)
https://doi.org/10.12737/article_5b3a1b88f15189.21816642

Информация об авторах

Березняк Елена Александровна – к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный

Information about the authors

Elena A. Bereznyak – Cand. Sci. (Bio.), senior scientist researcher of laboratories of natural focal and zoonotic infections, Rostov-on-Don Anti-plague Institute,

институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, bereznyak_ea@antiplague.ru, e-mail: labbiobez@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>

Тришина Алёна Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, labbiobez@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>

Пичурина Наталья Львовна – к.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии ООИ, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, pichurina_nl@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>

Егиазарян Лиана Альбертовна – младший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, egiazaryan_la@antiplague.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>

Симонова Ирина Рафиковна – научный сотрудник лаборатории диагностических препаратов, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, simonova_ir@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>

Добровольский Олег Павлович – к.б.н., научный сотрудник, исполняющий обязанности руководителя группы зоолого-паразитологических исследований отдела эпидемиологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, dobvolvskii_op@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>

Лях Олег Викторович – к.м.н., врач-инфекционист, врач-эпидемиолог, Центральная районная больница в Неклиновском районе, Ростовская область, Россия, Lyah@inbox.ru

Кузнецов Дмитрий Владимирович – к.м.н., главный врач, Центральная районная больница в Неклиновском районе, Ростовская область, Россия, dv_kuz@mail.ru.

Носков Алексей Кимович – к.м.н., директор, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, noskov-epid@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Вклад авторов

Березняк Е.А., Тришина А.В. – разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Пичурина Н.Л. – разработка дизайна исследования;

Егиазарян Л.А. – обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных;

Симонова И.Р. – получение данных;

Добровольский О.П. – анализ данных эпизоотологического мониторинга;

Лях О.В., Кузнецов Д.В. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования;

Носков А.К. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

Rostov-on-Don, Russia, bereznyak_ea@antiplague.ru, e-mail: labbiobez@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>

Alena V. Trishina – Cand. Sci. (Bio.), senior scientist researcher of laboratories of natural focal and zoonotic infections, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, labbiobez@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>

Pichurina Natalya L. – Cand. Sci. (Med.), the Head of laboratory of epidemiology of especially dangerous infections, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, pichurina_nl@antiplague.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>

Liana A. Egiazaryan – junior researcher of department of microbiology of cholera and other acute intestinal infections, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, egiazaryan_la@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>

Irina R. Simonova – researcher at the laboratory of diagnostic preparations, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, simonova_ir@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>

Oleg P. Dobrovolskiy – Cand. Sci. (Bio.), researcher of the Department of Epidemiology, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, dobvolvskii_op@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>

Oleg V. Liakh – Cand. Sci. (Med.), infectious disease doctor, epidemiologist, Central District Hospital in the Neklinovsky district of the Rostov Region, Rostov Region, Russia, Lyah@inbox.ru

Dmitry V. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), chief physician, Central District Hospital in the Neklinovsky district of the Rostov Region, Rostov Region, Russia, dv_kuz@mail.ru.

Alexey K. Noskov – Cand. Sci. (Med.), Director, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, noskov-epid@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Authors' contribution

Bereznyak E.A., Trishina A.V. – research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

Pichurina N.L. – research design development;

Egiazaryan L.A. – review of publications on the topic of articles, obtaining and analyzing data;

Simonova I.R. – data acquisition;

Dobrovolsky O.P. – analysis of epizootological monitoring data;

Liakh O.V., Kuznetsov D.V. – significant contribution to the concept and design of the study;

Noskov A.K. – significant contribution to the concept and design of the study, final approval of the version for publication.

Поступила в редакцию / Received: 05.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.08.2023

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-82-91>

Об истории медицинских обществ в России — Ростовское региональное отделение Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

А.К. Носков^{1,2}, С.В. Шлык², Г.Г. Харсеева², Ф.В. Логвин², Е.В. Ковалев^{2,3}, Н.В. Шитова⁴,
Т.И. Твердохлебова^{2,5}, Е.Д. Теплякова^{2,6}, В.В. Баташев^{1,2}, О.Ф. Кретенчук¹, И.К. Дорофеева²,
О.Н. Туева⁶, М.Я. Занина^{2,3}

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

⁶Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Оксана Федоровна Кретенчук, kretenchuk_of@antiplague.ru

Аннотация. Цель: формирование краткого обзора данных об основных исторических этапах развития медицинских обществ в России и вкладе Ростовского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения. **Материалы и методы:** анализ архивных материалов и литературных источников из баз данных электронных библиотек «E-library», «КиберЛенинка» и др. **Результаты:** обозначен вклад медицинских обществ в развитие отечественной медицины и санитарно-эпидемиологической службы нашей страны. Уделено особое внимание деятельности Ростовского регионального отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, объединившего специалистов как научно-исследовательских и образовательных учреждений, так и практического здравоохранения Донского региона. **Выводы:** результаты практических начинаний и научных исследований медицинских обществ на всем протяжении их существования способствовали развитию профилактической медицины и были ориентированы на охрану здоровья населения страны. Деятельность Ростовского регионального отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов направлена не только на развитие отечественной медицинской науки и пропаганду достижений среди медицинской общественности и населения, но и на повышение профессионального уровня профильных специалистов, разработку и реализацию эффективных научных, практических, образовательных технологий.

Ключевые слова: медицинские общества, Ростовское региональное отделение, санитарно-эпидемиологическая служба, инфекционные заболевания, противоэпидемические мероприятия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Носков А.К., Шлык С.В., Харсеева Г.Г., Логвин Ф.В., Ковалев Е.В., Шитова Н.В., Твердохлебова Т.И., Теплякова Е.Д., Баташев В.В., Кретенчук О.Ф., Дорофеева И.К., Туева О.Н., Занина М.Я. Об истории медицинских обществ в России — Ростовское региональное отделение Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):82-91. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-82-91

About the history of medical societies in Russia — Rostov Regional Branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

A.K. Noskov^{1,2}, S.V. Shlyk², G.G. Kharseeva², F.V. Logvin², E.V. Kovalev^{2,3}, N.V. Shitova⁴, T.I. Tverdokhlebova^{2,5},
E.D. Teplyakova^{2,6}, V.V. Batashev^{1,2}, O.F. Kretenchuk¹, I.K. Dorofeeva², O.N. Tueva⁶, M.Ya. Zanina^{2,3}

¹Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

⁴Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

⁵Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

⁶Ministry of Health of the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Oksana F. Kretenchuk, kretenchuk_of@antiplague.ru.

© А.К. Носков, С.В. Шлык, Г.Г. Харсеева, Ф.В. Логвин, Е.В. Ковалев, Н.В. Шитова, Т.И. Твердохлебова, Е.Д. Теплякова,
В.В. Баташев, О.Ф. Кретенчук, И.К. Дорофеева, О.Н. Туева, М.Я. Занина, 2023

Abstract. Objective: to form a brief overview of data on the main historical stages in the development of medical societies in Russia and the contribution of the Rostov branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists to ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population. **Materials and methods:** analysis of archival materials and literary sources from the databases of electronic libraries e-library, CyberLeninka and others. **Results:** the contribution of medical societies to the development of domestic medicine and the sanitary and epidemiological service of our country is indicated. Particular attention is paid to the activities of the Rostov regional branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists, which brought together specialists from both research and educational institutions, and practical health care of the Don region. **Conclusion:** The results of practical undertakings and scientific research of medical societies throughout their existence contributed to the development of preventive medicine and were focused on protecting the health of the country's population. The activities of the Rostov Regional Branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists are aimed not only at developing domestic medical science and promoting achievements among the medical community and the population, but also at improving the professional level of specialized specialists, developing and implementing effective scientific, practical, educational technologies.

Keywords: medical societies, Rostov regional branch, sanitary and epidemiological service, infectious diseases, anti-epidemic measures.

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Noskov A.K., Shlyk S.V., Kharseeva G.G., Logvin F.V., Kovalev E.V., Shitova N.V., Tverdokhlebova T.I., Teplyakova E.D., Batashev V.V., Kretenchuk O.F., Dorofeeva I.K., Tueva O.N., Zanina M.Ya. About the history of medical societies in Russia — Rostov Regional Branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):82-91. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-82-91

Введение

Научные медицинские общества — добровольные объединения специалистов (учёных, врачей, преподавателей вузов), работающих в области медицины и здравоохранения в целях содействия научной разработке вопросов теории и практики медицины, повышения профессиональной квалификации, пропаганды достижений медицинской науки, распространения гигиенических знаний и содействия повышению качества медицинской помощи населению, установления и развития международных научных связей¹. Первым обществом в царской России являлось Вольное экономическое (1765 г.), в состав которого входили врачи, проводившие работу по распространению оспопрививания, изданию брошюр по бытовой гигиене в сельских условиях и борьбе с детской смертностью [1]. Предшественниками медицинских обществ были кружки, организованные в начале XIX в. небольшими группами врачей, или вспомогательные классы для фармацевтов. Однако их деятельность была узкоспецифичной и в целом не оказывала принципиального воздействия на развитие общественного здравоохранения [2]. Лишь к концу XIX в. медицинские общества достигли наибольшего развития, не только решая специальные научно-методические вопросы, но и живо откликаясь на общественные события в стране [3].

Цель исследования — формирование краткого обзора данных об основных исторических этапах развития медицинских обществ в России и вкладе Ростовского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Медицинские общества в России

Возникновение университетов способствовало формированию научной общественности в России [4]. Так,

первое медицинское общество было создано в 1804 г. при Московском университете и носило название «Общество соревнования врачебных и физических наук», а в 1845 г. оно было переименовано в Физико-медицинское, действующее до 1917 г.² В 1808 г. издан первый научный «Медико-физический журнал», за время деятельности общества выпущено несколько томов их трудов [1]. До 60-х гг. XIX в. в нашей стране существовало восемь медицинских обществ, а к началу XX в. — около 150, многие из которых объединяли врачей города или губернии независимо от их специальности (Виленское (1805); Варшавское (1821); Общество русских врачей в Петербурге (1833)³ и в Москве (1861)⁴; Общества киевских (1840), одесских (1849), ярославских (1861), харьковских (1864), казанских (1868) врачей и мн. др.). Особое место занимали военно-медицинские общества, возникшие в 70—80-х гг. XIX в. С развитием и дифференциацией наук создавались общества не только по отдельным специальностям (гигиеническое (Москва, 1882), микробиологическое (Петербург, 1903) и др.), но и направленные на борьбу с эпидемиями, социально опасными болезнями. В годы, предшествовавшие первой мировой войне, вопросы гигиены, бактериологии и эпидемиологии обсуждали на Пироговских съездах в виде отдельных докладов о чуме, холере, малярии, проказе, дифтерии, туберкулезе и противоэпидемической борьбе (вакцинация) [5]. Всего с 1885 по 1919 гг. таких очередных съездов врачей всех специальностей состоялось 12, внеочередных и чрезвычайных — 4. Многие идеи и предложения, звучавшие на Пироговских съездах, были учтены в процессе строительства советского здравоохранения и использованы для организации лечения больных и раненых, системы эвакуации, борьбы с эпидемиями на фронтах в период Гражданской

2 https://бмэ.опг/index.php/ФИЗИКО-МЕДИЦИНСКОЕ_ОБЩЕСТВО

3 https://бмэ.опг/index.php/ОБЩЕСТВО_РУССКИХ_ВРАЧЕЙ_В_ПЕТЕРБУРГЕ

4 https://бмэ.опг/index.php/ОБЩЕСТВО_РУССКИХ_ВРАЧЕЙ_В_МОСКВЕ

1 https://бмэ.опг/index.php/ОБЩЕСТВА_МЕДИЦИНСКИЕ

Таблица / Table 1

Хронологическая последовательность съездов санитарно-эпидемиологического профиля
Chronological sequence of congresses of sanitary and epidemiological profile

№ п/п	Год проведения съезда (месяц) / <i>Year of the Congress (month)</i>	Название съезда санитарно-эпидемиологического профиля / <i>Name of the congress of sanitary and epidemiological profile</i>
1	1918 (октябрь) / 1918 (October)	I Всероссийский съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>I All-Russian Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
2	1919 (апрель) / 1919 (April)	II Съезд бактериологов и эпидемиологов / <i>II Congress of Bacteriologists and Epidemiologists</i>
3	1919 (октябрь) / 1919 (October)	III Совещание бактериологов и эпидемиологов / <i>III Meeting of Bacteriologists and Epidemiologists</i>
4	1920 (август) / 1920 (August)	IV Всероссийский съезд бактериологов и эпидемиологов / <i>IV All-Russian Congress of Bacteriologists and Epidemiologists</i>
5	1921 (май) / 1921 (May)	V Всероссийский съезд бактериологов и эпидемиологов / <i>V All-Russian Congress of Bacteriologists and Epidemiologists</i>
6	1922 (май) / 1922 (May)	VI Всероссийский съезд бактериологов и эпидемиологов / <i>VI All-Russian Congress of Bacteriologists and Epidemiologists</i>
7	1923 (май) / 1923 (May)	VII Всероссийский съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>VII All-Russian Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
8	1924 (май) / 1924 (May)	VIII Всероссийский съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>VIII All-Russian Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
9	1925 (май) / 1925 (May)	IX Всероссийский съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>IX All-Russian Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
10	1926 (сентябрь) / 1926 (September)	X Всесоюзный съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>X All-Union Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
11	1928 (май) / 1928 (May)	XI Всесоюзный съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей / <i>XI All-Union Congress of Bacteriologists, Epidemiologists and Sanitary Doctors</i>
12	1947 (октябрь) / 1947 (October)	XII Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов / <i>XII All-Union Congress of Hygienists, Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Disease Specialists</i>
13	1956 (июнь) / 1956 (June)	XIII Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов / <i>XIII All-Union Congress of Hygienists, Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Disease Specialists</i>
14	1957	1-я Всероссийская конференция эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Создание Всероссийского научного медицинского общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов (без гигиенистов) / <i>1st All-Russian Conference of Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Disease Specialists. Creation of the All-Russian Scientific Medical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Disease Specialists (without hygienists)</i>
15	1964 (июнь) / 1964 (June)	XIV Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов / <i>XIV All-Union Congress of Hygienists, Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Disease Specialists</i>
16	1966	2-й съезд Всероссийского научного медицинского общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов / <i>2nd Congress of the All-Russian Scientific Medical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Infectious Diseases</i>

№ п/п	Год проведения съезда (месяц) / Year of the Congress (month)	Название съезда санитарно-эпидемиологического профиля / Name of the congress of sanitary and epidemiological profile
17	1970 (сентябрь—октябрь) / 1970 (September—October)	XV Всесоюзный съезд эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов / XV All-Union Congress of Epidemiologists, Microbiologists, Infectious Disease Specialists
18	1972	3-й съезд Всероссийского научного общества эпидемиологов и микробиологов (инфекционисты вышли из состава общества и создали свое) / 3rd Congress of the All-Russian Scientific Society of Epidemiologists and Microbiologists (infectious disease specialists left the society and created their own)
19	1977 (октябрь) / 1977 (October)	XVI Всесоюзный съезд эпидемиологов, микробиологов / XVI All-Union Congress of Epidemiologists, Microbiologists
20	1978	4-й съезд Всероссийского научного общества эпидемиологов и микробиологов / 4th Congress of the All-Russian Scientific Society of Epidemiologists and Microbiologists
21	1983 (сентябрь) / 1983 (September)	XVII Всесоюзный съезд эпидемиологов, микробиологов. Присоединение паразитологов / XVII All-Union Congress of Epidemiologists, Microbiologists. Joining parasitologists
22	1985 (сентябрь) / 1985 (September)	5-й съезд Всероссийского научного общества эпидемиологов и микробиологов / 5th Congress of the All-Russian Scientific Society of Epidemiologists and Microbiologists
23	1989 (сентябрь) / 1989 (September)	XVIII съезд Всесоюзного научного общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. И.И. Мечникова (последний всесоюзный съезд) / XVIII Congress of the All-Union Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists named after I.I. Mechnikov (the last All-Union Congress)
24	1991 (ноябрь) / 1991 (November)	6-й съезд Всероссийского научного общества эпидемиологов и микробиологов. Изменение названия на «Всероссийское общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (убрали слово «научное») / 6th Congress of the All-Russian Scientific Society of Epidemiologists and Microbiologists. Name change to «All-Russian Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists» (removed the word «scientific»)
25	1997 (январь) / 1997 (January)	7-й съезд Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов / 7th Congress of the All-Russian Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists
26	1999 (май) / 1999 (May)	Общество зарегистрировано Министерством Юстиции РФ в соответствии с новым законодательством под названием Общероссийская общественная организация «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (ВНПОЭМП) / The Company is registered by the Ministry of Justice of the Russian Federation in accordance with the new legislation under the name of the All-Russian Public Organization «All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists» (VNPOEMP)
27	2002 (март) / 2002 (March)	8-й съезд ВНПОЭМП / 8th Congress of VNPOEMP
28	2007 (апрель) / 2007 (April)	9-й съезд ВНПОЭМП / 9th Congress of VNPOEMP
29	2012 (апрель) / 2012 (April)	10-й съезд ВНПОЭМП / 10th Congress of VNPOEMP
30	2017 (ноябрь) / 2017 (November)	11-й съезд ВНПОЭМП / 11th Congress of VNPOEMP
31	2022 (октябрь) / 2022 (October)	12-й съезд ВНПОЭМП / 12th Congress of VNPOEMP

войны [6]. Некоторые специализированные медицинские общества внесли весомый вклад в организацию науки за счёт создания первых в России пастеровских институтов, бактериологических лабораторий, аналитических станций и широкой издательской деятельности. Медицинским обществам, и прежде всего Российскому обществу Красного Креста, Всероссийским земскому и городскому союзам, Пироговскому обществу, принадлежит выдающаяся роль в организации мероприятий по оказанию медико-социальной помощи населению в условиях войн и стихийных бедствий: они собирали пожертвования, командировали врачебно-продовольственные отряды, боролись с эпидемиями, обеспечивали жильем и работой беженцев [7]. Таким образом, многочисленные российские медицинские общества были нацелены не только на объединение профессиональных и научных интересов для реализации общественных задач, но и на миссионерскую деятельность, которая выражалась в оказании бесплатной лечебной и лекарственной помощи и стала важным направлением в борьбе за здоровье российского народа [3].

Всероссийские съезды специалистов санитарно-эпидемиологического профиля в нашей стране стали созываться с 1918 г.⁵ Годом основания Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП) считается 1957 г., когда состоялась 1-я Всероссийская конференция эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов без участия гигиенистов (табл. 1).

В разные годы на съездах обсуждали проблемы совершенствования профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, лабораторной диагностики как одной из важнейших предпосылок успешной борьбы с инфекциями, системы противоэпидемической защиты населения и медицинской помощи больным. Научная программа съездов ВНПОЭМП всегда актуальна и ориентируется не только на современные вопросы эпидемиологии, микробиологии, паразитологии, но и на изменения социально-экономической ситуации, возрастающее давление на человека неблагоприятных факторов окружающей природной среды, усиление техногенного воздействия на здоровье населения, что требует принципиально новых подходов к организации управления эпидемиологической ситуацией с использованием технологий, направленных на снижение эпидемиологического риска⁶.

Ростовское региональное отделение ВНПОЭМП

Ростовское региональное отделение ВНПОЭМП было организовано в 1957 г. как объединённое научное общество врачей эпидемиологов, микробиологов, санитарных врачей и инфекционистов. У истоков создания Ростовского регионального отделения ВНПОЭМП стояла д.м.н., профессор Татьяна Даниловна Янович. Работая вначале заместителем директора по научной работе Ростовского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены, она инициировала организацию регионального отделения, и в последующие годы, возглавив кафедру

эпидемиологии Ростовского медицинского института, Т.Д. Янович много внимания уделяла деятельности этой общественной организации. Имя Татьяны Даниловны навечно занесено в Книгу Почёта Всесоюзного научно-общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов имени И.И. Мечникова.

В Ростовской области региональное отделение ВНПОЭМП, которое с 2001 г. по 2021 г. возглавляла заведующая кафедрой эпидемиологии, д.м.н., профессор Тамара Алексеевна Кондратенко, серьёзное внимание уделяло борьбе с инфекционными и паразитарными заболеваниями как важнейшему стратегическому направлению по выполнению государственной задачи сохранения здоровья населения, снижения уровня смертности, увеличения продолжительности жизни людей.

Эффективное планирование и последовательная реализация комплекса санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий, на что постоянно нацеливало региональное отделение ВНПОЭМП членов общества, в отношении инфекционных заболеваний позволили обеспечить в целом по Ростовской области стабильную эпидемиологическую ситуацию. Было достигнуто и сохраняется в течение ряда лет эпидемиологическое благополучие по инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, в том числе по полиомиелиту, кори, коклюшу, дифтерии и столбняку. Зарегистрировано снижение заболеваемости бактериальной дизентерией (шигеллезом), менингококковой инфекцией и некоторыми другими инфекционными заболеваниями.

Основная работа в последние годы была направлена на организацию реализации Указов Президента Российской Федерации и основополагающих документов Правительства Российской Федерации, федеральных и областных программ в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе мероприятий по поддержанию статуса Российской Федерации как страны, свободной от полиомиелита, программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации», мероприятий, направленных на борьбу с гриппом, осуществления комплекса профилактических мероприятий в целях снижения интенсивности распространения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

Члены Ростовского регионального отделения ВНПОЭМП активно участвуют в образовательной деятельности среди населения, способствуя росту приверженности населения вакцинопрофилактике и снижению влияния антивакцинальных информационных кампаний, пониманию необходимости и важности профилактики инфекций и инвазий. Для достижения этой цели широко используются все средства массовой информации и коммуникации, включая Интернет-ресурсы.

В 2022 г. председателем Ростовского регионального отделения избран директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора Алексей Кинович Носков, к компетенции которого в соответствии с Уставом⁷ ВНПОЭМП относится организация выполнения решений, принятых Общим собранием членов и

5 <https://pandia.ru/text/80/130/47912.php>

6 https://съезд-вноэмп.рф/wp-content/uploads/2022/11/rezoljucija_xxii-sezd-jepidemiologovdocx.pdf

7 http://antiplague.ru/wp-content/uploads/2023/02/УСТАВ-ОБЩЕСТВА_2018.pdf

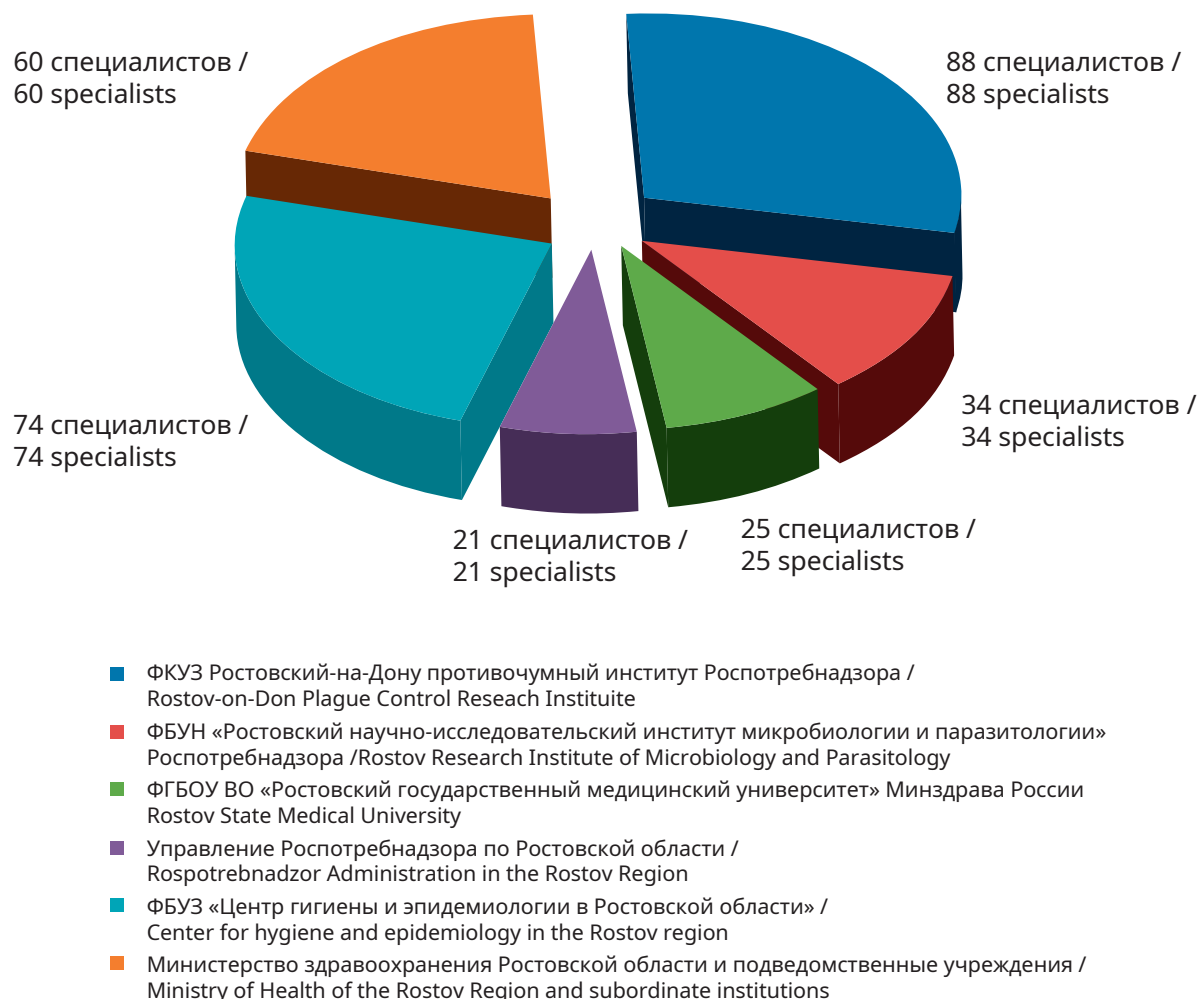


Рисунок 1. Состав Ростовского регионального отделения ВНПОЭМП

Figure 1. The composition of the Rostov regional branch of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

Правлением отделения, руководящими и иными органами и должностными лицами ВНПОЭМП; подготовка и организация созыва очередных и внеочередных Общих собраний; осуществление иных полномочий в соответствии с Уставом, решениями руководящих и иных должностных лиц ВНПОЭМП, законодательством РФ.

Ростовское отделение ВНПОЭМП работает под руководством Правления в количестве 8 человек, в состав которого входят представители не только научно-исследовательских и образовательных учреждений, но и специалисты практического здравоохранения Донского региона: ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Министерства здравоохранения

Ростовской области и подведомственных учреждений (рис. 1).

Необходимо отметить возросшую в последние годы активность членов отделения, что выражается как в увеличении численного состава на 50% и 30% по сравнению с 2006 и 2018 г. соответственно, так и в посещаемости научно-практических и образовательных мероприятий, организованных в последние пять лет при участии профильных учреждений региона: общероссийских (47 мероприятий, два из которых — с международным участием), межрегиональных и региональных (42), локальных (44), причём 15 из них аккредитованы в системе непрерывного медицинского образования.

Специалисты Ростовского отделения проводят борьбу с антивакцинальной пропагандой (около 190 выступлений в СМИ за последние пять лет), с социально-значимыми инфекциями (более 300 выступлений в СМИ за последние пять лет) [8, 9]. Нельзя не отметить противоэпидемическую, профилактическую и просветительскую

деятельность членов ВНПОЭМП во время пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [10, 11, 12, 13]. При участии отделения опубликованы научно- и учебно-методические издания (методические и клинические рекомендации; стандарты лечения и диагностики; информационные письма) [14, 15, 16].

На сегодняшний день в Ростовском региональном отделении функционируют различные секции: эпидемиология, микробиология, паразитология, иммунология, бактериология, вирусология. Кроме того, в рамках профориентационной работы со студентами медико-профилактического факультета Ростовского государственного медицинского университета по инициативе председателя Ростовского отделения, директора ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора А.К. Носкова и ректора ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России С.В. Шлык организован научно-практический кружок⁸. Целью его деятельности является формирование у студентов практических умений и навыков, позволяющих обеспечить не только качественное осуществление профессиональной деятельности, но и безопасность при организации и проведении работ с патогенными биологическими агентами, в том числе и с возбудителями особо опасных инфекций. Усилить практическую направленность образования позволяют конкурсы, в которых принимают участие не только молодые учёные, но и студенты медицинского университета, что формирует чёткое представление о выбранной специальности, правильную самооценку и самоопределение в профессиональной среде.

В последние годы произошли изменения и в деятельности отделения. Так, с использованием современных технологий для постоянного обмена информацией между Президиумом и членами общества создан Телеграм-канал и интернет-страница Ростовского отделения. В мероприятиях на 2023 г. запланированы совместные заседания, научно-практические конференции по актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Природно-очаговые болезни, острые кишечные инфекции, острые респираторные инфекции, внебольничные пневмонии — вот неполный перечень проблем, которые будут обсуждены в 2023 г. Не менее важным является вопрос о роли личности в науке, который стал ежегодным и рассматривается в рамках конференции, посвященной памяти доктора медицинских наук, профессора Тамары Алексеевны Кондратенко «Современные особенности эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней в отдельных субъектах Российской Федерации».

В течение всего периода своего существования Ростовское отделение и его Правление руководствовались в своей деятельности не только Уставом ВНПОЭМП, но и решением его Пленумов и съездов. Делегаты присутствовали на всех съездах, знаменующих очередной этап развития и содействующих систематизации и обобщению результатов научных исследований, практической работы и опыта организации деятельности за каждые пять лет. Согласно Резолюции XII Съезда ВНПОЭМП⁹,

в дальнейшей работе необходимо интенсифицировать фундаментальные и прикладные исследования в области эпидемиологии, диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных болезней по таким направлениям, как изучение эпидемиологических особенностей инфекционных, паразитарных и неинфекционных болезней на современном этапе и факторов, определяющих тенденции развития эпидемического процесса; совершенствование Национального календаря профилактических прививок на основе всестороннего изучения иммунологической и эпидемиологической эффективности применения новых вакцинных препаратов; паспортизация и эпидемиологическое районирование административных территорий Российской Федерации по внешним и внутренним рискам в области биологической безопасности; создание вакцин нового поколения; изучение особенностей генома возбудителей инфекционных болезней, связанных с их вирулентностью и патогенностью; развитие биотехнологий и нанотехнологий для создания и масштабного производства диагностических и лекарственных препаратов и внедрения методов молекулярного анализа в практику санитарно-эпидемиологического надзора; разработка новых информационных технологий, программного и математического обеспечения эпидемиологического надзора за наиболее актуальными инфекционными, паразитарными и неинфекционными болезнями; совершенствование научных и методических основ применения бактериофагов с целью профилактики инфекционных болезней и др. В 2022 г. Председатель Президиума ВНПОЭМП В.Г. Акимкин подчеркнул, что созданная система эпидемиологического надзора и контроля, вертикально интегрированная и опирающаяся на внутрисистемную научную базу, является центральным элементом защиты здоровья населения страны от инфекционных угроз¹⁰.

Заключение

Таким образом, результаты практических начинаний и научных исследований медицинских обществ, появившихся несколько веков назад, внесли существенный вклад в развитие отечественной медицины, а их многогранная деятельность, заключающаяся в санитарно-просветительской работе среди населения, организации амбулаторных приемов для оказания бесплатной врачебной помощи, открытии учреждений для лечения малоимущего населения, активном участии в профилактике и борьбе с эпидемиями, способствовала становлению и развитию санитарно-эпидемиологической службы нашей страны. Ростовское отделение ВНПОЭМП, как и другие региональные отделения общества, продолжит работу, направленную не только на развитие отечественной медицинской науки и пропаганду достижений среди медицинской общественности и населения, но и на повышение профессионального уровня профильных специалистов, разработку и реализацию эффективных научных, практических, образовательных технологий.

8 https://съезд-вноэмп.пф/wp-content/uploads/2022/11/rezoljucija_xxii-sezd-jepidemiologovdocx.pdf

9 https://съезд-вноэмп.пф/wp-content/uploads/2022/11/rezoljucija_xxii-sezd-jepidemiologovdocx.pdf

10 https://съезд-вноэмп.пф/wp-content/uploads/2022/11/rezoljucija_xxii-sezd-jepidemiologovdocx.pdf

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляев Е.Н., Подунова Л.Г. Медицинские Общества в России: истоки. *Здоровье населения и среда обитания* - 3HuCO. 2007;12(177):8-11.
Belyaev E.N., Podunova L.G. Medicinskie Obshhestva v Rossii: istoki. *ZNiSO*. 2007;12(177):8-11. (In Russ).
eLIBRARY ID: 15208226 EDN: MUUVTR
2. Симонян Р.З. Медицинские общества в Российской империи: научная и общественная деятельность (вторая половина XIX—начало XX вв.). *Современная научная мысль*. 2021;5:48—54.
Simonyan R.Z. Medical societies in the Russian empire: scientific and social activities (the second half of the XIX—early XX centuries). *Modern scientific thought*. 2021;5:48—54. (In Russ).
<https://doi.org/10.24412/2308-264X-2021-5-48-54>
3. Коломийцев А.Ю., Некрылов С.А., Недоступ А.В. К истории медицинских обществ в России. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;1:118—122.
Kolomijcev A.Yu., Nekrylov S.A., Nedostup A.V. K istorii medicinskih obshhestv v Rossii. *The siberian medical journal*. 2007;1:118—122. (In Russ).
eLIBRARY ID: 16856080 EDN: OEWKHR
4. Гончарова С.Г. Общество русских врачей в Москве. *Проблемы социальной гигиены и история медицины*. 2009;4:52—54.
Goncharova S.G. The society of Russian physicians in Moscow (for 150 years from the day of foundation). *Problemy social'noj gigieny i istoriya mediciny*. 2009;4:52—54. (In Russ).
eLIBRARY ID: 12927767 EDN: JUPVGG
5. Сысин А.Н. Съезды по гигиене, эпидемиологии и бактериологии в СССР за 30 лет (Исторический обзор). *Гигиена и санитария*. 1948;1:28—34.
Sy'sin A.N. S'ezdy po gigiene, e'pidemiologii i bakteriiologii v SSSR za 30 let (Istoricheskij obzor). *Gigiena i sanitariya*. 1948;1:28—34. (In Russ).
6. Егорышева И.В., Поддубный М.В. Проблемы военной медицины на Пироговских съездах врачей в период Первой мировой войны 1914—1918 гг. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(6):1624—1628.
Egorysheva I.V., Poddubny M.V. The problems of military medicine at the Pirogov congresses of physicians during the First World War in 1914—1918. *Problemy social'noj gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2021;29(6):1624—1628. (In Russ).
<https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-6-1624-1628>
7. Поддубный М.В., Егорышева И.В., Шерстнева Е.В., Блохина Н.Н., Гончарова С.Г. *История здравоохранения дореволюционной России (конец XVI—начало XX в.)*. Под ред. Хабриева Р.У. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
Habrieva R.U., ed. Poddubnyj M.V., Egorysheva I.V., Sherstneva E.V., Blokhina N.N., Goncharova S.G. *Istoriya zdravookhraneniya dorevolucionnoy Rossii (konets XVI-nachalo XX v.)*. Pod red. — Moscow: GE'OTAR-Media, 2014. (In Russ.)
8. Кондратенко Т.А., Дорофеева И.К., Черниговец Л.Ф., Тютюнькова Н.Г., Максимова Е.А. и др. *Специфическая профилактика инфекционных болезней: учеб. пособие*. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ; 2019.
Kondratenko T.A., Dorofeeva I.K., Chernigovecz L.F., Tyutyunkova N.G., Maksimova E.A. et al. *Specificheskaya profilaktika infekcionny'x boleznej: ucheb. posobie*. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU; 2019. (In Russ.)
9. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Костинов М.П., Чепусова А.В. *Вакцины и вакцинация: учебное пособие*. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ; 2021.
Xarseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Kostinov M.P., Chepusova A.V. *Vakciny i vakcinaciya: uchebnoe posobie*. Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU; 2021. (In Russ.)
10. Ковалев Е.В., Карпушенко Г.В., Носков А.К., Твердохлебова Т.И., Щипелева И.А., и др. Основные этапы становления и развития санитарно-эпидемиологической службы в стране и вклад органов и организаций Роспотребнадзора в Ростовской области в общее дело (к 100-летию санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации). *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):199-216.
Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Noskov A.K., Tverdokhlebova T.I., Shchipeleva I.A., et al. The main stages of the formation and development of the sanitary and epidemiological service in the country and the contribution of Rospotrebnadzor bodies and organizations in the Rostov region to the common cause (to the 100th anniversary of the Sanitary and Epidemiological Service of the Russian Federation). *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):199-216. (In Russ).
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-199-216>
11. Носков А.К., Кругликов В.Д., Чемисова О.С., Гаевская Н.Е., Ковалев Е.В., и др. Организационно-функциональное перепрофилирование научной противочумной организации Роспотребнадзора в условиях пандемии коронавирусной инфекции. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(1):130-136.
Noskov A.K., Kruglikov V.D., Chemisova O.S., Gaevskaya N.E., Kovalev E.V., et al. Organizational and Functional Reassignment of a Scientific Plague Control Institution of the Rospotrebnadzor under Conditions of Coronavirus Infection Pandemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):130-136. (In Russ).
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-130-136>
12. Соболева Е.Г., Ковалев Е.В., Слис С.С., Пичурина Н.Л., Кононенко А.А., и др. Особенности распространения новой коронавирусной инфекции на территории муниципальных образований Ростовской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(4):410-419.
Soboleva E.G., Kovalev E.V., Slis S.S., Pichurina N.L., Kononenko A.A., et al. Features of the spread of a new coronavirus infection in the territory of municipalities of the Rostov region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(4):410-419.
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-195>
13. Логвин Ф.В., Баташев В.В., Тютюнькова Н.Г., Водяницкая С.Ю., Твердохлебова Т.И. и др. *Эпидемиология и меры профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19: учебное пособие*. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ; 2021.
Logvin F.V. Batashev V.V., Tyutyun'kova N.G., Vodyanitskaya S.Yu., Tverdokhlebova T.I. et al. *E'pidemiologiya i mery profilaktiki novoy koronavirusnoj infekcii COVID-19: uchebnoe posobie*. Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU; 2021. (In Russ.)
14. Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Сылка О.И., Лабушкина А.В. *Общая микробиология: учебно-методическое пособие*. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ; 2019.
Tyukavkina S.Yu., Xarseeva G.G., Sy'lka O.I., Labushkina A.V. *Obshhaya mikrobiologiya: uchebno-metodicheskoe posobie*. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU; 2019. (In Russ.)

15. Гасретова Т.Д., Алутина Э.Л., Харсеева Г.Г. *Антимикробные препараты. Лабораторный контроль антимикробной терапии: учебное пособие*. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ; 2021.

Gasretova T.D., Alutina E`L., Xarseeva G.G. *Antimikrobnny`e preparaty`. Laboratorny`j kontrol` antimikrobnnoj terapii: uchebnoe posobie*. Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU; 2021. (In Russ.)

Информация об авторах

Алексей Кимович Носков, к.м.н., директор, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Сергей Владимирович Шлык, д.м.н., профессор, ректор, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, shlyk_sw@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>.

Галина Георгиевна Харсеева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Федор Васильевич Логвин, к.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, Atlz3@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>.

Евгений Владимирович Ковалев, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, master@61.rosptrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Нина Владимировна Шитова, заведующая отделом эпидемиологии и экспертизы, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, osop@donses.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5184-126X>.

Татьяна Ивановна Твердохлебова, д.м.н., профессор, директор, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия, rostovniimp@rniimp.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>.

Елена Дмитриевна Теплякова, д.м.н., первый заместитель министра здравоохранения Ростовской области, доцент, профессор кафедры детских болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, elenatepl7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>.

Виктор Валентинович Баташев, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, batashev53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>.

Оксана Федоровна Кретенчук, к.б.н., старший научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, kretenchuk_of@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5299-0243>.

Ирина Константиновна Дорофеева, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, dorofeeva.iren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3695-3834>.

16. Болатчиев К.Х., Твердохлебова Т.И. *Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями и иммунопрофилактикой населения*. Черкесск: БИЦ СКТА; 2020.

Bolatchiev K.X., Tverдохlebova T.I. *E`pidemiologicheskij nadzor za infekcionny`mi i parazitarny`mi boleznyami i immunoprofilaktikoj naseleniya*. Cherkessk: BICz SKGA; 2020. (In Russ.)

Information about the authors

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Director of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, shlyk_sw@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>.

Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Fedor V. Logvin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Atlz3@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>.

Evgeny V. Kovalev, Head of Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, master@61.rosptrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Nina V. Shitova, Head of the Department of Epidemiology and Expertise of Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia, osop@donses.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5184-126X>.

Tatiana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia, rostovniimp@rniimp.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>.

Elena D. Teplyakova, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Minister of Health of the Rostov Region, Associate Professor, Professor of the Department of Children's Diseases № 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, elenatepl7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>.

Viktor V. Batashev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, batashev53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>.

Oksana F. Kretenchuk, Cand. Sci. (Bio.), senior researcher, department of scientific and educational support, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, kretenchuk_of@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5299-0243>.

Irina K. Dorofeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dorofeeva.iren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3695-3834>.

Olga N. Tueva, Chief Freelance Specialist in Clinical Epidemiology of the Ministry of Health of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, epidemiolog2009@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3067-0041>.

Marina Ya. Zanina, Deputy Head of Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don,

Ольга Николаевна Туева, главный внештатный специалист по клинической эпидемиологии Министерства здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, epidemiolog2009@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3067-0041>.

Марина Яковлевна Занина, заместитель начальника отдела организации деятельности Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: zanina@rpndon.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1153-4743>

Russia, e-mail: zanina@rpndon.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1153-4743>

Вклад авторов

А.К. Носков, С.В. Шлык, Е.В. Ковалев, Н.В. Шитова, Е.Д. Теплякова — концепция, редактирование текста;

Г.Г. Харсеева, Ф.В. Логвин, В.В. Баташев, И.К. Дорофеева — написание раздела текста;

Т.И. Твердохлебова, О.Н. Туева, М.Я. Занина — редактирование текста;

О.Ф. Кретенчук — написание и редактирование текста;

Все соавторы участвовали в окончательном утверждении версии статьи.

Authors' contribution

A.K. Noskov, S.V. Shlyk, E.D. Teplyakova — concept, text editing;

G.G. Kharseeva, F.V. Logvin, V.V. Batashev, O.F. Kretenchuk, I.K. Dorofeeva — writing a section of text;

E.V. Kovalev, N.V. Shitova — concept, text editing;

T.I. Tverdokhlebova, O.N. Tueva, M.Ya. Zanina — text editing;

All authors participated in the final approval of the article version.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 05.05.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 12.07.2023

Оригинальная статья

УДК: 616-007.271-018.2-053.6-055.2:543.645.6

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100>

Корреляции цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков

Н.А. Резниченко¹, Е.В. Золото², Э.А. Майлян², Д.А. Лесниченко², И.Г. Немсадзе², А.С. Прилуцкий²,
А.Э. Багрий², О.А. Трунова², Е.В. Прохоров²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

²Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Автор, ответственный за переписку: Денис Александрович Лесниченко, lesnichenko.da@yandex.com

Аннотация. Цель: изучить корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла. **Материалы и методы:** обследовано 176 девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (НМЦ) и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в возрасте от 11 до 17 лет и 69 здоровых девочек аналогичного возраста. В образцах сыворотки исследовались уровни цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , OPG, RANKL. **Результаты:** у девочек-подростков с НДСТ с НМЦ установлено значимое повышение содержания в сыворотке крови IL-6 и RANKL ($p < 0,01$), а также тенденция ($p < 0,1$) к увеличению продукции OPG. При НДСТ с НМЦ корреляционные связи между исследуемыми цитокинами встречаются значительно чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,01$). Наиболее выраженными у девочек подростков с НДСТ являются положительные корреляции (умеренной силы) между концентрациями трёх цитокинов IL-6, RANKL и OPG. **Выводы:** полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани и свидетельствуют о развитии слабовыраженного системного воспалительного процесса при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков. Результаты исследования могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: девочки-подростки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, цитокины, корреляции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Резниченко Н.А., Золото Е.В., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Немсадзе И.Г., Прилуцкий А.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В. Корреляции цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):92-100. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100

Correlations of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls

N.A. Reznichenko¹, E.V. Zoloto², E.A. Maylyan², D.A. Lesnichenko², I.G. Nemsadze², A.S. Prilutskii²,
A.E. Bagriy², O.A. Trunova², E.V. Prokhorov²

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

Corresponding author: Denis A. Lesnichenko, lesnichenko.da@yandex.com.

Abstract. Objective: to study the correlations of serum levels of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls with menstrual cycle disorders. **Materials and methods:** 176 adolescent girls aged 11 to 17 years with menstrual cycle disorders (MCD) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and 69 healthy girls of the same age were examined. Levels of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , OPG, RANKL were studied in serum samples. **Results:** a significant increase in serum IL-6 and RANKL ($p < 0,01$), as well as a tendency ($p < 0,1$) to increase OPG production was found in adolescent girls with UCTD with MCD. In UCTD with NMC, correlations between the studied cytokines are much more common than in the control group ($p = 0,01$). The most pronounced

in adolescent girls with UCTD are positive correlations (moderate strength) between the concentrations of three cytokines IL-6, RANKL and OPG. **Conclusions:** The data obtained reflect the mechanisms of cytokine dysregulation of metabolism and remodeling of connective tissue and indicate the development of a weakly expressed systemic inflammatory process in UCTD with MCD in adolescent girls. The results of the study can be used to develop effective individualized schemes of therapeutic and preventive measures.

Keywords: adolescent girls, undifferentiated connective tissue dysplasia, cytokines, correlations.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Reznichenko N.A., Zoloto E.V., Maylyan E.A., Lesnichenko D.A., Nemsadze I.G., Prilutskii A.S., Bagriy A.E., Trunova O.A., Prokhorov E.V. Correlations of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):92-100. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100.

Введение

Многообразие клинических проявлений и полисистемность поражения при дисплазии соединительной ткани (ДСТ), высокая её распространённость среди лиц молодого возраста позволяет рассматривать данное заболевание в качестве актуальной медико-социальной проблемы. Благодаря исследованиям последних лет были уточнены многие патогенетические и фенотипические аспекты дисплазии соединительной ткани, разработаны подходы к диагностике, лечению и профилактике отдельных форм диспластических синдромов [1, 2]. В настоящее время принято разделение ДСТ на 2 группы: дифференцированные и недифференцированные. К недифференцированным формам ДСТ (НДСТ) относится генетически гетерогенная группа нозологических форм, связанных с развитием многочисленных хронических заболеваний, набор клинических признаков которых не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний [3].

Следует отметить высокую актуальность дисплазии соединительной ткани в подростковом возрасте. В настоящее время к группе риска по нарушению функции репродуктивной системы относят девочек-подростков с наличием НДСТ [4–6]. Гормональные нарушения, сопровождающие течение НДСТ, способствуют формированию у данных лиц нарушений менструального цикла (НМЦ), к которым относятся раннее менархе, маточные кровотечения, гипоменструальный синдром [7].

Необходимо указать, что особенности регуляторного звена иммунной системы при дисплазиях соединительной ткани остаются мало изученными и не теряют своей актуальности. При этом одним из множества эффектов, оказываемых цитокинами на те или иные ткани и органы-мишени, является также регуляция синтеза структурных макромолекул соединительной ткани. В частности, это опосредуется путем воздействия на клетки-источники соединительнотканых волокон. Так, фактор некроза опухолей- α (TNF- α) обладает антифибротической активностью, запуская понижающую регуляцию рецептора трансформирующего фактора роста- β II типа в фибробластах кожи человека, что приводит к десенсибилизации фибробластов кожи человека к данному фактору [8]. Кроме того, показано, что фибробласты кожи и лёгких в присутствии TNF- α демонстрируют антифибротический ответ, что заключается в снижении синтеза коллагена I типа [9]. Интерлейкин (IL) -1 α индуцирует провоспалительные реакции фибробластов и подавляет выработку экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, фибронектин,

периостин), а также способность клеток восстанавливать фибриллярный коллаген I [10]. IL-6 приводит к снижению клеточной пролиферации и увеличению апоптоза и дифференцировки первичных склеральных фибробластов человека, играя роль в ремоделировании склеры в миопических глазах [11]. Следует отметить, что миопия является одним из фенотипов НДСТ [12]. С другой стороны, есть данные, что IL-6 наряду с трансформирующим фактором роста- β может повышать уровни экспрессии коллагена первого типа и фибронектина миофибробластами, играя таким образом профибротическую роль [13]. В свою очередь несколько исследований показало, что IL-4 является основным профибротическим цитокином, который стимулирует синтез коллагена фибробластами. В ответ на *in vitro* стимуляцию интерлейкином-4 фибробластов кожи человека наблюдается повышение уровней коллагена I и III типов и фибронектина [14]. Значительно более высокие уровни IL-4 обнаружены в образцах биопсии кожи, культурах дермальных фибробластов и сыворотках пациентов с системным склерозом [15]. При заживлении кожных ран IL-4 способствует хемотаксису и пролиферации фибробластов, дифференцировке миофибробластов и продукции коллагена и макромолекул экстрацеллюлярного матрикса [16]. IL-10, не оказывая прямого влияния на фибробласты, индуцирует макрофаги M2 к секреции факторов, усиливающих пролиферацию фибробластов [17]. IL-17A также выступает в качестве профибротического цитокина и играет ключевую роль в фиброзном процессе различных органов, таких как лёгкие, почки, сердце и кожа [13]. Наконец, цитокиновая система RANK/RANKL/OPG (активатор рецептора ядерного фактора κ B / лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B / остеопротегерин) регулирует ремоделирование кости, как специализированной формы соединительной ткани, воздействуя на функции остеокластов [18].

Существуют работы, посвящённые цитокиновому статусу при ДСТ у лиц различного пола и возраста, подтверждающие одну из ключевых ролей цитокиновой регуляции в нормальном коллагеновом обмене и минерализации костного вещества [19, 20]. Тем не менее, сведений о взаимосвязи синтеза различных цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков в доступной литературе нами обнаружено не было.

Цель исследования — изучить корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ у девочек-подростков с НМЦ.

Таблица / Table

Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между значениями цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушениями менструального цикла (n=176)

Indicators of Spearman's rank correlation coefficients between the values of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders (n=176)

Показатель	IL-6	TNF-α	OPG
IL-1β	rs=0,175; p=0,0201		rs=0,160; p=0,0338
IL-6		rs=0,155; p=0,0404	
IL-10	rs=-0,159; p=0,0348		
IL-17A	rs=0,179; p=0,0172	rs=0,255; p=0,0006	
RANKL		rs=0,293; p=0,0001	
OPG		rs=0,184; p=0,0161	

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p < 0,05$) показатели коэффициентов корреляции.

Note: the table shows only statistically significant ($p < 0,05$) values of correlation coefficients.

Материалы и методы

Работа выполнена в Донецком Национальном медицинском университете. Обследовано 176 девочек-подростков с НМЦ в сочетании с НДСТ в возрасте от 11 до 17 лет (среднее значение — $14,0 \pm 0,15$ лет), которые составили группу сравнения. В контрольную группу вошли 69 девочек-подростков аналогичного возраста без НДСТ и НМЦ (среднее значение — $14,0 \pm 0,25$ лет).

При постановке диагноза НДСТ руководствовались критериями Т. Милковска-Димитровой. Диагноз выставлялся при наличии двух больших критериев (гипермобильность суставов, артралгии более 3 месяцев невоспалительного и нетравматического характера) или одного большого и двух малых. К малым критериям относятся марфаноидный фенотип, повторяющиеся вывихи в одном суставе или вывих/подвывих более чем 1 сустава, характерные изменения кожи (симптом «папиросной бумаги», «растяжимая кожа», «тонкая кожа»). У обследуемых отмечались нарушения менструального цикла, которые заключались в раннем наступлении менархе, гипоменструальном синдроме, симптомах дисменореи, а также маточных кровотечениях пубертатного периода.

Из исследования исключали лиц с наличием эндокринных и метаболических расстройств (тиреозит, сахарный диабет и др.), хронических заболеваний печени и почек, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, аутоиммунной патологии (системные заболевания соединительной ткани, ревматизм и др.), хронических воспалительных заболеваний, а также лиц, принимающих противовоспалительные и иммуносупрессивные средства (глюкокортикостероидные препараты и др.), или характеризующихся опережением или отставанием полового развития.

Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови, забор которой производили в утренние часы вакуумными системами для внутривенного забора крови. В образцах сыворотки при помощи иммуноферментных тест-систем

исследовали уровни IL-1β, -4, -6, -10, TNF-α (Вектор-Бест, РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово), интерлейкина 17A (eBiosciences, San Diego, CA, USA), остеопротегерина – OPG, лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL (Biomedica Medizinprodukte, GmbH & Co KG, A-1210 Wien).

С помощью пакетов прикладных программ «MedStat» и MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) проводили статистический анализ данных. На начальном этапе математической обработки количественных признаков с помощью критерия χ^2 проводилась оценка вариационных рядов на нормальность распределения данных. Принимая во внимание то, что для большинства исследуемых показателей распределение было отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me), интерквартильный размах (Q1-Q3). Парные сравнения центров независимых выборок проводили с использованием U-теста Манна-Уитни. Сравнение частот признака в двух группах осуществляли при помощи углового преобразования Фишера с учётом поправки Йейтса. Силу связи показателей определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Оценку тесноты связи проводили с использованием шкалы Чеддока, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаком слабой силы связи, значения более 0,3, но менее 0,5 — признаком умеренной силы связи, значения более 0,5, но менее 0,7 — признаком заметной силы связи, значения более 0,7, но менее 0,9 — признаком высокой силы связи, а значения 0,9 и более — признаком весьма высокой силы связи [21].

Статистически значимыми отличия принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что сывороточное содержание большинства цитокинов в группе сравнения не отличалось ($p > 0,05$) от аналогичных показателей здоровых лиц и

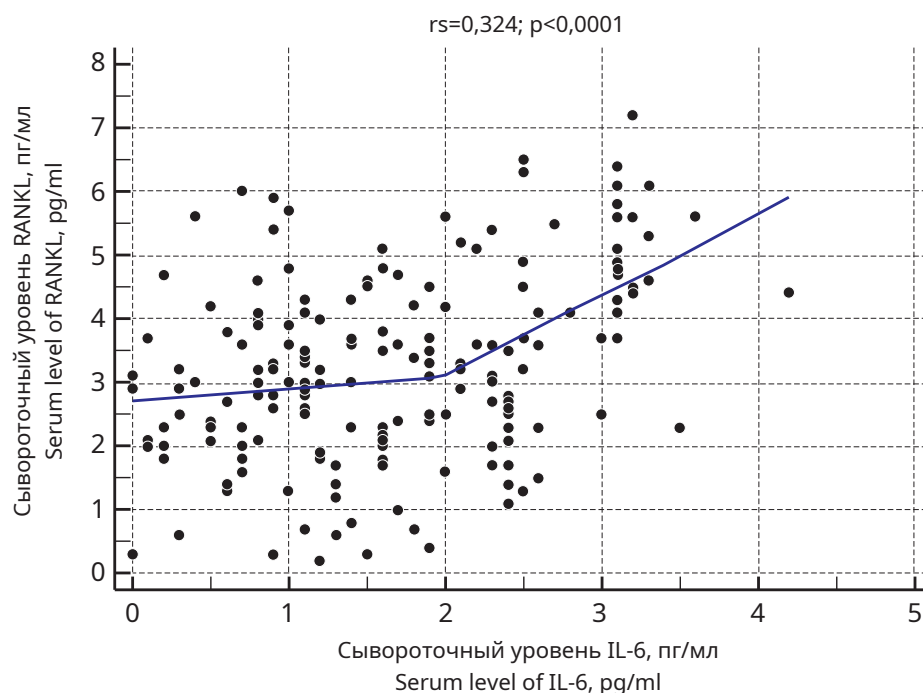


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией IL-6 и RANKL в сыворотке крови у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушениями менструального цикла.

Figure 1. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between IL-6 and RANKL serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.

для IL-1 β составило 2,15 (1,40–2,85) пг/мл, для IL-4 — 1,95 (1,30–2,65) пг/мл, для IL-10 — 3,10 (2,10–4,25) пг/мл, для IL-17A — 1,90 (1,10–2,80) пг/мл, для TNF- α — 0,00 (0,00–0,30) пг/мл. В то же время лица с НДСТ и НМЦ характеризовались значимым повышением уровней IL-6 (1,60 (0,90–2,40) пг/мл против 1,05 (0,40–1,55) пг/мл в контрольной группе; $p=0,002$) и RANKL (3,20 (2,25–4,25) пг/мл против 2,50 (1,55–3,20) пг/мл в контрольной группе; $p=0,003$). Также в группе сравнения нами была зарегистрирована тенденция ($p=0,064$) к повышению содержания остеопротегерина до значений 81,10 (62,75–100,30) пг/мл против 78,15 (53,35–78,85) пг/мл у здоровых лиц.

Изучение корреляционных связей между уровнями цитокинов позволило установить наличие значимых положительных ассоциаций как в группе здоровых лиц, так и в группе девочек-подростков с НДСТ и НМЦ. В частности, в контрольной группе были зарегистрированы две прямые корреляционные связи слабой силы из 29 возможных. Содержание TNF- α коррелировало с концентрацией OPG ($rs=0,247$, $p=0,041$), а уровень IL-6 — с концентрацией IL-17A ($rs=0,263$, $p=0,029$). В свою очередь в группе сравнения мы зарегистрировали 11 значимых корреляционных связей слабой и умеренной силы между содержанием различных цитокинов, что было значимо чаще ($p=0,010$), чем в контрольной группе. Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена слабой силы между содержанием цитокинов в группе девочек-подростков с НДСТ представлены в таблице.

Наиболее выраженными (умеренной силы) были корреляции содержания IL-6 с концентрацией RANKL и OPG, а также содержания RANKL и OPG между собой. Так, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена при оценке силы связи уровней IL-6 и RANKL (рис. 1) составило 0,324 ($p<0,0001$).

Аналогичным образом нами была зарегистрирована умеренной силы положительная связь содержания IL-6 с концентрацией OPG (рис. 2). Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,341 ($p<0,0001$).

В свою очередь концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG (рис. 3). Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,320 ($p<0,0001$).

Обсуждение

Выполненные исследования позволили установить взаимосвязи синтеза цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ у девочек-подростков с НМЦ, которые чаще встречались в данной группе обследованных в сравнении со здоровыми лицами аналогичного пола и возраста ($p=0,01$). У данных лиц на фоне значимого повышения содержания в сыворотке IL-6 и RANKL ($p<0,01$), а также тенденции ($p<0,1$) к повышению уровня OPG в 11 случаях были зарегистрированы корреляционные связи между уровнями ряда исследуемых цитокинов ($p<0,05$ – $p<0,0001$). При этом наиболее выраженные

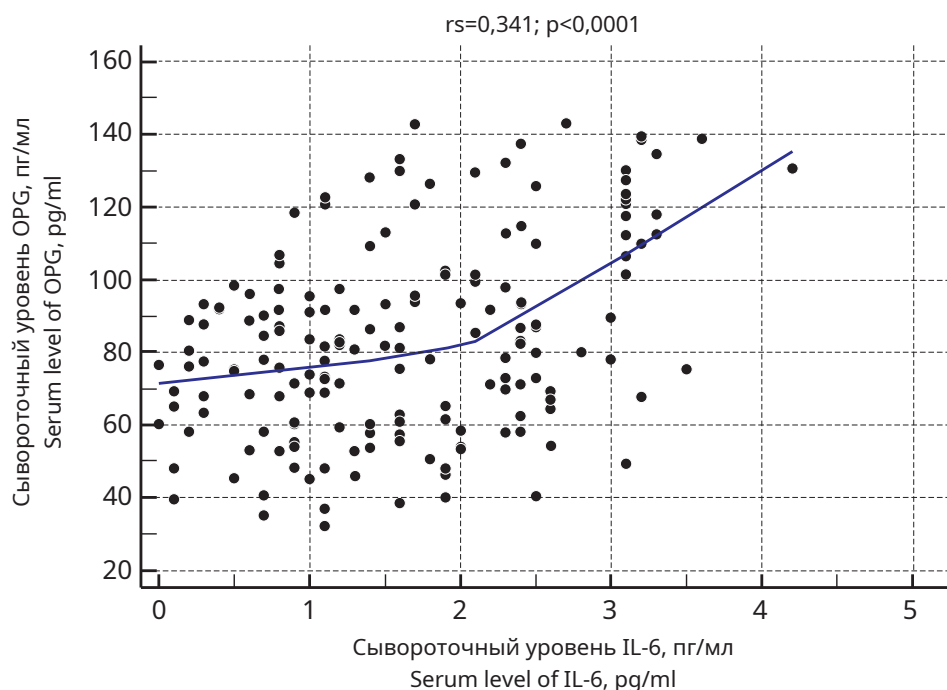


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией IL-6 и OPG в сыворотке крови у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и НДСТ.

Figure 2. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between IL-6 and OPG serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.

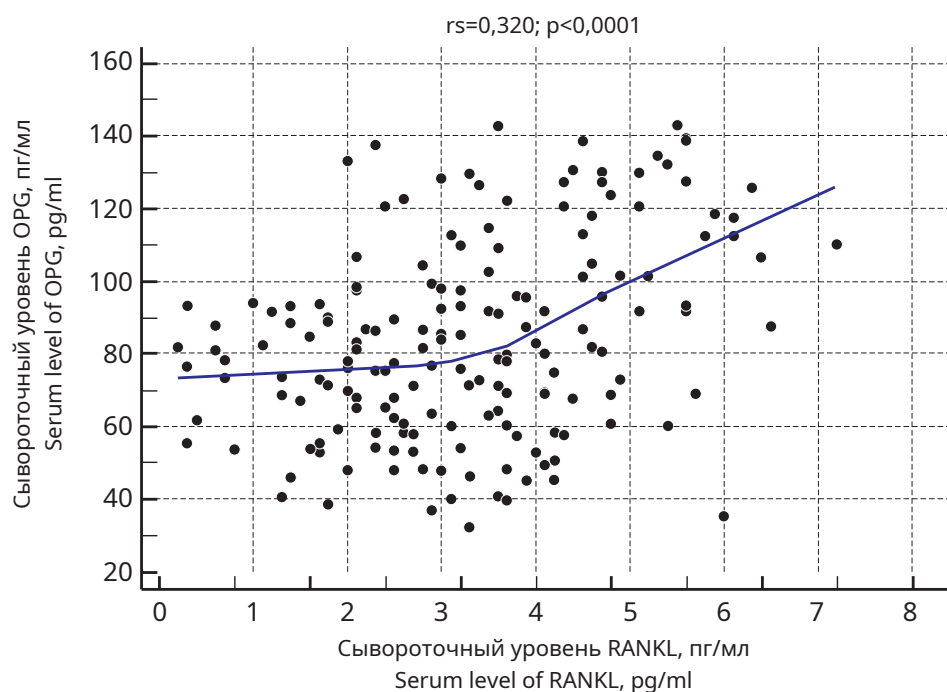


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией RANKL и OPG в сыворотке крови у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и НДСТ.

Figure 3. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between RANKL and OPG serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.

корреляционные связи (умеренной силы) были зарегистрированы между сывороточным содержанием трёх цитокинов — IL-6, RANKL и OPG. Так, значения сывороточной концентрации IL-6 имели прямые корреляционные связи со значениями сывороточных концентраций RANKL и OPG ($p < 0,0001$). Известно, что RANKL является ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов, а OPG известен как остеокластингибирующий фактор, связывающий RANKL [18, 22]. Необходимо отметить, что нами была установлена значимая прямая связь и между уровнями RANKL и OPG ($p < 0,0001$).

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о значении иммунной системы, в том числе регуляторов функции фибробластов и остеокластов, в развитии НДСТ. Как известно, кость является специализированной формой соединительной ткани, которая минерализована и в состав которой входит около 28% коллагена I типа и 5% белков неколлагенового матрикса [23]. В свою очередь в основе развития дисплазии соединительной ткани лежат качественные и количественные изменения продукции и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, дефекты структуры волокон соединительной ткани [24].

Следует отметить, что наличие НДСТ у девочек-подростков с нарушениями месячного цикла сопровождается риском развития остеопенического синдрома [25]. Также в единичных работах указывается на наличие у лиц детского возраста с НДСТ дисбаланса в цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, который сопровождается активацией остеокластогенеза и повышением резорбции костной ткани [26].

Можно предположить, что в ответ на повышение продукции RANKL развивается компенсаторное увеличение продукции OPG, направленное в конечном итоге на нивелирование резорбтивного эффекта указанного лиганда и предотвращение чрезмерной активации остеокластов. Повышенные значения содержания IL-6 могут

свидетельствовать о развитии компенсаторной реакции, которая направлена на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, что в определенной мере способствует предупреждению развития выраженных диспластических изменений костной ткани [27].

Вместе с тем параллельное с RANKL и OPG увеличение уровня IL-6 может также свидетельствовать о развитии слабовыраженного воспаления, которое обусловлено рядом механизмов. Во-первых, НДСТ сопровождается нарушением перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса, который провоцирует воспалительную реакцию [28]. Во-вторых, при НДСТ повышается риск возникновения воспалительных процессов в различных системах организма как результат нарушения структуры соединительнотканного каркаса [29, 30]. В совокупности указанные механизмы обуславливают увеличение синтеза различных как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Закключение

Установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков повышены сывороточные концентрации IL-6 ($p = 0,002$) и RANKL ($p = 0,003$). Эти изменения сопровождаются увеличением количества корреляционных связей между изученными цитокинами с 2 до 11 из 29 возможных ($p = 0,010$). При этом наиболее выраженные корреляционные связи (умеренной силы) регистрируются между сывороточными уровнями IL-6, RANKL и OPG. Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани и свидетельствуют о развитии слабовыраженного системного воспалительного процесса при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков. Результаты исследования могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):45-50.
2. Yagoda A.V., Gladkikh N.N., Gladkikh L.N. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):45-50. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>
3. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца. Ставрополь: СтГМУ; 2014.
4. Yakovlev V.M., Martynov A.I., Yagoda A.V. Kliniko-visualnaya diagnostika klappannyh sindromov i podklappannyh anomaliiy rasvitiya nasledstvennoy soyedinitelnotkannoy displasii serdca. Stavropol: StGMU; 2014. (In Russ.)
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
6. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazija soeditelnoy tkani. Rukovodstvo dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2009. (in Russ.)
7. Дума С.Н., Щербак Л.В. Болевые синдромы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и подходы к их коррекции. *Лечебное дело*. 2019;3(3):23-33.
8. Duma S.N., Shcherbakova L.V. Pain Syndromes in Patients with Undifferentiated Connective Tissue Disease and Approaches to their Correction. *Medical Care*. 2019;3:23-33. (in Russ.)
<https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12137>
9. Луценко Ю.А., Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Ледяев М.Я., Макухина Л.П. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):58-61.
10. Lutsenko Yu.A., Cherkasov N.S., Davydova O.V., Ledyayev M.Ya., Makukhina L.P. Clinical and Instrumental Assessment of Forms and Syndromes Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):58-61. (in Russ.)

- https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-3(71)-58-61
6. Pope MK, Ratajska A, Johnsen H, Rypdal KB, Sejersted Y, Paus B. Diagnostics of Hereditary Connective Tissue Disorders by Genetic Next-Generation Sequencing. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(11):783-790. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0064>
7. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Avcin T, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(Suppl 1):e000786. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000786>
8. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Jinnin M, Tamaki K. Antagonistic effects of TNF-alpha on TGF-beta signaling through down-regulation of TGF-beta receptor type II in human dermal fibroblasts. *J Immunol*. 2003;171(7):3855-62. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.7.3855>
9. Gonzalez Rodriguez A, Schroeder ME, Grim JC, Walker CJ, Speckl KF, et al. Tumor necrosis factor-α promotes and exacerbates calcification in heart valve myofibroblast populations. *FASEB J*. 2021;35(3):e21382. <https://doi.org/10.1096/fj.202002013RR>
10. Osei ET, B Mostaçõ-Guidolin L, Hsieh A, Warner SM, Al-Fouadi M, et al. Epithelial-interleukin-1 inhibits collagen formation by airway fibroblasts: Implications for asthma. *Sci Rep*. 2020;10(1):8721. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65567-z>
11. Liu L, Zhou W, Fan Y, Zhang L, Liu S, et al. Effect of Interleukin 6 on Scleral Fibroblast Proliferation, Differentiation, and Apoptosis Involved in Myopic Scleral Remodeling. *Ophthalmic Res*. 2022;65(5):529-539. <https://doi.org/10.1159/000524502>
12. Yuan J, Wu S, Wang Y, Pan S, Wang P, Cheng L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes. *Sci Rep*. 2019;9(1):3517. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39652-x>
13. Wei L, Abraham D, Ong V. The Yin and Yang of IL-17 in Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:885609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885609>
14. Gillery P, Fertin C, Nicolas JF, Chastang F, Kalis B, et al. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. *FEBS Lett*. 1992;302(3):231-4. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80448-p](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80448-p)
15. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1997;24(2):328-32. PMID: 9034992.
16. Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):1049-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.09.014>
17. Jung M, Ma Y, Iyer RP, DeLeon-Pennell KY, Yabluchanskiy A, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(3):33. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0622-5>
18. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>
19. Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2004;4(3):268-75. PMID: 15615494.
20. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:30-33. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0064>
21. Жукова А.А., Минец М.Л. Биометрия: пособие. В 3 ч. Ч. 3. Корреляция и регрессия. Минск: БГУ; 2021
22. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):36-42. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724105>
23. Vammi S, Bukyya JL, Ck AA, Tejasvi MLA, Pokala A, et al. Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws-A Review. *Glob Med Genet*. 2021;8(2):41-50. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724105>
24. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(4):164-172. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>
25. Чайка А.В., Золото Е.В. Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, нарушением менструального цикла и дерматопатиями. *Торсыевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии*. 2018;4(22):27-31. <https://doi.org/10.5281/zenodo.163528>
26. Chaika A.V., Zoloto E.V. Features of Bone Mineral Density in Adolescent Girls with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and Menstrual Disorders. *Torsuyevskie Chteniya: Scientific and Practical Journal on Dermatology, Venereology and Cosmetology*. 2018;4(22):27-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265>
27. Pavlov S.B., Pavlova G.B. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connected tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265>
28. Choy E., Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat*. 2017;2:S1-5. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265>
29. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):40-44. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>
30. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):40-44. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>
31. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества те-

рапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209.

Nechaeva G.I., Martynov A.I. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1-2):137-209 (in Russ.).
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>

Информация об авторах

Наталья Анатольевна Резниченко, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; professorreznichenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Елена Викторовна Золото, д.м.н., доцент, директор НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; elginas.i@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7809-4362>

Эдуард Апетнакович Майлян, д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; maylyan.ea@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Денис Александрович Лесниченко, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; lesnichenko.da@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Илона Гурамовна Немсадзе, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; inemsadze@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Александр Сергеевич Прилуцкий, д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; aspr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>

Андрей Эдуардович Багрий, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; bagriyae@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Ольга Арнольдовна Трунова, д.м.н., профессор, профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; olgatrunov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>

Евгений Викторович Прохоров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии №1, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; evg-pro-17@yandex.ua; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>

30. Москоуленко Н.В., Безнощенко Г.Б., Андриухин М.И. Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2017;7(136):46-50.

Moskovenko N.V., Beznoshchenko G.B., Andryukhin M.I. The hormonal status of female patients of reproductive age with chronic cystitis and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Doctor.Ru*. 2017;7(136):46-50 (in Russ.).
eLIBRARY ID: 29824953

Information about the authors

Natalia A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology No 1, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; professorreznichenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Elena V. Zoloto, Dr. Sci. (Med.), associate Professor, director of the Research Institute of Reproductive health of children, adolescents and youth, assoc. prof of the Department of obstetrics, gynecology, perinatology, pediatric and adolescent gynecology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; elginas.i@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7809-4362>

Edward A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; maylyan.ea@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Denis A. Lesnichenko, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, assoc. prof of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; lesnichenko.da@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Ilona G. Nemsadze, Cand. Sci. (Med.), assoc. prof. of the Department of obstetrics and gynecology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; inemsadze@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Aleksandr S. Prilutskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; aspr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of internal medicine No 2, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; bagriyae@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Olga A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of higher education organization, health management and epidemiology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; olgatrunov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>

Evgeniy V. Prochorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of pediatrics No 1, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; evg-pro-17@yandex.ua; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>

Вклад авторов

Н.А. Резниченко — разработка концепции и дизайна исследования;

Е.В. Золото, И.Г. Немсадзе — ведение пациентов, получение и интерпретация данных;

Э.А. Майлян — координация выполнения исследования, написание текста статьи;

Д.А. Лесниченко — проведение лабораторных исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных;

А.С. Прилуцкий — проведение лабораторных исследований, проверка критически важного интеллектуального содержания;

Э.А. Багрий — обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Трунова — развитие методологии, статистическая обработка данных;

Е.В. Прохоров — ведение пациентов, доработка текста, итоговые выводы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution

N.A. Reznichenko — development of the concept and design of the study;

E.V. Zoloto, I.F. Nemsadze — patient management, data acquisition and interpretation;

E.A. Maylyan — coordination of research, writing the text of the article;

D.A. Lesnichenko — conducting laboratory studies, obtaining and interpreting data, compiling a database;

A.S. Prilutskii — conducting laboratory studies, verification of critical intellectual content;

A.E. Bagriy — review of publications on the topic of the article;

O.A. Trunova — development of methodology, statistical data processing;

E.V. Prochorov — patient management, revision of the text, final conclusions.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interests.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.05.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 29.06.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 12.07.2023

Оригинальная статья

УДК: 612.017.1:616-092.9:547.995.15

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-101-104>

Влияние мезотерапевтических препаратов, содержащих пептиды на врожденный и адаптивный иммунитет

Л.П. Сизякина, А.И. Сергеева

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

Контактное лицо: Александра Игоревна Сергеева, Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить динамику работы модели иммунной системы при использовании мезотерапии пептидными комплексами. **Материалы и методы:** группу наблюдения составили 26 женщин (от 35 до 55 лет), впервые получившие курс процедур мезотерапии препаратами, содержащими пептиды. Инъекции проводились курсом 5 процедур с интервалом 14 дней. Критериями исключения являлись отсутствие подобных манипуляций в прошлом, приём заместительной гормональной терапии, комбинированных оральных контрацептивов, беременность, лактация, острые инфекции, соматические патологии. До начала курса процедур, после, спустя 3 и 6 месяцев были исследованы параметры врожденного и адаптивного иммунитета. Изменения качества кожи оценивались с помощью электронного дерматоскопа Aramo Smart Lite 300. **Результаты:** клинически отмечено улучшение качества кожи, что выражено в снижении глубины кожных заломов и морщин, а также в повышении параметров увлажнённости кожи. Полученные клинические улучшения сохраняются в течение трёх месяцев после окончания курса процедур и отмечена тенденция к снижению полученных эффектов через полгода. В работе иммунной системы наблюдается перераспределение в периферическом кровотоке популяционного состава лимфоидного ростка иммунопоэза сразу после курса мезотерапии. Кроме того, документируется увеличение доли периферических Т-регуляторных лимфоцитов, отвечающих за интраиммунную супрессию. Отмечена активация спонтанной кислородопродуцирующей активности. Через 3 месяца после курса процедур существенных изменений в иммунологических параметрах не выявлено. Спустя 6 месяцев после курса процедур в иммунологических показателях фиксируется снижение доли Т-лимфоцитов при увеличении экспрессии маркеров ранней Т-клеточной активации. В гуморальном звене документируется увеличение циркулирующих В-лимфоцитов. В параметрах врожденного иммунитета отмечается спонтанная кислородопродуцирующая активность нейтрофилов. **Заключение:** в результате исследования документируется положительный стойкий клинический эффект одновременно с мобилизацией факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Отмечается восстановление через 6 месяцев характеристик иммунного ответа после курса мезотерапии пептидными комплексами.

Ключевые слова: пептидные комплексы, мезотерапия, врожденный и адаптивный иммунитет

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Сергеева А.И. Влияние мезотерапевтических препаратов, содержащих пептиды на врожденный и адаптивный иммунитет. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):101-104. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-101-104

Influence of preparations with peptides on innate and adaptive immunity

L.P. Sizyakina, A.I. Sergeeva

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

Corresponding author: Alexandra I. Sergeeva, Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru

Abstract. Objective: to assess the dynamics of the immune system functioning when using mesotherapy with peptide complexes. **Materials and methods:** the observation group consisted of 26 women (from 35 to 55 years old) who received a course of mesotherapy with preparations containing peptides for the first time. Injections were carried out in a course of 5 procedures with an interval of 14 days. The exclusion criteria were the absence of same manipulations in the past, hormone replacement therapy, combined oral contraceptives, pregnancy, lactation, acute infections, somatic pathologies. The parameters of innate and adaptive immunity were studied before the course of procedures, right after it, 3 and 6 months after the course. Skin quality changes were assessed using the Aramo Smart Lite 300 dermatoscope. **Results:** improved skin quality, decreased skin creases, increased skin moisture. The obtained clinical improvements last for three months after the end of the course and there is a tendency for the effects to decrease after six months. In the functioning of the immune system, there is a redistribution of lymphocytes population in the peripheral bloodstream immediately after the course of mesotherapy. In addition, an increase in peripheral T-regulatory lymphocytes responsible for intraimmune suppression was documented. The activation of spontaneous oxygen-producing activity was noted. 3 months after the procedure, no significant changes in immunological parameters were found. 6 months after the course of procedures, a decrease in the level of T-lymphocytes with an increase in the expression of markers of early T-cell activation was recorded. In the humoral link, an increase in circulating B-lymphocytes was documented. In

the parameters of innate immunity, there is a decrease in the spontaneous oxygen-producing activity of neutrophils. **Conclusion:** as a result of the study, a positive persistent clinical effect is documented, simultaneously with the mobilization of factors of innate and adaptive immunity. It is important to note the fact that the immune response restores completely within 6 months after a course of mesotherapy with peptide complexes, with still noticeable clinical results.

Keywords: peptide complexes, mesotherapy, innate and adaptive immunity.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Sizyakina L.P., Sergeeva A.I. Influence of preparations with peptides on innate and adaptive immunity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):101-104. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-101-104

Введение

Актуальность данного исследования связана со стремительным развитием косметологических процедур в эстетической медицине [1,2]. Инъекционные методики активно используются и занимают лидирующие позиции в инъекционной косметологии [3,4,5]. В частности, популярна мезотерапия для коррекции возрастных изменений кожи лица и тела, связанных со старением [6,7]. Старение кожи обусловлено изменениями как структурными, так и функциональными, и возможность коррекции качества кожи с помощью мезотерапии пептидами заслуживает пристального внимания [8,9]. В связи с наличием стойкого клинического эффекта при использовании пептидных мезотерапевтических коктейлей логично предположить воздействие пептидных комплексов на функциональный потенциал иммунокомпетентных клеток и на гомеостаз организма в целом [10]. Однако в литературе отсутствуют данные, характеризующие показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа, формирующихся при инъектировании пептидных комплексов в эстетических целях.

Цель исследования — изучить изменения в работе иммунной системы до и после спустя 3 и 6 месяцев проведения курса мезотерапии комплексом пептидов.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 26 женщин (от 35 до 55 лет), впервые получившие курс процедур мезотерапии препаратами, содержащими пептиды. Критериями исключения являлись отсутствие подобных манипуляций в прошлом, приём заместительной гормональной терапии, комбинированных оральных контрацептивов, беременность, лактация, острые инфекции, соматические патологии.

Курс мезотерапии был проведен с интервалом 14 дней и составлял 5 процедур. Использовали комплекс Hydro Line Extra NucleoSpire Revitalizing complex B, состав которого представлен витаминами (B1, B2, B3, B4, B5, B6, B8, B9, H), L-аминокислотами (аланин, аргинин, аспарагин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, цистеин, цистин, лейцин, лизин, фенилаланин, метионин, пролин, валин, триптофан, серин, треонин), глутатионом, микроэлементами (Mg, Mn, Ni, Co, Zn, Cu, молибден), нестабилизированной гиалуроновой кислотой биосинтетического происхождения, буферной системой.

До начала проведения процедур, после окончания процедур, спустя 3 и 6 месяцев помимо регистрации клинического эффекта были исследованы параметры врожденного и адаптивного иммунного ответа (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, внутриклеточного содержания FoxP3). Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Содержание

сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G — в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, уровень IgE — методом ИФА (иммунноферментный анализ). Оценку состояния кожи (увлажненность, глубина заломов и морщин) проводили на аппарате Aramo Smart Lite 300 (Корея). Исследования осуществляли в ООО «Клиника Екатерининская», ООО «Сеть европейских лабораторий».

Результаты

Клинические результаты показали, что после проведенного курса процедур мезотерапии, значительно улучшается качество кожи вследствие снижения рельефа кожных заломов (до 78,00% [73,00; 90,00], после курса процедур 45,5% [37,75; 53,25], $p < 0,0001$); отмечается увеличение параметров увлажненности кожи (до 55,5% [46,5; 62,0] после проведенного курса процедур 71,0% [63,0; 80,2], $p < 0,0001$). В иммунологических показателях документируется статистически достоверное перераспределение в периферическом кровотоке популяционного состава лимфоидного ростка иммунопоэза. Отмечается увеличением относительного числа зрелых Т-лимфоцитов при снижении В-клеток и CD16⁺. В клеточном звене адаптивного иммунитета документируется повышение как CD 4⁺, так и CD 8⁺ субпопуляций. Отмечается снижение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, документирующий процесс ранней активации Т-лимфоцитов. Фиксируется статистически значимое увеличение доли периферических Т-регуляторных лимфоцитов CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, отвечающих за интраиммунную супрессию. В данных общего анализа крови снижается общее число лейкоцитов (до — 6,30 [4,88; 7,12], 10⁹/л; после — 5,40 [4,62; 6,28], 10⁹/л; $p = 0,0016$) и лимфоцитов (до — 36,00 [30,00; 44,00], 10⁹/л; после — 28,50 [23,00; 34,75]; $p = 0,0004$) периферического кровотока. Таким образом, абсолютные параметры общего числа Т-клеток и их субпопуляционная характеристика снижены. Для клеточного компонента гуморального адаптивного иммунного ответа характерно снижение процентного и абсолютного содержания В-лимфоцитов. Документируется активация антителопродукции в результате повышения уровня всех классов (IgA, IgM, IgG, IgE) сывороточных иммуноглобулинов. Показатели врожденного иммунного ответа характеризуются снижением количества циркулирующих иммунных комплексов как в абсолютных, так и в относительных значениях. Активация спонтанной кислородопродуцирующей активности зафиксирована в нейтрофильном звене при отсутствии изменений в условиях дополнительной стимуляции нейтрофилов.

Через 3 месяца после проведенного курса мезотерапии существенных изменений в клинической картине не зафиксировано. Параметры, характеризующие глубину

кожных заломов (после курса процедур — 45,5% [37,75; 53,25], спустя 3 месяца — 45,50% [38,00; 58,00], $p<0,0001$); увлажнённость (после курса процедур — 71,0 % [63,0; 80,2], спустя 3 месяца — 60,50% [51,75; 70,00] $p<0,0001$). В иммунологических показателях, отражающих характеристику количественных и функциональных потенций иммунной системы, изменений не отмечено по сравнению с результатами, зафиксированными по окончании курса процедур.

Через 6 месяцев в показателях клинической картины наблюдается тенденция к снижению достигнутого эффекта. Отмечается повышение показателей глубины кожных заломов и морщин (после курса процедур — 45,5% [37,75; 53,25], через 6 месяцев — 63,0% [45,5; 68,5], $p<0,0001$) и снижение параметров увлажнённости кожи (после курса процедур — 71,0 % [63,0; 80,2], спустя 6 месяцев — 49,5% [42,7; 55,2]; $p<0,0001$).

В иммунологических показателях документируется снижение доли Т-лимфоцитов (68,00 [64,50; 70,25]%, через три месяца — 65,00 [60,00; 67,75]%, $p=0,0387$), опосредованное как CD4⁺ (36,00 [34,00; 37,25]%, через три месяца — 33,50 [32,00; 35,25]%, $p=0,0032$), так и CD8⁺ (34,00 [31,00; 36,25]%, через три месяца — 32,00 [29,50; 35,00]%, $p=0,0038$) субпопуляциями при увеличении экспрессии маркеров ранней Т-клеточной активации (CD3⁺CD25⁺0,08 [0,07; 0,11], 10⁹/л, через три месяца — 0,12 [0,09; 0,17] 10⁹/л, $p=0,0097$) и абсолютного числа Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, 10⁹/л 0,08 [0,07; 0,10], через три месяца — 0,09 [0,08; 0,13], 10⁹/л, $p=0,0019$). В гуморальном звене иммунного ответа отмечается увеличение циркулирующих В-лимфоцитов (0,31 [0,24; 0,42], 10⁹/л, через три месяца — 0,45 [0,33; 0,52], 10⁹/л, $p=0,0011$) и снижение продукции антител, что подтверждается только для IgG (15,25 [12,88; 16,92], г/л, через три месяца — 13,80 [12,08; 16,15], г/л, $p=0,0387$). В системе врождённого иммунитета документируется увеличение количества НК (0,18 [0,13; 0,24], 10⁹/л, через три месяца — 0,24 [0,20; 0,33], 10⁹/л, $p=0,0032$) и снижение спонтанной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов (НСТсп.10,00[7,75;12,00]у.е., через три месяца — 8,00[5,75;10,00], $p=0,0097$). Таким образом, исходя из

описанной выше динамики изменений, через 6 месяцев статистически значимых различий выявлено не было.

Обсуждение

Мезотерапия подразумевает курсовое внутривидермальное введение препаратов с эстетическими целями. Полученные клинические результаты, зафиксированные с помощью электронной дерматоскопии, подтверждают, что пациентки достигли положительного и стойкого косметического эффекта после проведенного курса мезотерапии пептидными комплексами за счёт значительного улучшения качества кожи. В связи с тем, что были использованы пептидные комплексы с иммуностропным действием, логично предположить о возможном их влиянии на врождённый и адаптивный иммунитет и о влиянии на гомеостаз организма в целом. Результаты исследования дают возможность подтвердить вовлечённость врождённого и адаптивного иммунитета, что отражается на процессах дифференцировки популяций лимфоцитов и в снижение активационного потенциала. Документируется усиление антителопродукции сразу после курса процедур, также отмечена активация спонтанной кислородпродуцирующей активности. В параметрах врождённого иммунного ответа уменьшается количество натуральных киллеров, а также отмечена тенденция к увеличению кислородзависимых механизмов фагоцитоза нейтрофильного звена. Данные изменения в работе иммунной системы стабильны спустя 3 месяца после курса процедур и возвращаются к прежним параметрам спустя полгода.

Заключение

В результате исследования, документируется улучшение качества кожи после проведенного курса процедур и длительное сохранение полученных результатов, а также отмечена динамика изменений как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа после курсового введения пептидов. Важно отметить факт полного восстановления через 6 месяцев характеристик иммунного ответа при всё ещё заметных клинических результатах после курса процедур.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Королькова Т.Н., Гома С.Е. Изучение влияния мезотерапии пептидами эпифиза на влажность и эластичность кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(5):305-310.
Korolkova T.N., Goma S.E. Study of the mesotherapy effect with epiphysis peptides on the moisture and elasticity of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(5):305-310. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-305-310>
2. Ходаченко В.В., Сизякина Л.П., Сидоренко О.А. Эффекты ботулинического токсина типа А при инволюционных изменениях кожи (клинико-иммунологическое исследование). *Цитокины и воспаление*. 2014;13(3):141-142.
Khodachenko V.V., Sizyakina L.P., Sidorenko O.A. Effects of botulinum toxin type A in involutive skin changes (clinical and immunological study). *Cytokines and inflammation*. 2014;13(3):141-142. (In Russ.)
3. Мантурова Н.Е., Стенько А.Г., Петинати Я.А., Чайковская Е.А., Болгарина А.А. Инъекционный коллаген в коррекции возрастных изменений кожи: экспериментально-клинические параллели. *Вестник РГМУ*. 2019;(1):78-85.
Manturova N.E., Stenko A.G., Petinati Y.A., Chaikovskaya E.A., Bolgarina A.A. Injectable collagen in correction of age-related skin changes: experimental and clinical parallels. *Bulletin of RSMU*. 2019;(1):71-7. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.010>
4. Караулов А.В., Юцковский А.Д. *Клиническая иммунология в дерматовенерологии и косметологии*. Владивосток: Медицина ДВ, 2013.
Karaulov A.V., Yutkovsky A.D. *Clinical immunology in dermatovenereology and cosmetology*. Vladivostok: Medicine DV, 2013. (In Russ.)
5. Brun C, Jean-Louis F, Oddos T, Bagot M, Bensussan A, Michel

- L. Phenotypic and functional changes in dermal primary fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):113-9. <https://doi.org/10.1111/exd.12874>
6. Chadli L, Sotthewes B, Li K, Andersen SN, Cahir-McFarland E, et al. Identification of regulators of the myofibroblast phenotype of primary dermal fibroblasts from early diffuse systemic sclerosis patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):4521. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41153-w>
7. Hatanaka T, Kawakami K, Uraji M. Inhibitory effect of collagen-derived tripeptides on dipeptidylpeptidase-IV activity. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2014;29(6):823-8. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.858143>
8. Edgar S, Hopley B, Genovese L, Sibilla S, Laight D, Shute J. Effects of collagen-derived bioactive peptides and natural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci Rep.* 2018;8(1):10474. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28492-w>
9. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Moawad O, El-Fakahany H, Medhat W, et al. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):913-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05184.x>
10. Prikhnenko S. Polycomponent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:151-7. <https://doi.org/10.2147/CCID.S76721>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Сергеева Александра Игоревна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8897-2386>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка дизайна исследования;
А.И. Сергеева — получение и анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Alexandra I. Sergeeva, Postgraduate student of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8897-2386>

Authors' contribution

L.P. Siziakina — study design development;
A.I. Sergeeva — data acquisition and analysis.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 23.12.2022

Доработана после рецензирования / *Revised*: 17.01.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 08.02.2023

Клинический случай
УДК 611.146
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-105-109>

Аномалия нижней полой вены и её притоков

О.А. Каплунова, Е.В. Чаплыгина, О.П. Суханова, З.А. Гончарова, Н.А. Корниенко, Е.Д. Стефанова

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

Автор, ответственный за переписку: Корниенко Наталья Александровна, kornienko80@yandex.ru.

Аннотация. Обнаружение сочетания аплазии нижней полой вены и ретроаортальной левой почечной вены встречается крайне редко. Приведено описание клинического случая с подобными аномалиями развития нижней полой вены и левой почечной вены. В нашем случае сочетание аномалии нижней полой вены и левой почечной вены у пациента мужского пола 59 лет явилось случайной находкой при обследовании и лечении по поводу острого нарушения мозгового кровотока. Выявлена асимптомная аплазия предпочечного и печёночного отделов нижней полой вены с дренированием в непарную вену. Печёночные вены впадают в правое предсердие. Выявленный вариант аплазии предпочечного и печёночного отделов нижней полой вены с дренированием в непарную вену является результатом атрофии правой субкардинальной вены. Обнаружен редкий, неклассифицируемый тип ретроаортальной левой почечной вены, нижняя ветвь которой впадает в нижнюю полую вену, а верхняя — в непарную вену. Ретроаортальная левая почечная вена образуется при сохранении анастомоза между правой и левой супракардинальными венами. Установлена возможность случайных рентгенологических находок аномалии развития нижней полой вены и её притоков у людей до клинических проявлений. Учитывая возможное проявление аномалии нижней полой вены у людей старше 40 лет клиникой периферического венозного тромбоза, а проявление ретроаортальной левой почечной вены — развитием застойной венозной гипертензии в почке, пациенту были даны необходимые рекомендации.

Ключевые слова: аплазия нижней полой вены, спиральная компьютерная томография.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Суханова О.П., Гончарова З.А., Корниенко Н.А., Стефанова Е.Д. Аномалия нижней полой вены и её притоков. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):105-109. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-105-109

Anomaly of the inferior vena cava and its tributaries

O.A. Kaplunova, E.V. Chaplygina, O.P. Sukhanova, Z.A. Goncharova, N.A. Kornienko, E.D. Stefanova

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

Corresponding author: Natalia A/ Kornienko, kornienko80@yandex.ru.

Abstract. Detection of a combination of aplasia of the inferior vena cava and retroaortic left renal vein is extremely rare. A description of a clinical case with similar anomalies in the development of the inferior vena cava and the left renal vein is given. In our case, the combination of an anomaly of the inferior vena cava and the left renal vein in a 59-year-old male patient was an incidental finding during examination and treatment for acute cerebrovascular accident. Asymptomatic aplasia of the prerenal and hepatic sections of the inferior vena cava with drainage into the azygous vein was revealed. The hepatic veins empty into the right atrium. The identified variant of aplasia of the prerenal and hepatic sections of the inferior vena cava with drainage into the unpaired vein is the result of atrophy of the right subcardinal vein. A rare unclassified type of retroaortic left renal vein was found, the lower branch of which flows into the inferior vena cava, and the upper branch into the unpaired vein. The retroaortic left renal vein is formed while maintaining the anastomosis between the right and left supracardinal veins. The possibility of accidental radiographic findings of anomalies in the development of the inferior vena cava and its tributaries in humans before clinical manifestations has been established. Given the possible manifestation of an anomaly of the inferior vena cava in people over 40 years of age with a clinic of peripheral venous thrombosis, and the manifestation of the retroaortic left renal vein - the development of congestive venous hypertension in the kidney, the patient was given the necessary recommendations.

Keywords: aplasia of the inferior vena cava, spiral computed tomography.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Sukhanova O.P., Goncharova Z.A., Kornienko N.A., Stefanova E.D. Anomaly of the inferior vena cava and its tributaries. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):105-109. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-105-109

Введение

Аномалии нижней полой вены (НПВ) встречаются преимущественно у лиц мужского пола, в 25% случаев длительно протекают бессимптомно [1] и в большинстве

случаев становятся случайной находкой у пациентов, проходящих обследование по поводу других патологических состояний [2, 3]. Среди лиц моложе 30 лет аномалии НПВ проявляются клиникой периферического венозного

тромбоза в 5–9 % случаев [4–6], а среди людей старше 40 лет — в 82% случаев [7, 8]. Вариант аплазии печеночного сегмента НПВ с дренированием в непарную вену встречается в 0,6% случаев в популяции [9, 10].

Левая почечная вена — наиболее вариабельный приток НПВ. Выделяют 4 основных типа аномалий левой почечной вены: 1-й и 2-й типы — варианты ретроаортальной левой почечной вены, пересекающей аорту сзади и впадающей в НПВ под разными углами; 3-й тип — кольцевидная левая почечная вена; 4-й тип — левая почечная вена, впадающая в левую общую подвздошную вену [10]. Кроме этих 4 основных типов аномалии левой почечной вены, в клинической практике встречаются и неклассифицируемые типы аномалий [10].

Ретроаортальная левая почечная вена наблюдается в 0,5–3% [11, 12]. Клинические проявления при ретроаортальной левой почечной вене могут быть связаны с затруднением оттока: развитие застойной венозной гипертензии в почке, варикозное расширение вен семенного канатика и яичниковых вен [13].

Описание клинического случая

Пациент Н., 59 лет, 21.06.1962 г. р. Находился на стационарном обследовании и лечении в неврологическом центре клиники РостГМУ с 14.03.2022 по 25.03.2022.

Жалобы при поступлении на шаткость при ходьбе, сильное головокружение.

Анамнез заболевания: со слов пациента заболел остро, 14.03.2022 г., когда утром после сна развилось выраженное головокружение. С подозрением на ОНМК в экстренном порядке был доставлен и госпитализирован в неврологический центр клиники РостГМУ.

Неврологический статус при поступлении: оценка по шкале NIHSS — 2, по шкале Ривермид — 7, по шкале Рэнкин — 4, индекс Бартела — 50.

При поступлении были выполнены СКТ головного мозга и СКТ грудной клетки.

Заключение спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга: КТ-признаки умеренно выраженного расширения наружных ликворных пространств заместительного характера. Данных о геморрагическом инсульте не получено.

Заключение СКТ грудной полости: КТ-признаки диффузного аневризматического расширения восходящей аорты, легочной гипертензии; аномалии НПВ; аортокоронаросклероза.

Ангиография грудной и брюшной аорты: КТ признаки диффузного аневризматического расширения восходящей аорты, легочной гипертензии, аномалии НПВ (переход её в непарную вену), самостоятельного впадения печеночных вен в правое предсердие, ретроаортального хода левой почечной вены, аортокоронаросклероза.

МРТ головного мозга: МРТ-признаки микроангиопатии, умеренной дилатации ликворных пространств. На момент исследования признаков острого/подострого ишемического инфаркта не обнаружено.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА): УЗ-признаки атеросклероза с обеих сторон в области бифуркации общей сонной артерии мелкая кальцинированная атеросклеротическая бляшка, гемодинамически незначимый стеноз до 25–30%.

Транскраниальная доплерография (ТКДГ): локальных гемодинамически значимых стенозов артерий основания мозга не выявлено. Скоростные характеристики мозгового кровотока в пределах возрастной нормы, асимметрии ЛСК не выявлено.

Заключение по данным экспериментально-психологического исследования: у обследуемого не выявляются значимые когнитивные нарушения, отмечается лёгкая неустойчивость внимания. Мышление без значимых нарушений. Истинно депрессивное состояние не выявлено. Личностная тревожность в норме.

Заключение по результатам суточного мониторирования ЭКГ: на протяжении исследования регистрируется синусовый ритм, умеренно выраженная синусовая аритмия; на ЭКГ нарушение процессов реполяризации переднебоковых отделов миокарда левого желудочка; 837 одиночных суправентрикулярных экстрасистол. Паузы сердечного ритма не определяются. Средняя ЧСС в ночные часы — 81 уд./мин. Диагностически значимые изменения сегмента ST относительно исходного уровня не выявлены. Показатели вариабельности сердечного ритма в пределах нормы. Интервал QT не превышает 440 мс.

Заключение ЭхоКГ: на основании полученных результатов УЗИ было выдвинуто предположение о наличии у пациента порока развития нижней полой вены в виде аплазии печеночного отдела и её продолжения в непарную вену. Печёночные вены самостоятельно впадают в полость правого предсердия.

В связи с этим было принято решение о проведении СКТ с контрастным болюсным усилением органов грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства.

Заключение СКТ с болюсным контрастированием: КТ-признаки диффузного аневризматического расширения восходящей аорты, легочной гипертензии, аномалии НПВ (переход её в непарную вену), самостоятельного впадения печеночных вен в правое предсердие, ретроаортального хода левой почечной вены, аортокоронаросклероза.

При анализе полученных СК-венограмм установлено, что НПВ располагается справа от брюшной аорты. Почечный отдел НПВ принимает венозную кровь от правой почки (левая почечная вена располагается ретроаортально и впадает в непарную вену) и продолжается, минуя печень в непарную вену (рис. 1, 2). Непарная вена проходит в грудную полость между ножками диафрагмы, поднимается в заднее, а затем в верхнее средостение (рис. 2) и соединяется с верхней полой веной в обычном месте в верхнем средостении, в правом паратрахеальном пространстве (рис.3). Непарная вена в месте её впадения в верхнюю полую вену увеличена в диаметре.

Правая почечная вена впадает в НПВ. Левая почечная вена и её ветви расположены ретроаортально. Нижняя ветвь левой почечной вены впадает в НПВ, а верхняя ветвь — в непарную вену. Диаметр верхней ветви в 4 раза больше нижней, поэтому основной отток венозной крови от левой почки происходит в непарную вену (рис. 2).

Предпочечный и печеночный сегменты НПВ отсутствуют, печёночные вены впадают самостоятельно в правое предсердие (рис. 4).

Основной диагноз — «Ишемический инсульт в вертебро-базиллярном бассейне (14.03.2022), лакунарный

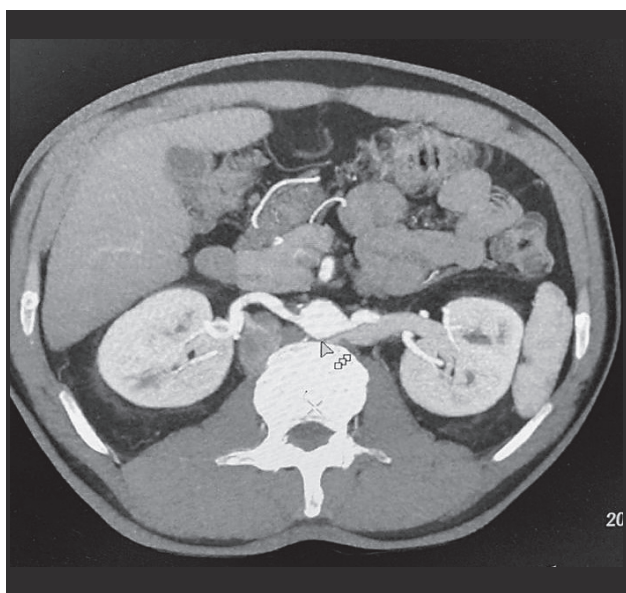


Рисунок 1. СКТ органов брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением; аксиальная проекция.
Figure 1. CT of the abdomen and retroperitoneal space with IV contrast enhancement, axial projection.

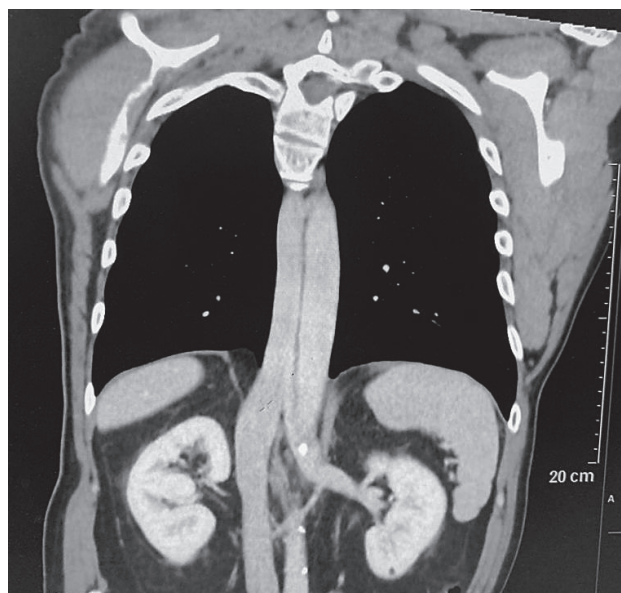


Рисунок 2. СКТ органов брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением; фронтальная MPR-реконструкция.
Figure 2. CT of the chest, abdomen and retroperitoneal space with IV contrast enhancement. coronal MPR-reconstruction.



Рисунок 3. СКТ органов брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства с болюсным усилением (венозная фаза); 3D-реконструкция, произвольная проекция.
Figure 3. CT of the chest, abdomen and retroperitoneal space with IV contrast enhancement (venous phase); 3D-reconstruction, random projection.

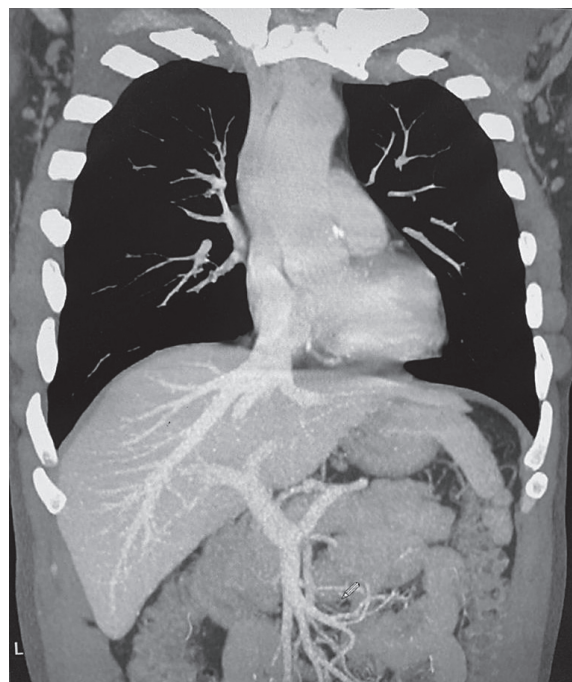


Рисунок 4. СКТ органов брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением; фронтальная проекция MPR-реконструкция.
Figure 4. CT of the chest, abdomen and retroperitoneal space with IV contrast enhancement; coronal MPR-reconstruction.

патогенетический подтип по TOAST, острый период. Вестибуло-атактический синдром. Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадии, 1 степени, группа стратификационного риска IV (очень высокий). ХСН I ФК 1».

Проведённое лечение: основной вариант диеты, натрия хлорид 0,9%, янтарная кислота+инозин+никотинамид+рибофлавин 10 мл, комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи 10 мл, омега-3 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, аторвастатин 20 мг.

Состояние при выписке удовлетворительное, в неврологическом статусе с положительной динамикой в виде уменьшения выраженности симптоматики.

У пациента высокий реабилитационный потенциал, дальнейший этап реабилитации — поликлиника по месту жительства.

Оценка по шкале NIHSS — 1, по шкале Ривермид — 14, по шкале Рэнкин — 1, индекс Бартела — 95.

Обсуждение

В нашем случае сочетание аномалии НПВ и левой почечной вены у пациента мужского пола 59 лет явилось случайной находкой при обследовании и лечении по поводу острого нарушения мозгового кровотока.

Выявленный вариант аплазии предпочечного и печёночного отделов НПВ с дренированием в непарную вену является результатом атрофии правой субкардинальной вены [1]. Кровь от нижней части тела шунтирует из НПВ через межпозвоночную часть непарной вены, развивающейся из правой супракардинальной вены, в верхнюю полую вену.

Ретроаортальная левая почечная вена образуется при сохранении анастомоза между правой и левой супракардинальными венами. Левая почечная вена имеет 2 ветви, расположенные ретроаортально. Нижняя ветвь левой почечной вены впадает в нижнюю полую вену, а верхняя ветвь — в непарную вену. Диаметр верхней ветви в 4 раза больше нижней, поэтому основной отток венозной крови от левой почки происходит в непарную вену и направлен вверх.

С учётом возможного проявления аномалии НПВ у людей старше 40 лет клиникой периферического венозного тромбоза, а проявления ретроаортальной левой почечной вены — развитием застойной венозной гипертензии в почке пациенту были даны необходимые рекомендации.

Выводы

1. Выявлена асимптомная аплазия предпочечного и печёночного отделов нижней полых вен с дренированием в непарную вену.
2. Печёночные вены впадают в правое предсердие.
3. Выявлен редкий, неклассифицируемый тип ретроаортальной левой почечной вены, нижняя ветвь которой впадает в нижнюю полую вену, а верхняя — в непарную вену.
4. Установлена возможность случайных рентгенологических находок аномалии развития нижней полых вен и её притоков у людей до клинических проявлений.
5. Пациенту были даны рекомендации с учётом основного диагноза и возможных проявлений имеющихся аномалий развития нижней полых вен и левой почечной вены.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Obernosterer A, Aschauer M, Schnedl W, Lipp RW. Anomalies of the inferior vena cava in patients with iliac venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):37-41. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00009>
2. Домбровский В.И., Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Блинов И.М., Суханова О.П., Моргунов М.Н. Лучевая диагностика аномалий развития нижней полых вен и её притоков. *Лучевая диагностика и терапия.* 2016;(4):6-14. Dombrovsky V.I., Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Blinov I.M., Sukhanova O.P., Morgunov M.N. Imaging in congenital malformations of the inferior vena cava and its tributaries. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2016;(4):6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-4-6-14>
3. Вишнякова М.В., Мельниченко Ж.С., Горячев С.В. Аплазия нижней полых вен (клинические наблюдения). *Лучевая диагностика и терапия.* 2010,1(1):85-89. Vishnyakova M.V., Mel'nichenko Zh.S., Gorjachev S.V. Aplasia of the inferior vena cava (case reports). *Luchevaja diagnostika i terapija.* 2010,1(1):85-89. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15543018
4. Chee YL, Culligan DJ, Watson HG. Inferior vena cava malformation as a risk factor for deep venous thrombosis in the young. *Br J Haematol.* 2001;114(4):878-80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03025.x>
5. Gayer G, Luboshitz J, Hertz M, Zissin R, Thaler M, et al. Congenital anomalies of the inferior vena cava revealed on CT in patients with deep vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(3):729-32. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.3.1800729>
6. Ruggeri M, Tosi A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet.* 2001;357(9254):441. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04010-1)
7. Lambert M, Marboeuf P, Midulla M, Trillot N, Beregi JP, et al. Inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis: 10 patients and review of the literature. *Vasc Med.* 2010;15(6):451-9. <https://doi.org/10.1177/1358863X10391355>
8. O'Connor DB, O'Brien N, Khani T, Sheehan S. Superficial and deep vein thrombosis associated with congenital absence of the infrahepatic inferior vena cava in a young male patient. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(5):697.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.02.027>
9. Bass JE, Redwine MD, Kramer LA, Huynh PT, Harris JH Jr. Spectrum of congenital anomalies of the inferior vena cava: cross-sectional imaging findings. *Radiographics.* 2000;20(3):639-52. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma09639>
10. Мельниченко Ж.С., Вишнякова М.В., Вишнякова М.В., Волкова Ю.Н., Горячев С.В. Аномалии развития нижней полых вен и её притоков. Лучевая диагностика и клиническое значение. *Альманах клинической медицины.* 2015;(43):72-81. Mel'nichenko Z.S., Vishnyakova M.V., Vishnyakova M.V., Volkova Y.N., Goryachev S.V. Congenital abnormalities of the inferior vena cava and its tributaries: their radiological diagnosis and clinical significance. *Almanac of Clinical*

Medicine. 2015;(43):72-81.

<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-43-72-81>

11. Resorlu M, Sariyildirim A, Resorlu B, Sancak EB, Uysal F, et al. Association of congenital left renal vein anomalies and unexplained hematuria: multidetector computed tomography findings. *Urol Int*. 2015;94(2):177-80. <https://doi.org/10.1159/000365664>
12. Батрашов В.А., Юдаев С.С., Хамроев С.Ш., Кадыралиев С.О. Резекция и реимплантация верхней брыжеечной артерии в аорту при ретроаортальном расположении левой почечной вены. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*.

2019;14(2):125-127.

Batrashov V.A., Udaev S.S., Khamroev S.Sh., Kadyraliev S.O. Resection and reimplantation of the superior mesenteric artery into the aorta in retroaortic position of the left renal vein. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019;14(2):125-127. (In Russ.)

<https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.90.87.026>

13. Nam JK, Park SW, Lee SD, Chung MK. The clinical significance of a retroaortic left renal vein. *Korean J Urol*. 2010;51(4):276-80. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.4.276>

Информация об авторах

Ольга Антониновна Каплунова, д.м.н., профессор; профессор кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, kaplunova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5860-112X>,

Елена Викторовна Чаплыгина, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ev.chaplygina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2855-42103>.

Ольга Петровна Суханова, ассистент кафедры лучевой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, Suhanova1949@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8190-791X>

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии; заведующая неврологическим отделением, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, centrms@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7093-9548>

Наталья Александровна Корниенко, к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, kornienko80@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0485-5869>.

Елизавета Дмитриевна Стефанова, студентка педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, el.stefanova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

О.А. Каплунова — разработка дизайна исследования;
О.П. Суханова, З.А. Гончарова — получение и анализ данных;

Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова — написание текста рукописи;

Н.А. Корниенко, Е.Д. Стефанова — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Olga A. Kaplunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, kaplunova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5860-112X>

Elena V. Chaplygina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ev.chaplygina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2855-42103>

Olga P. Sukhanova, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Suhanova1949@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8190-791X>.

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Head of the Neurological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, centrms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>.

Natalia A. Kornienko, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of normal anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, kornienko80@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0485-5869>.

Elizaveta D. Stefanova, a student of the pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, el.stefanova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Authors' contribution

О.А. Каплунова — research design development;
О.П. Суханова, З.А. Гончарова — obtaining and analysis of the data;

Е.В. Chaplygina, O.A. Kaplunova — writing the text of the manuscript;

N.A. Kornienko E.D. Stefanova — review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / Received: 19.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 23.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.07.2022

[illegible]

Для заметок

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.