



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. 15 № 1 2024
(январь — март)

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. Амбалов Ю.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Андреева И.И. (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. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

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

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

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

Д.м.н., проф. Лагышева 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. Хаишева Л.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

MD, Prof. 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)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Восканян С.Э. (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.А.

344082, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 45А,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 29.03.2024 Заказ № 208

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, 2024

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: 3.1.4 — 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. 15 № 1 2024
(January – March)

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. Ambalov Yu.M. (Rostov-on-Don, 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. (Medicine), Prof. Groshilin V.S. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenkova 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. (Medicine), Prof. Korobka V.L. (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. Rumyantsev S. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L. P. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), 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. Khaisheva L.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. 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. Vertkin A.L. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Voskanyan S.E. (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. Peterburg, 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)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Rumyantsev 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)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fomin V.V. (Moscow, 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

Эпидемиология

- ▶ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ
Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Носков А.К., Ефременко Д.В., Волынкина А.С., Цапко Н.В., Котенев Е.С., Малецкая О.В., Курчева С.А., Васильева О.В., Газиева А.Ю., Добровольский О.П., Забашта М.В., Хаметова А.П., Панасюк Н.В., Чемисова О.С., Цай А.В., Ананьева Н.Е., Докашенко Д.А., Хаттатова Н.В., Туров В.М.
ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ПО ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМ ИНФЕКЦИЯМ НА ТЕРРИТОРИИ НОВЫХ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ДОНЕЦКАЯ НАРОДНАЯ РЕСПУБЛИКА, ЛУТАНСКАЯ НАРОДНАЯ РЕСПУБЛИКА, ЗАПОРОЖСКАЯ И ХЕРСОНСКАЯ ОБЛАСТИ) 7
- ▶ Березняк Е.А., Тришина А.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Симонова И.Р., Гаевская Н.Е., Логвин Ф.В., Баташев В.В., Носков А.К.
СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ АКТУАЛЬНЫХ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (2020 – 2022 ГГ.) 19
- ▶ Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е., Логвин Ф.В., Твердохлебова Т.И., Романова Е.Б., Ищенко И.В., Москвина Ю.И., Димидова Л.Л., Черникова М.П.
СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ЭХИНОКОККОЗАМ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ И ЮГЕ РОССИИ 27
- ▶ Зарубин Н.А., Бородай Н.В., Удовиченко С.К., Галкина А.Ю., Кайсаров И.Д.
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ТЕРРИТОРИИ КРЫМСКОГО ПОЛУОСТРОВА В СЕЗОН 2022 ГОДА 36
- ▶ Ненадская С.А., Ковалев Е.В., Ерганова Е.Г., Леоненко Н.В., Носкова О.А., Баташев В.В., Водяницкая С.Ю., Дорофеева И.К., Черная А.С., Волошка А.А.
РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ 44
- ▶ Савкина Е.С., Полешук Е.М., Сидоров Г.Н.
ОБРАЩАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ В СВЯЗИ С ТРАВМАМИ ОТ ЖИВОТНЫХ: ДИНАМИКА И СТРУКТУРА 54
- ▶ Скрипка Л.В.
ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУЛЯРЕМИИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ 60
- ▶ Смелянский В.П., Жуков К.В., Каргашин С.А., Никитин Д.Н., Климина И.А., Таратутина М.Н., Ромасова Е.И., Кондратенко Е.В., Божко В.Г.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМ ИНФЕКЦИЯМ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2023 ГОДУ 66
- ▶ Удовиченко С.К., Путинцева Е.В., Батурин А.А., Рябинина Л.А., Топорков А.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ МАРКЕРОВ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА НАСЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ЮЖНЫХ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ 74

Акушерство и гинекология

- ▶ Лебеденко Е.Ю., Михельсон Ар.А., Михельсон А.А., Змиенко В.А., Сагамонов А.С., Кормануков Х.Ю.
«БЕЛЫЕ ПЯТНА» В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПОИСКЕ ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ 82
- ▶ Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Яметова Н.М., Джунагова Э.Ш.
ПЕРВИЧНАЯ ЛЕЙОМИОМА ЯИЧНИКА У ПАЦИЕНТКИ С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ 94
- ▶ Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Арзуманян К.А., Мусави М.Н.
ПРЕОДОЛЕНИЕ БЕДНОГО ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 98

Хирургия

- ▶ Коробка В.Л., Татьяначенко В.К., Даблиз Р.О., Толстопятов С.В., Гончар М.В., Клец И.С.
КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОБОСНОВАНИИ СПОСОБА ГЕРНИОПЛАСТИКИ СРЕДИННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ 108
- ▶ Хитарьян А.Г., Абовян А.А., Межунц А.В., Орехов А.А., Карукес Р.В., Мельников Д.А., Рогут А.А., Пуковский Д.Ю.
ДВУХЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА И ГАСТРОЕЮНОШУНТИРОВАНИЯ ПО РУ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ 115

Внутренние болезни

- ▶ Волкова Н.И., Волков А.В.
К НЕКОТОРЫМ ВОПРОСАМ ТЕОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА 121
- ▶ Таютина Т.В., Шлык С.В., Водопьянов А.С., Казарян Т.М.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ИНТЕГРИРОВАНИЯ В СИСТЕМУ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ОПТИМИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 126

Кардиология

- ▶ Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Шапошникова В.В., Закусилова А.Д.
ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ НА ТОЛЩИНУ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИМПСТ 141

Внутренние болезни, Аллергология и иммунология

- ▶ Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В., Добрынина М.А.
ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА Т-ЛИМФОЦИТОВ И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СОДЕРЖАНИЯ CD3+CD8+ Т- ЛИМФОЦИТОВ 148

Педиатрия, Аллергология и иммунология

- ▶ Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебедеко А.А., Аверкина Л.А.
НОВЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ 159

Аллергология и иммунология

- ▶ Нестерова И.В., Халтурина Е.О.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАРГЕТНОЙ ИНТЕРФЕРОНО- И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ, ОРИЕНТИРОВАННОЙ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИММУНОФЕНОТИПЫ, У ПАЦИЕНТОВ С
АТИПИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ АКТИВНЫМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ 165
- ▶ ИСПРАВЛЕНИЯ 176

CONTENTS

Epidemiology

- ▶ CUTTING-EDGE ARTICLE
Popova A.Yu., Kulichenko A.N., Noskov A.K., Efremenko D.V., Volynkina A.S., Tsapko N.V., Kotenev E.S., Maletskaya O.V., Kurcheva S.A., Vasilyeva O.V., Gazieva A.Yu., Dobrovolsky O.P., Zabashta M.V., Khametova A.P., Panasyuk N.V., Chemisova O.S., Tsai A.V., Ananyeva N.Ye., Dokashenko D.A., Khattatova N.V., Turov V.M.
EPIZOOTOLOGICAL SITUATION AND EPIDEMIOLOGICAL RISKS FOR NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE TERRITORY OF NEW SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION 7
- ▶ Berezhnyak E.A., Trishina A.V., Pichurina N.L., Egiazyryan L.A., Simonova I.R., Gayevskaya N.E., Logvin F.V., Batashev V.V., Noskov A.K.
SEROLOGICAL MONITORING OF ACTUAL NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE ROSTOV REGION (2020–2022) 19
- ▶ Dragomeretskaya A.G., Trotsenko O.E., Logvin F.V., Tverdokhlebova T.I., Romanova E.B., Ishchenkova I.V., Moskvina Yu.I., Dimidova L.L., Chernikova M.P.
THE CURRENT EPIDEMIC SITUATION OF ECHINOCOCCOSIS IN THE FAR EAST AND SOUTH OF RUSSIA 27
- ▶ Zarubin N.A., Borodai N.V., Udovichenko S.K., Galkina A.Yu., Kaysarov I.D.
THE RESULTS OF ENTOMOLOGICAL MONITORING WEST NILE FEVER ON THE TERRITORY OF THE CRIMEAN PENINSULA IN THE 2022 SEASON 36
- ▶ Nenadskaya S.A., Kovalev E.V., Erganova E.G., Leonenko N.V., Noskova O.A., Batashev V.V., Vodyanitskaya S.Yu., Dorofeeva I.K., Chernaya A.S., Voloshka A.A.
THE RISKS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN HEALTHCARE SETTINGS OF THE ROSTOV REGION..... 44
- ▶ Savkina E.S., Poleshchuk E.M., Sidorov G.N.
RATE OF TREATMENT DEMAND OF OMSK REGION POPULATION DUE TO INJURIES CAUSED BY ANIMALS: DYNAMICS AND STRUCTURE 54
- ▶ Skripka L.V.
EPIZOOTOLOGICAL FEATURES OF TULAREMIA IN THE DONETSK REGION..... 60
- ▶ Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Kargashin S.A., Nikitin D.N., Klimina I.A., Taratutina M.N., Romasova E.I., Kondratenko E.V., Bozhko V.G.
EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE VOLGOGRAD REGION IN 2023 .. 66
- ▶ Udovichenko S.K., Putintseva E.V., Baturin A.A., Ryabinina L.A., Toporkov A.V.
RESULTS OF A SCREENING EXAMINATION FOR THE PRESENCE OF MARKERS OF WEST NILE FEVER IN THE CENTRAL AND SOUTHERN TERRITORIES OF RUSSIA 74

Obstetrics and gynecology

- ▶ Lebedenko E.Yu., Mikhelson Ar.A., Mikhelson A.A., Zmienko V.A., Sagamonov A.S., Kormanukov H.Yu.
“WHITE SPOTS” IN THE DIAGNOSTIC SEARCH FOR THE CAUSES OF RECURRENT MISCARRIAGE 82
- ▶ Tskhay V.B., Grebennikova E.K., Brekhova I.S., Yametova N.M., Dzhunagova E.Sh.
PRIMARY OVARIAN LEIOMYOMA IN A PATIENT WITH UTERINE LEIOMYOMA..... 94
- ▶ Uryupina K.A., Kucenko I.I., Kravczova E.I., Arzumanyan K.A., Musavi M.N.
OVERCOMING POOR OVARIAN RESPONSE IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE..... 98

Surgery

- ▶ Korobka V.L., Dabliz R.O., Tatyanchenko V.K., Tolstopyatov S.V., Gonchar M.V., Kletz I.S.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL PARALLELS IN THE SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF HERNIOPLASTY OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS OF MEDIAN LOCALIZATION 108
- ▶ Khitaryan A.G., Abovyan A.A., Mezhunts A.V., Orekhov A.A., Karukes R.V., Melnikov D.A., Rogut A.A., Pukovsky D.U.
TWO-YEAR RESULTS OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY AND ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY 115

Internal diseases

- ▶ Volkova N.I., Volkov A.V.
ON SOME QUESTIONS OF THE THEORY OF THE HUMAN BODY 121
- ▶ Tayutina T.V., Shlyk S.V., Vodopyanov A.S., Kazaryan T.M.
USING THE METHOD OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR INTEGRATION INTO THE DECISION SUPPORT SYSTEM AS A TOOL FOR OPTIMIZING OUTPATIENT MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE..... 126

Cardiology

- ▶ Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Shaposhnikova V.V., Zakusilova A.D.
THE EFFECT OF AN INCREASED BODY MASS INDEX AND OBESITY ON THE THICKNESS OF EPICARDIAL
ADIPOSE TISSUE IN MEN WHO UNDERWENT STEMI. 141

Internal diseases, Allergology and Immunology

- ▶ Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zadorina E.V.
DYNAMIC ASSESSMENT OF T-LYMPHOCYTES AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, WITH AND WITHOUT COVID-19,
DEPENDING ON THE CONTENT OF CD3+CD8+T-LYMPHOCYTES. 148

Pediatrics, Allergology and Immunology

- ▶ Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Averkina L.A.
NEW CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE URTICARIA IN CHILDREN 159

Allergology and Immunology

- ▶ Nesterova I.V., Khalturina E.O.
EFFICACY OF DIFFERENTIATED TARGETED INTERFERON AND IMMUNOMODULATORY THERAPY
FOCUSED ON PATHOLOGICAL IMMUNOPHENOTYPES IN PATIENTS WITH ATYPICAL CHRONIC
ACTIVE HERPESVIRUS INFECTIONS 165

- ▶ ERRATUM 176

УДК: 614.446

Передовая статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-7-18>

Эпизоотологическая ситуация и эпидемиологические риски по природно-очаговым инфекциям на территории новых субъектов Российской Федерации (Донецкая Народная Республика, Луганская Народная Республика, Запорожская и Херсонская области)

А.Ю. Попова^{1,2}, А.Н. Куличенко³, А.К. Носков⁴, Д.В. Ефременко³, А.С. Волюнкина³,
Н.В. Цапко³, Е.С. Котенев³, О.В. Малецкая³, С.А. Курчева³, О.В. Васильева³, А.Ю. Газиева³,
О.П. Добровольский⁴, М.В. Забашта⁴, А.П. Хаметова⁴, Н.В. Панасюк⁴, О.С. Чемисова⁴, А.В. Цай⁴,
Н.Е. Ананьева⁵, Д.А. Докашенко⁶, Н.В. Хаттатова⁷, В.М. Туров⁸

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

⁴Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Управление Роспотребнадзора по Донецкой Народной Республике, Донецк, Россия

⁶Управление Роспотребнадзора по Луганской Народной Республике, Луганск, Россия

⁷Управление Роспотребнадзора по Запорожской области, Мелитополь, Россия

⁸Управление Роспотребнадзора по Херсонской области, Генчиск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Витальевич Ефременко, efremenko26@mail.ru

Аннотация. Проведено эпизоотологическое обследование освобожденных территорий Донецкой и Луганской Народных Республик, Запорожской и Херсонской областей. Установлено, что фаунистический комплекс мелких млекопитающих, зайцеобразных и эктопаразитов, а также их численность позволяют обеспечить циркуляцию выявленных по результатам лабораторных исследований возбудителей природно-очаговых инфекций: туляремии, Конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), риккетсиозов, гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), лептоспирозов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), Ку-лихорадки, кишечного иерсиниоза, лихорадок Батаи, Инко, Синдбис, Тягиня. Впервые методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в полевом материале из Запорожской области (Бердянский и Мелитопольский районы) обнаружен вирус ККГЛ, на территории ДНР и ЛНР в популяциях мелких млекопитающих (ММ) (грызунов и насекомоядных) установлена циркуляция вирусов Инко, Синдбис, Тягиня, Батаи. В Херсонской и Запорожской областях определено наличие сочетанных и сопряженных природных очагов ИКБ, риккетсиоза и ГАЧ. По результатам молекулярно-генетического анализа показано, что выявленные в 2023 г. возбудители природно-очаговых инфекций (туляремии, КГЛ, ЛЗН, ИКБ) генетически близки штаммам, циркулирующим в субъектах юга европейской части России.

Ключевые слова: Донецкая Народная Республика, Луганская Народная Республика, Запорожская область, Херсонская область, природно-очаговые инфекции, эпидемиологические риски.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Носков А.К., Ефременко Д.В., Волюнкина А.С., Цапко Н.В., Котенев Е.С., Малецкая О.В., Курчева С.А., Васильева О.В., Газиева А.Ю., Добровольский О.П., Забашта М.В., Хаметова А.П., Панасюк Н.В., Чемисова О.С., Цай А.В., Ананьева Н.Е., Докашенко Д.А., Хаттатова Н.В., Туров В.М. Эпизоотологическая ситуация и эпидемиологические риски по природно-очаговым инфекциям на территории новых субъектов Российской Федерации (Донецкая Народная Республика, Луганская Народная Республика, Запорожская и Херсонская области). *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):7-18. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-7-18.

Epizootological situation and epidemiological risks for natural focal infections in the territory of new subjects of the Russian Federation (Donetsk People's Republic, Lugansk People's Republic, Zaporozhye and Kherson regions)

A.Yu. Popova^{1,2}, A.N. Kulichenko³, A.K. Noskov⁴, D.V. Efremenko³, A.S. Volynkina³, N.V. Tsapko³, E.S. Kotenev³, O.V. Maletskaya³, S.A. Kurcheva³, O.V. Vasilyeva³, A.Yu. Gazieva³, O.P. Dobrovolsky⁴, M.V. Zabashta⁴, A.P. Khametova⁴, N.V. Panasyuk⁴, O.S. Chemisova⁴, A.V. Tsai⁴, N.Ye. Ananyeva⁵, D.A. Dokashenko⁶, N.V. Khattatova⁷, V.M. Turov⁸

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

³Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

⁴Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Dmitriy V. Efremenko, efremenko26@mail.ru

Abstract. An epizootological inspection of the liberated territories of the Donetsk and Lugansk People's Republics, Zaporozhye and Kherson regions was carried out. It was established that the faunal complex of small mammals, hare-like and ectoparasites, as well as their number, make it possible to ensure the circulation of natural focal infections identified by the results of laboratory studies: tularemia, Crimean hemorrhagic fever (CHF), West Nile fever (WNF), ixodic tick-borne borreliosis (ITB), rickettsiosis, human granulocytic anaplasmosis (HGA), leptospirosis, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Q fever, intestinal yersiniosis, Batai, Inco, Sindbis, Tyaginya fevers. For the first time, the PCR method in field material from the Zaporozhye region (Berdyansk and Melitopol regions) detected the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, on the territory of the Donetsk and Lugansk People's Republics in the populations of small mammals (rodents and insectivores), the circulation of viruses Inco, Sindbis, Tyagin, Batai was established. In the territories of Kherson and Zaporozhye regions, the presence of combined and conjugated natural foci of ixodic tick-borne borreliosis, rickettsiosis and human granulocytic anaplasmosis is determined. According to the results of molecular genetic analysis, it was shown that the causative agents of natural focal infections (Crimean hemorrhagic fever, West Nile fever, ixodic tick-borne borreliosis, rickettsiosis) identified in 2023 are genetically close to strains circulating in the regions of the south European part of Russia.

Keywords: Donetsk People's Republic, Lugansk People's Republic, Zaporozhye region, Kherson region, natural focal infections, epidemiological risks.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Popova A.Yu., Kulichenko A.N., Noskov A.K., Efremenko D.V., Volynkina A.S., Tsapko N.V., Kotenev E.S., Maletskaya O.V., Kurcheva S.A., Vasilyeva O.V., Gazieva A.Yu., Dobrovolsky O.P., Zabashta M.V., Khametova A.P., Panasyuk N.V., Chemisova O.S., Tsai A.V., Ananyeva N.Ye., Dokashenko D.A., Khattatova N.V., Turov V.M. Epizootological situation and epidemiological risks for natural focal infections in the territory of new subjects of the Russian Federation (Donetsk People's Republic, Lugansk People's Republic, Zaporozhye and Kherson regions). *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):7-18. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-7-18.

Введение

Вхождение новых регионов в состав Российской Федерации (по результатам проведенных в 2022 г. референдумов) определило необходимость скорейшей интеграции освобождённых территорий Донецкой и Луганской Народных Республик (ДНР и ЛНР), Запорожской и Херсонской областей, в том числе по направлению обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Организация деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в новых субъектах осуществлялась с использованием имеющихся и привлечением дополнительных необходимых кадровых и материально-технических ресурсов. С учётом возможных рисков осложнения эпидемиологической ситуации по природно-очаговым инфекциям, а также в связи с отсутствием систематического мониторинга возбудителей этих болезней в последние

десятилетия проведение оперативного эпизоотологического обследования территорий было одной из первоочередных задач.

При планировании работы необходимо было учитывать ряд следующих особенностей:

- ограничения возможностей обследования территорий в связи с проведением специальной военной операции;
- возможность осложнения эпизоотологической обстановки вследствие изменения социальных факторов — перемещение населения и воинских контингентов, ухудшение бытовых условий.

С целью организации деятельности был разработан и утверждён Комплексный план мероприятий по снижению рисков осложнения эпидемиологической ситуации по особо опасным и природно-очаговым инфекционным болезням на территориях ДНР, ЛНР, Запорожской и Херсонской областей на 2023 г., включающий следующие:

- проведение эпизоотологического обследования территорий на природно-очаговые инфекции;
- диагностические исследования полевого материала и клинического материала от больных лиц;
- геномный эпидемиологический надзор на основе молекулярного анализа выявленных штаммов возбудителей;
- проведение плановых противоэпидемических (профилактических) мероприятий по природно-очаговым инфекциям.

По имеющимся ретроспективным данным, в том числе датированным временами СССР, на территории новых регионов Российской Федерации располагаются природные очаги туляремии, Ку-лихорадки, лептоспирозов, лихорадки Западного Нила (ЛЗН) [1–3]. Имеются сведения об обнаружении маркеров возбудителей Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), риккетсиозов, клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) [4–7]. О большинстве этих инфекций информация носит отрывочный характер, не позволявший получить объективную картину, оценить реальные риски.

Природный очаг **туляремии** находятся на территории всех четырёх новых субъектов. Имеются данные об изоляции штаммов *Francisella tularensis* из образцов полевого материала и объектов окружающей среды, отобранных в Луганской, Донецкой, Запорожской, Херсонской областях в 1940–1990 гг. Природный очаг расположен в степной и лесостепной зонах, преимущественно в пойме рек и вблизи озёр. Его биоценотическая структура представлена более чем 20 видами грызунов и насекомых и более чем 10 видами иксодовых клещей. К числу фоновых и встречающихся практически во всех выявленных очагах видов можно отнести мышью лесную (*Sylvaeus sylvaticus*), мышью домовую (*Mus musculus*) и полевку обыкновенную (*Microtus arvalis*) [2].

В последние годы регистрировалась спорадическая заболеваемость туляремией преимущественно среди жителей сельской местности. Случаи заболевания, как правило, были связаны с профессиональной деятельностью: заражение происходило при обмолоте зерновых культур, уборке сена, скирдовании, а также во время охоты (на водяных крыс, ондатр, нутрий, зайцев). Отмечался низкий уровень вакцинации контингентов риска. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в ДНР, где с 2016 г. практически ежегодно фиксировалась заболеваемость людей туляремией: 2016 г. — 9 случаев, 2017 г. — 2, 2019 г. — 5, 2021 г. — 2, 2022 г. — 10. В 2022 г. в ДНР изолировано четыре культуры из проб мелких мышевидных грызунов (идентифицированы как *F. tularensis*, подвид *holarctica*, биовар II EryR) [8].

В период с 2006 по 2017 гг. выявлен 51 случай заболевания **ЛЗН** в Запорожской области, в 2021 г. — один случай. На территории ДНР в 2019–2021 гг. зарегистрированы случаи заболевания в гг. Донецк, Макеевка, Старобешевском и Тельмановском районах (в том числе один случай с летальным исходом).

Природный очаг **Ку-лихорадки**, по имеющимся сведениям, в ДНР охватывает 5 административных районов

(12 населённых пунктов), в Запорожской области — 2 района (2 населённых пункта), в Херсонской области — 7 районов (8 населённых пунктов). Информация о наличии очага на территории ЛНР в свободном доступе отсутствовала.

В 2014 г. в ДНР в рамках эпизоотологического обследования природного очага Ку-лихорадки исследовано с использованием методов МФА и ПЦР 393 экземпляра иксодовых клещей. Маркеры *Coxiella burnetii* обнаружены в пробах клещей *Dermacentor marginatus* из г. Новоазовска, Амвросиевского района (п. Лисичье, с. Алексеевское, с. Успенка), г. Макеевка (п. Ясиновка). Также маркеры возбудителя были обнаружены в 6 из 16 (37,5 %) проб клещей *Hyalomma plumbeum* и в 2 из 22 (9,09 %) проб клещей *D. marginatus*.

Спорадическая заболеваемость Ку-лихорадкой в последнее время регистрировалась ежегодно, преимущественно в ДНР: 2018 г. — 1 случай, 2019 г. — 16, 2020 г. — 1, 2021 г. — 4. В 2022 г. (37 случаев) заболеваемость отмечена в том числе на территориях, которые ранее не относились к энзоотичным: одно из сёл Новоазовского района, гг. Донецк, Горловка, Енакиево, Снежное, Харцызск, Ясиноватский район. Все случаи были зафиксированы с мая по ноябрь, не имели между собой эпидемиологической связи, в основном инфицирование происходило в результате реализации воздушно-пылевого пути передачи возбудителя с поражением органов дыхания. Заболевшие указывали на наличие грызунов по месту жительства или месту постоянного нахождения (военнослужащие).

В Запорожской области в 2016 г. выявлено два случая заболевания **лептоспирозом**, в 2018 г. — один случай, закончившийся летально. В 2021 г. зарегистрировано два случая заболевания в Херсонской области и один случай в ДНР с летальным исходом. Основные носители патогенных лептоспир на территории новых регионов — серая крыса (*Rattus norvegicus*) и домовая мышь (*M. musculus*). Заболеваемость лептоспирозом регистрировалась преимущественно в лесостепной и степной зонах. Уровень летальности достигал 10 %. В основном случаи заражения инфекцией связаны с использованием в рекреационных целях водоёмов, расположенных в границах антропогенных очагов (на отдельных территориях около водоёмов в нарушение санитарно-ветеринарных правил построены фермы) [3].

Заболеваемость **КГЛ** на территориях, вошедших в 2022 г. в состав России, ранее не регистрировалась. При эпизоотологическом обследовании маркеры вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) методом ПЦР не обнаруживались. Однако выявление антигена (АГ) вируса в двух административных районах ДНР, в двух районах ЛНР и по одному району Запорожской и Херсонской областей позволяет предположить наличие природного очага КГЛ в степной зоне, частично в лесостепной [6]. В 2022 г. АГ вируса ККГЛ был выявлен в ДНР: г. Донецк — три положительные пробы, с. Порохня — одна проба.

Таким образом, информация по факторам, механизмам развития и проявлениям эпидемического и эпизоотического процессов природно-очаговых инфекций, а также особенностях циркулирующих штаммов возбудителей носит фрагментарный характер. Для оценки

имеющихся рисков, организации действенных противоэпидемических мероприятий необходимо изучение особенностей эпизоотического процесса, в том числе с применением методов геномного эпидемиологического надзора [9].

Эпизоотологическое обследование природных очагов инфекций на территории новых субъектов проводилось с соблюдением следующих положений:

- по возможности равномерный охват территории;
- комплексный анализ полевого материала для поиска маркеров всех актуальных природно-очаговых инфекций;
- забор полевого материала из всех типов присутствующих на территории биотопов.

Изучались распределение и инфицированность возбудителями природно-очаговых инфекций мелких млекопитающих (ММ), клещей, собранных с сельскохозяйственных и диких животных, а также на флаг, комаров.

Пробы полевого материала были собраны на территории пяти административных районов Херсонской области (Генический, Новотроицкий, Верхнерогачикский, Скадовский, Каховский), шести районов Запорожской области (Мелитопольский, Бердянский, Васильевский, Пологовский, Куйбышевский, Токмакский), шести районов ДНР (Новоазовский, Мангушский, Тельмановский, Старобешевский, Амвросиевский и Шахтерский) и семи районов ЛНР (Краснодонский, Лутугинский, Антрацитовский, Свердловский, Станично-Луганский, Беловодский, Меловской).

В общей сложности в Херсонской и Запорожской областях обследовано 102 точки (8700 км²), выставлено 5670 ловушко-ночей, добыто 712 экземпляров животных, 1715 экземпляров эктопаразитов, 60 проб сыворотки крови КРС, 10 проб сыворотки крови МРС и 1 проба от домашних птиц. В ДНР и ЛНР обследовано 127 точек (9900 км²), выставлено 14050 ловушко-ночей, добыто 1847 экземпляров ММ, 1623 экземпляра эктопаразитов. На территории всех четырех субъектов собрано 20925 особей комаров (табл. 1).

Для картографического анализа использовалась ГИС QGIS. Были обследованы юго-восточная часть Херсонской области, центральная и южная части Запорожской области, юго-восточная часть ДНР и юго-восточная часть ЛНР.

При оценке численности ММ наблюдалось их мозаичное распределение в различных биотопах. В Запорожской и Херсонской областях численность ММ увеличивалась от февраля к апрелю и августу. При обследовании биотопов, прилегающих к водоёмам (лесополосы, поля, прибрежная полоса), показатель попадания в орудия лова был выше, чем при обследовании сухих биотопов (лесополосы, поля). Анализ половозрастного состава популяций показал, что летом произошло прекращение роста численности, вероятно, на фоне засухи. Однако осенью отмечен резкий скачок и максимальные значения процента попадания животных в орудия лова. Средняя численность ММ в ДНР и ЛНР с начала года и до конца лета была заметно выше, чем в Херсонской и Запорожской

Таблица / Table 1

Общие сведения об эпизоотологическом обследовании в 2023 г. территории ДНР, ЛНР, запорожской области (ЗО) и Херсонской области (ХО)
General information on epizootological examination of the territory of the Donetsk (DPR) and Lugansk People's Republics (LPR), Zaporozhye region (ZR) and Kherson region (KR) in 2023

Даты проведения обследования / Dates of examination	Субъекты / Subjects	Автомобильные и пешие учетные маршруты (км) / Road and foot accounting routes (km)	Количество точек забора проб полевого материала / Number of sampling points for field material	Площадь обследования (км ²) / Inspection area (km ²)	Выявлены возбудители (маркеры) следующих природно-очаговых инфекций / The causative agents (markers) of the following natural focal infections were identified
19.02.2023— 25.02.2023	ЗО (ХО*) / ZR (KR*)	722	4	550	—
	ДНР / DPR	250	8	800	ИКБ, иерсиниоз, туляремия / ITB, yersiniosis, tularemia
	ЛНР / LPR	300	12	900	иерсиниоз, туляремия / yersiniosis, tularemia
03.04.2023— 14.04.2023	ЗО / ZR	620	12	900	риккетсиоз / rickettsiosis
	ХО / KR	230	12	1200	ИКБ / ITB
	ДНР / DPR	420	25	1300	КГЛ, ИКБ, ГАЧ, иерсиниоз, лептоспироз, ГЛПС, туляремия / CHE, ITB, HGA, yersiniosis, leptospirosis, HFRS, tularemia
	ЛНР / LPR	210	15	1100	ИКБ, иерсиниоз, туляремия / ITB, yersiniosis, tularemia

Таблица / Table 1 (окончание)

Даты проведения обследования / Dates of examination	Субъекты / Subjects	Автомобильные и пешие учетные маршруты (км) / Road and foot accounting routes (km)	Количество точек забора проб полевого материала / Number of sampling points for field material	Площадь обследования (км ²) / Inspection area (km ²)	Выявлены возбудители (маркеры) следующих природно-очаговых инфекций / The causative agents (markers) of the following natural focal infections were identified
16.05.2023— 27.05.2023	ЗО / ZR	—	27	2700	КГЛ, ИКБ, риккетсиоз / <i>CHF, ITB, rickettsiosis</i>
	ХО / KR	—	15	1500	ИКБ, риккетсиоз / <i>ITB, rickettsiosis</i>
	ДНР / DPR	—	24	2100	туляремия (культура), ИКБ, ГАЧ / <i>tularemia (culture), ITB, HGA</i>
	ЛНР / LPR	—	32	2300	туляремия (культура), ИКБ, ГАЧ / <i>tularemia (culture), ITB, HGA</i>
08.07.2023— 16.07.2023	ХО / KR	—	6	200	ЛЗН, туляремия / <i>WNF, tularemia</i>
13.08.2023— 25.08.2023	ЗО / ZR	5	8	800	ЛЗН, ИКБ, ГАЧ / <i>WNF, ITB, HGA</i>
	ХО / KR	2	2	200	риккетсиоз, лептоспироз, туляремия / <i>rickettsiosis, leptospirosis, tularemia</i>
	ДНР / DPR	5	26	2800	ИКБ, иерсиниоз, Ку-лихорадка / <i>ITB, yersiniosis, Q fever</i>
	ЛНР / LPR	5	30	2500	ИКБ, ГАЧ, лептоспироз, Ку-лихорадка / <i>ITB, HGA, leptospirosis, Q fever</i>
22.10.2023— 04.11.2023	ЗО / ZR	—	13	700	туляремия (культура), ИКБ, риккетсиоз, ГАЧ / <i>tularemia (culture), ITB, rickettsiosis, HGA</i>
	ХО / KR	—	3	200	ИКБ / <i>ITB</i>
	ДНР / DPR	10	30	2900	ИКБ, ГАЧ, иерсиниоз, лептоспироз, ГЛПС, туляремия, лихорадки Батаи, Инко, Тягиня, Синдбис / <i>ITB, HGA, yersiniosis, leptospirosis, HFRS, tularemia, Batai, Inco, Tyaginya, Sindbis fevers</i>
	ЛНР / LPR	5	34	2200	ИКБ, лептоспироз, ГЛПС, туляремия, лихорадки Инко, Тягиня, Синдбис / <i>ITB, leptospirosis, HFRS, tularemia, Inco, Tyaginya, Sindbis, fevers</i>
Итого по ЗО / Total for ZR		986	62	5350	туляремия, КГЛ, ЛЗН, ИКБ, риккетсиоз, ГАЧ / <i>tularemia, CHF, WNF, ITB, rickettsiosis, HGA</i>
Итого по ХО / Total for KR		593	40	3350	ЛЗН, ИКБ, риккетсиоз, лептоспироз, туляремия (ПЦР, РНАт) / <i>WNF, ITB, rickettsiosis, leptospirosis, tularemia (PCR, RNAb)</i>
Итого по ДНР / Total for DPR		685	113	7600	туляремия, КГЛ, ИКБ, ГАЧ, иерсиниоз, лептоспироз, Ку-лихорадка, ГЛПС, лихорадки Батаи, Инко, Тягиня, Синдбис / <i>tularemia, CHF, ITB, HGA yersiniosis, leptospirosis, Q fever, HFRS, Batai, Inco, Tyaginya, Sindbis fevers</i>
Итого по ЛНР / Total for LPR		520	123	7500	туляремия, ИКБ, ГАЧ, иерсиниоз, лептоспироз, Ку-лихорадка, ГЛПС, лихорадки Инко, Тягиня, Синдбис / <i>tularemia, ITB, HGA, yersiniosis, leptospirosis, Q fever, HFRS, Inco, Tyaginya, Sindbis fevers</i>

Примечание: * — обследование проводилось методом маршрутно-визуального учёта.

Note: * — the examination was carried out by route-visual accounting.

областях. При этом от февраля к августу отмечен рост соответствующего показателя на территории ЛНР в 1,65 раза, на территории ДНР — в 2,23 раза. Осенью зафиксировано дальнейшее увеличение численности ММ.

Численность зайца русака во всех новых субъектах оставалась неизменной и оценивалась как средняя.

Численность клещей, собранных на флаг, определялась весной, так как летом клещи малоактивны из-за жары. В Запорожской области численность была средней (33 особи на флаг/час), в Херсонской — колебалась от низкой (до 10 особей на флаг/час) до высокой (98 особей на флаг/час), в ДНР и ЛНР — оценивалась как низкая (до 10 особей на флаг/час).

Индекс обилия специфического переносчика вируса ККГЛ клещей *Hyalomma marginatum*, собранных с КРС и МРС в Херсонской области, был равен 8,0, в Запорожской области — 3,2, в ДНР — 3,8, в ЛНР — 8,0, что превышает эпидемиологически значимый уровень (2,5).

При обследовании на инфекции, переносимые комарами, доминирующим родом в сборах на территориях Херсонской (собрано 12036 экз.) и Запорожской (1821 экз.) областях был *Culex* (51,0 % и 62,5 % соответственно). В ДНР (4474 экз.) доминирующим видом был *Aedes caspius*, составлявший около 95 % от сборов, в ЛНР (2594 экз.) — *Aedes cantans* (51,5 %).

Таким образом, фаунистический комплекс ММ, зайцеобразных и эктопаразитов, а также их численность

позволяют обеспечить циркуляцию всех известных для этих территорий возбудителей природно-очаговых инфекций.

Результаты лабораторной диагностики

Исследования проводили с применением иммунологических, молекулярно-генетических, биологического и бактериологических методов. Суспензии иксодовых клещей, комаров, блох, органы грызунов, кровь КРС и МРС исследовали с помощью ПЦР и ИФА на наличие маркеров вирусов ККГЛ, Западного Нила (ЗН), клещевого энцефалита (КЭ), ортохантавирусов, возбудителей туляремии, Ку-лихорадки, кишечного иерсиниоза, псевдотуберкулеза, ИКБ, риккетсиозов, ГАЧ, МЭЧ, лептоспирозов, вирусов Батаи, Инко, Синдбис, Тягина, Чикунгуны и Денге. Пробы органов (селезёнки) грызунов использовали для постановки биопробы с целью выделения культуры *F. tularensis*. Выявление АГ туляремийного микроба в пробах от животных, кровососущих членистоногих и абиотических объектов (погадки птиц, вода, гнездово-норовый субстрат) осуществляли с помощью РНГА и РНАг. Смывы с грудной полости грызунов анализировали методом РМА на наличие антител (Ат) к возбудителю лептоспирозов.

В результате проведённых исследований в образцах полевого материала выявлены возбудители следующих инфекций: туляремии, КГЛ, ЛЗН, ИКБ, риккетсиозов,



Рисунок 1. Места обнаружения возбудителей (маркеров) туляремии, КГЛ, ЛЗН (● — выделение культуры *F. tularensis*; ● — обнаружение маркеров возбудителя туляремии (ПЦР, РНАТ); ◆ — обнаружение маркеров вируса ККГЛ (ПЦР, ИФА); ▲ — обнаружение маркеров вируса ЗН; ▨ — обследованная территория)

Figure 1. Places of detection of pathogens (markers) of tularemia, CHE, WNF (● — detection of culture of *F. tularensis*; ● — detection of markers of tularemia pathogen (PCR, RNAb); ◆ — detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus markers (PCR, ELISA); ▲ — detection of West Nile virus markers; ▨ — inspected area)

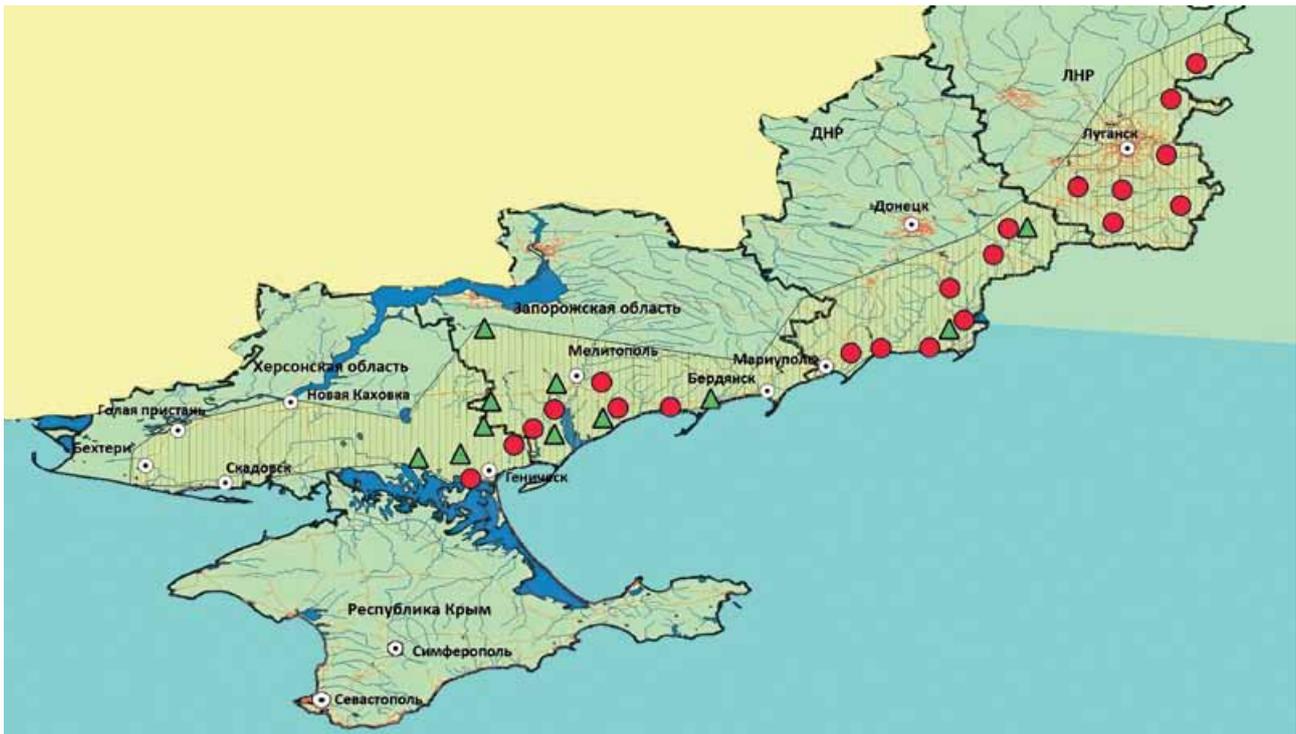


Рисунок 2. Места обнаружения маркеров возбудителей ИКБ, риккетсиозов (▲ — обнаружение маркеров возбудителя ИКБ; ● — обнаружение маркеров возбудителей риккетсиозов; ■■■■■ — обследованная территория)
Figure 2. Places of detection of markers of ITB, rickettsioses (▲ — detection of markers of ITB; ● — detection of markers of rickettsioses; ■■■■■ — inspected area)

ГАЧ, лептоспирозов, ГЛПС, Ку-лихорадки, кишечного иерсиниоза, лихорадок Батаи, Инко, Синдбис, Тягиня (рис. 1, 2).

Впервые была подтверждена циркуляция **вируса ККГЛ** на территории Запорожской области методом ПЦР. В частности, РНК вируса обнаружена в трёх пулах имаго иксодовых клещей *Rhipicephalus rossicus*, снятых с МРС (с. Райновка, Бердянский район), доля положительных проб по району составила 3,1 % и имаго *H. marginatum*, снятых с КРС (с. Спасское, Мелитопольский район), доля положительных проб по району — 0,4 %.

В ДНР РНК вируса ККГЛ выявлена в одной пробе органов от серого хомячка (с. Малая Шишовка, Амвросиевский район), одной пробе имаго иксодовых клещей *Dermacentor reticulatus*, снятых с собаки (г. Амвросиевка, Амвросиевский район), и одной пробе имаго *Rh. rossicus* (с. Васильевка, Старобешевский район).

На территории новых субъектов установлена высокая активность природного очага **туляремии**, относящегося к очагу лугового и водно-ручьевого типов.

В ДНР циркуляция *F. tularensis* выявлена в популяциях носителей (домовая мышь, европейская лесная мышь, курганчиковая мышь, малая лесная мышь, малая белозубка, общественная полевка, обыкновенная полевка, серая крыса) и переносчиков (иксодовые клещи *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *Rh. rossicus*, *H. marginatum*, кровососущие комары *Aedes caspius*, *Anopheles hyrcanus*, *Coquilletidia richardii*). Изолировано пять культур возбудителя из проб иксодовых клещей *Rh. rossicus* (Новоазовский район, с. Безымянное).

В полевом материале, собранном на территории ЛНР, АГ и специфические фрагменты ДНК *F. tularensis* обнаружены в пробах от ММ I группы чувствительности (обыкновенной бурозубки, домовой мыши, курганчиковой мыши, европейской лесной мыши, желтогорлой мыши, малой лесной мыши, обыкновенной полевки, рыжей полевки) и II группы чувствительности (серого хомячка и лесной сони), а также в пробах кровососущих членистоногих (комаров *Aedes excrucians*, клещей *Rh. rossicus* и *H. Marginatum*). Из пробы *H. marginatum* (Краснодонский район, пгт. Светличный) изолирована культура возбудителя.

С помощью биопробы выделен штамм *F. tularensis* из трупа полевки общественной, найденного в Мелитопольском районе Запорожской области.

ДНК возбудителя туляремии обнаружена в одном пуле комаров *C. pipiens*, собранных в окр. пос. Новогригоровка Генического района Херсонской области. Были получены положительные результаты при исследовании в РНАт проб комаров *C. pipiens*, собранных в Скадовском и Каховском районах Херсонской области, однако выделить культуру возбудителя туляремии не удалось.

Генетический материал **вируса ЗН** выявлен в пулах комаров *Culex pipiens*: в Запорожской области в Мелитопольском и Токмакском районах на четырёх обследованных участках зараженность проб колебалась от 4,76% до 25,0%, в Херсонской области в г. Голая Пристань (Скадовский район) зараженность проб составила 3,45%.

Специфические фрагменты ДНК возбудителей **ИКБ** обнаружены в объектах полевого материала, собранного

на территории всех новых регионов. В Запорожской (Мелитопольский и Бердянский районы) и Херсонской (Генический район) областях доля положительных пулов клещей *Ixodes redikorzevi* составляла от 3,5% до 5,6%, проб мышевидных грызунов (хомячок серый, мышь степная, мышь малая лесная, мышь курганчиковая) — от 10,9% до 100%. В ДНР (Амвросиевский, Мангушский, Новоазовский, Тельмановский, Старобешевский, Шахтерский районы) доля положительных пулов иксодовых клещей *Ixodes ricinus* колебалась от 33,3% до 100%, *I. redikorzevi* — 63,6%, *D. reticulatus* — от 1,6% до 25%, *D. marginatus* — 10%, *Rh. rossicus* — 11,1%. Доля проб ММ (мышь домовая, мышь лесная европейская, мышь малая лесная, мышь желтогорлая, мышь курганчиковая, белозубка малая, полевка общественная, полевка обыкновенная, серый хомячок) варьировалась от 19,8% до 100%. В ЛНР (Антрацитовский, Беловодский, Лутугинский, Свердловский, Краснодонский, Меловской, Станично-Луганский) доля положительных пулов иксодовых клещей *I. ricinus* составила от 20,3% до 100%, *D. reticulatus* — 33%, *D. marginatus* — 50%, *Rh. rossicus* — от 25,0% до 63,3%, а доля проб ММ (мышь домовая, мышь малая лесная, мышь желтогорлая, мышь курганчиковая, белозубка малая, полевка обыкновенная, полевка рыжая, серый хомячок) — от 8,6% до 100%.

Риккетсии группы клещевых пятнистых лихорадок выявлены в 55 пулах иксодовых клещей видов *H. marginatum*, *Haemaphysalis punctata*, *Hyalomma scupense*, *Rh. rossicus*, *I. redikorzevi*, *D. reticulatus* в Бердянском (доля положительных проб — 21,1%), Васильевском (33,3%) и Мелитопольском (12,5%) районах Запорожской области, Геническом (8,0%) и Новотроицком (100%, исследована одна проба) районах Херсонской области.

Маркеры возбудителя **ГАЧ** детектировали в четырёх пулах иксодовых клещей *I. redikorzevi*, собранных в Бердянском и Мелитопольском районах Запорожской области. Доля положительных пулов составила 2,8% и 1,5% соответственно. В ДНР специфические фрагменты ДНК *Anaplasma phagocytophilum* обнаружены в шести пробах ММ, отловленных в Шахтерском, Новоазовском, Мангушском и Тельмановском районах серого хомячка, малой лесной мыши, домовой мыши, трёх пробах от обыкновенной полевки и в одном пуле имаго иксодовых клещей *D. marginatus*, снятых с КРС. В ЛНР генетический материал возбудителя ГАЧ выявлен в четырёх пулах клещей *I. ricinus*, собранных в окрестностях г. Луганска. Доля положительных пулов составила 33,3%.

В ДНР (Новоазовский район) в двух пробах от мыши лесной европейской обнаружена ДНК возбудителя **Кулихорадки**. В ЛНР генетические маркеры определены в одной пробе от малой лесной мыши (Лутугинский район). Доля положительных проб составила 10% и 4,3% соответственно.

Методом РМА выявлены Ат к возбудителю **лептоспироз** у малой лесной мыши, добытой на территории Генического района Херсонской области (окр. с. Сивашское), заражённость проб — 10%. Методом ПЦР лептоспиры детектированы в пробах от курганчиковой мыши и обыкновенной полевки, добытых на территории Старобешевского района ДНР, и в одной пробе от малой лесной мыши из Станично-Луганского района ЛНР. Доля положительных проб составила 25%, 23% и 14,3% соответственно.

Специфические фрагменты ДНК *Yersinia enterocolitica* обнаружены в одной пробе от малой белозубки (Мангушский район) и одной пробе от лесной мыши (Тельмановский район), отловленных на территории ДНР. В ЛНР маркеры возбудителя **кишечного иерсиниоза** выявлены в четырёх пробах от ММ: полевка обыкновенная (Лутугинский район), мышь малая лесная (Свердловский и Краснодонский районы), лесная соня (Краснодонский район).

Маркеры возбудителя **ГЛПС** выявлены в пробах от ММ (малая белозубка, домовая мышь, европейская лесная мышь), отловленных на территории ДНР (Старобешевский, Тельмановский, Шахтерский, Новоазовский, Амвросиевский районы). Доля положительных проб по районам составляла от 6,6% до 20%. В ЛНР АГ ортохантавирусов обнаружены в пробах от грызунов и насекомых: полевка обыкновенная, малая белозубка, серый хомячок, европейская лесная мышь и малая лесная мышь, отловленных в биотопах Свердловского и Лутугинского районов. Доля положительных проб варьировалась от 5,8% до 16,6%.

Впервые на территории ДНР (Мангушский район) выявлена спонтанная инфицированность ММ **вирусами Инко, Синдбис, Батаи и Тягиня**. АГ вируса Синдбис обнаружен в пробе от общественной полевки, АГ вируса Батаи — в пробах от малой белозубки и курганчиковой мыши, АГ вируса Инко — в пробах от желтогорлой мыши и общественной полевки, АГ вируса Тягиня — в пробе от европейской лесной мыши.

На территории ЛНР впервые установлена циркуляция вирусов Инко, Синдбис и Тягиня. АГ вируса Инко выявлен в пяти пробах от ММ (рыжая полевка, обыкновенная полевка, курганчиковая мышь и малая белозубка). АГ вируса Синдбис — в пробе от малой белозубки. АГ вируса Тягиня — в пробе от малой белозубки.

Генетические маркеры **вируса КЭ, МЭЧ** при исследовании проб полевого материала не обнаружены.

Молекулярно-генетический анализ

Проведено изучение геномных последовательностей изолятов нуклеиновых кислот *F. tularensis*, *Borrelia* sp., *Rickettsia* sp., вирусов ККГЛ, ЗН.

Выполнено полногеномное секвенирование РНК-изолята **вируса ККГЛ**, выявленного в пуле клещей *H. marginatum*, собранных на территории Бердянского района Запорожской области. Данный образец принадлежал к генетической линии Европа-1, геноварианту VaVaVa, широко распространённому на территории природного очага КГЛ в Российской Федерации.

Охарактеризованы варианты **вируса ЗН**, выявленные в четырёх пулах комаров *C. pipiens*, отловленных на территории Запорожской области. Исследуемые РНК-изоляты вируса относились к генетической линии 2, группе российских штаммов.

Полногеномное секвенирование штаммов *F. tularensis*, выделенных в 2023 г. на территориях ДНР (Новоазовский, Тельмановский районы) и ЛНР (Краснодонский район), показало, что они относятся к генотипу **V.203 по схеме канонических SNP, что совпадает с генотипом штаммов, изолированных на территории Ростовской области** [10, 11].

На основании анализа нуклеотидной последовательности фрагмента гена 16S РНК установлена видовая

принадлежность **боррелий**, выявленных в семи пулах иксодовых клещей и 24 пробах печени ММ. Определены геновиды *Borrelia afzelii* (27 изолятов, 87%) и *Borrelia miyamotoi* (четыре изолята, 13%). *B. afzelii* широко распространена на территории обследуемых районов Запорожской и Херсонской областей, *B. miyamotoi* была обнаружена только в Запорожской области.

Результаты фрагментарного секвенирования гена *ospA B. afzelii* позволили определить генетическую близость возбудителя, выявленного в Антрацитовском районе ЛНР в 2023 г., и патогенов, обнаруженных в 2022 г. на территориях ЛНР и Ростовской области.

В результате анализа нуклеотидной последовательности фрагмента генов *gltA* (552 п.н.) и *OmpB* (720 п.н.) определена видовая принадлежность **риккетсий**, детектированных в 31 пуле клещей, собранных в Запорожской и Херсонской областях. На данных территориях выявлены риккетсии четырёх геновидов: *Rickettsia aeschlimannii* (12 изолятов — 38,7%), *Rickettsia slovaca* (9 — 29,0%), *Rickettsia heilongjiangensis* (6 — 19,4%), *Rickettsia conorii* (4 — 12,9%).

Штаммы возбудителей природно-очаговых инфекций, выявленные на новых территориях в 2023 г., генетически близки штаммам, циркулирующим в субъектах юга европейской части России, в том числе в Ростовской области, Республике Крым, что может свидетельствовать о существовании единых природных очагов инфекций. Необходимо продолжение планового генетического мониторинга с целью определения особенностей территориального распространения генотипов и установления границ природных очагов инфекций. Требуется проведение углубленной генетической характеристики ряда возбудителей, в том числе *R. conorii* для установления принадлежности к подвиду возбудителя.

Эпидемиологические риски

Существующие в новых субъектах России биогеоценологические системы могут поддерживать эпидемический и эпизоотический процессы по всем актуальным для данных территорий природно-очаговым инфекциям, а имеющиеся в настоящее время социальные условия могут способствовать ухудшению эпидемиологической обстановки по некоторым болезням.

По данным научных источников, на территории ДНР природный очаг туляремии расположен в приморской, центральной и западной частях региона, в ЛНР — в южной и западной, в Херсонской и Запорожской областях — в приморской. Подтверждена циркуляция *F. tularensis* в популяциях носителей и переносчиков, добытых на территории всех четырёх субъектов, что свидетельствует о высокой активности природного очага.

Впервые методом ПЦР установлена циркуляция вируса ККГЛ на территориях Бердянского и Мелитопольского районов Запорожской области. Выявлен возбудитель КГЛ в полевом материале из Амвросиевского и Старобешевского районов ДНР. Индекс обилия клещей вида *H. marginatum* на КРС оценивался как эпидзначимый во всех четырёх субъектах.

При проведении эпизоотологического обследования возбудитель ИКБ патогенного для человека вида *B. afzelii* был обнаружен практически у всех видов мышевидных грызунов и у одного вида насекомоядных и

их эктопаразитов. Маркеры риккетсий детектированы у клещей с очеса ММ различных видов и у комаров. Эпизоотия высокой интенсивности наблюдалась с апреля по август. Определение маркеров возбудителей ИКБ, риккетсиозов и ГАЧ в пробе клещей с очеса белогрудого ежа, а также ИКБ и риккетсиозов в пробе клещей, очесанных с курганчиковой мыши, говорит о наличии не только сочетанных, но и сопряжённых очагов инфекций.

В результате проведённой работы были определены время и контингенты риска по природно-очаговым инфекциям:

- туляремия — природный очаг активен круглогодично, наибольший риск заболевания человека приходится на осенне-зимний период, контингенты риска — военнослужащие, сельскохозяйственные рабочие, сельские жители, рыболовы, охотники (при возобновлении разрешения на охоту);
- КГЛ — природный очаг активен, как правило, с апреля по октябрь, контингенты риска — сельские жители, связанные с разведением КРС и МРС, медработники;
- ИКБ и риккетсиоз — активное функционирование сочетанных и сопряжённых очагов будет продолжаться круглогодично при положительных среднесуточных температурах, наибольший риск — июль-октябрь, контингенты риска — военнослужащие, сельские жители, дачники;
- ЛЗН и лептоспироз — природные очаги, как правило, неактивны при переходе среднесуточных температур воды ниже 13°C, то есть с октября по апрель, наибольший риск — май-сентябрь, контингенты риска — военнослужащие, сельские жители, рыболовы, охотники (при возобновлении разрешения на охоту).

В дальнейшем необходимо продолжить работу по уточнению пространственных границ природных очагов и территории риска по инфекциям в новых субъектах России.

Таким образом, основные угрозы местному населению и временно находящимся в регионе военнослужащим и гражданским лицам связаны со следующими факторами:

- циркуляцией возбудителей природно-очаговых инфекций (подтверждена в ходе лабораторного исследования полевого материала — туляремии, КГЛ, ЛЗН, ИКБ, риккетсиозов, ГАЧ, лептоспирозов, ГЛПС, Кулихорадки, кишечного иерсиниоза, лихорадки Батаи, Инко, Синдбис, Тягиня);
- большим количеством восприимчивых лиц, тесно контактирующих с носителями и переносчиками инфекций в полевых условиях (в частности, военнослужащие);
- возможностью увеличения численности носителей инфекций (ММ) в связи с благоприятными условиями и наличием продовольственной базы в местах дислоцирования воинских контингентов и зайцеобразных в связи с запретом на охоту.

Заключение

В рамках выполнения Комплексного плана в 2023 г. были получены данные о носителях и переносчиках, циркулирующих вариантах возбудителей природно-очаговых инфекций, их генетических особенностях. Эта информация послужила основой для определения территорий, времени и контингентов риска по инфекциям.

Основную эпидемиологическую угрозу для местного и временно находящегося на территории новых субъектов России населения представляют существующие природные очаги туляремии, КГЛ, ЛЗН, лептоспирозов, сочетанные и сопряженные очаги клещевого боррелиоза и риккетсиозов. В ходе проведенной работы получены новые сведения:

- впервые методом ПЦР в Запорожской области (Бердянский и Мелитопольский районы) была обнаружена циркуляция вируса ККГЛ — по результатам полногеномного секвенирования определена принадлежность РНК-изолята вируса ККГЛ из Бердянского района к генетической линии Европа-1, геноварианту VaVaVa, широко распространенному на территории природного очага КГЛ в Российской Федерации;

- впервые на территории ДНР и ЛНР в популяциях ММ (грызунов и насекомых) установлена циркуляция вирусов Инко, Синдбис, Тягина, Батаи;
- на территориях Херсонской и Запорожской областей выявлено наличие сочетанных и сопряженных природных очагов ИКБ, риккетсиозов и ГАЧ;
- по результатам молекулярно-генетического анализа определено, что обнаруженные в 2023 г. возбудители природно-очаговых инфекций (туляремии, КГЛ, ЛЗН, ИКБ) генетически близки штаммам, циркулирующим в субъектах юга европейской части России. Эти данные необходимо использовать при планировании и организации надзорных и профилактических мероприятий в 2024 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Шпак И.М., и др. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(1):43-53. Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Borodai N.V., Shpak I.M., et al. West Nile Fever: Results of Monitoring over the Causative Agent in the Russian Federation in 2021, the Incidence Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):43-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-43-53>
2. Hightower J, Kracalik IT, Vydavko N, Goodin D, Glass G, Blackburn JK. Historical distribution and host-vector diversity of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia, in Ukraine. *Parasit Vectors*. 2014;7:453. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0453-2>
3. Ukhovskiy V, Pyskun A, Korniienko L, Aliekseieva H, Moroz O, et al. Serological prevalence of *Leptospira* serovars among pigs in Ukraine during the period of 2001–2019. *Vet Med-Czech*. 2022;67(1):13-27. <https://doi.org/10.17221/50/2021-VETMED>
4. Kovryha N, Tsyhankova A, Zelenuchina O, Mashchak O, Terkhov R, Rogovskyy AS. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in Ixodid Ticks from Southeastern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21(4):242-246. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2716>
5. Yurchenko OO, Dubina DO, Vynograd NO, Gonzalez JP. Partial Characterization of Tick-Borne Encephalitis Virus Isolates from Ticks of Southern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17(8):550-557. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2094>
6. Lozynskiy I, Shulgan A, Zarichna O, Ben I, Kessler W, et al. Seroprevalence of Old World Hantaviruses and Crimean Congo Hemorrhagic Fever Viruses in Human Populations in Northwestern Ukraine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:589464. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.589464>
7. Nebogatkin I, Onishchuk O, Hnatiuk O, Erber W, Vuković-Janković T. TBE in Ukraine. Chapter 12b. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, eds. *The TBE Book*. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023. https://doi.org/10.33442/26613980_12b34-6
8. Романенко Т.А., Скрипка Л.В. Анализ заболеваемости туляремией населения Донецкого региона. *Университетская Клиника*. 2021;4(41):100–107. Romanenko T.A., Skripka L.V. The analysis of the incidence of tularemia in the population of the Donetsk region. *University Clinic*. 2021;4(41):100–107. (In Russ.) [https://doi.org/10.26435/uc.v0i4\(41\).750](https://doi.org/10.26435/uc.v0i4(41).750)
9. Ефременко Д.В., Кузнецова И.В., Оробей В.Г., Ефременко А.А., Дубянский В.М. и др. Применение риск-ориентированного подхода при планировании и организации противоэпидемического обеспечения массовых мероприятий. *Анализ риска здоровью*. 2017;1:4–12. Efremenko D.V., Kuznetsova I.V., Orobey V.G., Efremenko A.A., Dubyanskiy V.M. et al. Risk-oriented approach application at planning and organizing anti-epidemic provision of mass events. *Health Risk Analysis*. 2017;1:4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.01.10>
10. Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Цимбалистова М.В., Пичурина Н.Л., и др. Сравнительный молекулярно-генетический анализ штаммов *Francisella tularensis*, изолированных в Ростовской области в 2020 г., и последовательностей геномов штаммов, выделенных в различных регионах мира. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(3):59-65. Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Vodopyanov S.O., Tsimbalistova M.V., Pichurina N.L., et al. Comparative Molecular-Genetic Analysis of *Francisella tularensis* Strains Isolated in the Rostov Region in 2020 and Genome Sequences of the Strains Collected in Various Regions of the World. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(3):59-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-3-59-65>
11. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., и др. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):37-47. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., et al. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):37-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>

Информация об авторах

Попова Анна Юрьевна, д.м.н., профессор, Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой организации санитарно-эпидемиологической службы ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>; info@rospotrebnadzor.ru.

Куличенко Александр Николаевич, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>; stavnipchi@mail.ru.

Носков Алексей Кимович, к.м.н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>; noskov-epid@mail.ru.

Ефременко Дмитрий Витальевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7346-0946>; efremenko26@mail.ru.

Волынкина Анна Сергеевна, к.б.н., заведующая лабораторией диагностики вирусных инфекций ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>; volyn444@mail.ru.

Цапко Николай Владимирович, к.б.н., биолог лаборатории медпаразитологии ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5771-2808>; capko_sa@snipchi.ru.

Котенев Егор Сергеевич, к.б.н., заведующий лабораторией микробиологии чумы ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1594>; kotenev_es@snipchi.ru.

Малецкая Ольга Викторовна, д.м.н., профессор, заместитель директора по противоэпидемической работе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>; maletskaya_ov@mail.ru.

Курчева Светлана Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3564-0791>; kurcheva_sa@snipchi.ru.

Васильева Оксана Васильевна, к.м.н., заведующая лабораторией диагностики бактериальных инфекций ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8882>; vasileva_ov@snipchi.ru.

Газиева Алина Юрьевна, к.б.н., заведующая лабораторией медзоологии ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8775-0087>; gazieva_au@snipchi.ru.

Добровольский Олег Павлович, к.м.н., исполняющий обязанности руководителя группы зоолого-паразитологических исследований ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,

Information about the authors

Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотrebnadzor), Moscow, Russia, Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation, Head of Department of Organization of the Sanitary and Epidemiological Service of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>; info@rospotrebnadzor.ru.

Alexander N. Kulichenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>; stavnipchi@mail.ru.

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Head of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>; noskov-epid@mail.ru.

Dmitriy V. Efremenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7346-0946>; efremenko26@mail.ru.

Anna S. Volynkina, Cand. Sci. (Bio.), Head of Laboratory for Diagnostics of Viral Infections, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>; volyn444@mail.ru.

Nikolay V. Tsapko, Cand. Sci. (Bio.), Biologist, Laboratory of Medical Parasitology, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5771-2808>; capko_sa@snipchi.ru.

Egor S. Kotenev, Cand. Sci. (Bio.), Head of Laboratory of Microbiology of Plague, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1594>; kotenev_es@snipchi.ru.

Olga V. Maletskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Anti-Epidemic Work of Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>; maletskaya_ov@mail.ru.

Svetlana A. Kurcheva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Diagnostics of Viral Infections, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3564-0791>; kurcheva_sa@snipchi.ru.

Oksana V. Vasilyeva, Cand. Sci. (Bio.), Head of Laboratory of Diagnostics of Bacterial Infections, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8882>; vasileva_ov@snipchi.ru.

Alina Yu. Gazieva, Cand. Sci. (Bio.), Head of Laboratory of Medical Zoology, Stavropol Anti-Plague Institute of Rosпотrebnadzor, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8775-0087>; gazieva_au@snipchi.ru.

Oleg P. Dobrovolsky, Cand. Sci. (Med.), Acting Head of the Zoological and Parasitological Research Group of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>; dobrovolskii_op@antiplague.ru.

Marina V. Zabashta, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Zoological and Parasitological Research Group of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2134-6476>; zabashta_mv@antiplague.ru.

Anna P. Khametova, Junior Researcher of Laboratory of Experimental Biological Models and Biological Safety of

Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>; dobrovolskii_op@antiplague.ru.

Забашта Марина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник группы зоолого-паразитологических исследований ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2134-6476>; zabashta_mv@antiplague.ru.

Хаметова Анна Петровна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментально-биологических моделей и биологической безопасности ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4329-8340>; khametova_ap@antiplague.ru.

Панасюк Никита Валентинович, к.м.н., зоолог группы зоолого-паразитологических исследований ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1965-6221>; panasyuk_nv@antiplague.ru.

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., врио заместителя директора по научной и экспериментальной работе, заведующая лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>; chemisova_os@antiplague.ru.

Цай Александр Владимирович, младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-1905-3549>; tsay_av@antiplague.ru.

Ананьева Наталья Евгеньевна, руководитель Управления Роспотребнадзора по Донецкой Народной Республике, Донецк, Россия; urpn_80@rospotrebnadzor.ru.

Докашенко Дмитрий Анатольевич, руководитель Управления Роспотребнадзора по Луганской Народной Республике, Луганск, Россия; urpn_81@rospotrebnadzor.ru.

Хаттатова Наталья Владиславовна, руководитель Управления Роспотребнадзора по Запорожской области, Мелитополь, Россия; urpn_85@rospotrebnadzor.ru.

Туров Владимир Михайлович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Херсонской области, Геничск, Россия; urpn_84@rospotrebnadzor.ru.

Вклад авторов

А.Ю. Попова, А.Н. Куличенко, А.К. Носков, Н.Е. Ананьева, Д.А. Докашенко, Н.В. Хаттатова, В.М. Туров — разработка дизайна исследования;

Д.В. Ефременко, А.С. Волынкина, Н.В. Цапко, Е.С. Котенев, О.В. Малецкая, О.В. Васильева, А.Ю. Газиева, О.П. Добровольский, М.В. Забашта, А.П. Хаметова, Н.В. Панасюк, О.С. Чемисова, А.В. Цай — получение и анализ данных;

Д.В. Ефременко, А.С. Волынкина, О.С. Чемисова — написание текста рукописи;

С.А. Курчева, О.С. Чемисова — обзор публикаций по теме статьи.

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4329-8340>; khametova_ap@antiplague.ru.

Nikita V. Panasyuk, Cand. Sci. (Med.), Zoologist of Zoological and Parasitological Research Group of Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1965-6221>; panasyuk_nv@antiplague.ru.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Bio.), Acting Deputy Director for Scientific and Experimental Work, Head of the Laboratory «Collection of Pathogenic Microorganisms» of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>; chemisova_os@antiplague.ru.

Alexander V. Tsai, Junior Researcher of Epidemiology Department of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-1905-3549>; tsay_av@antiplague.ru.

Natalya E. Ananyeva, Head of Rosпотребнадзор Administration of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Russia; urpn_80@rospotrebnadzor.ru.

Dmitriy A. Dokashenko, Head of Rosпотребнадзор Administration of the Lugansk People's Republic, Lugansk, Russia; urpn_81@rospotrebnadzor.ru.

Natalya V. Khattatova, Head of Rosпотребнадзор Administration of Zaporozhye Region, Melitopol, Russia; urpn_85@rospotrebnadzor.ru.

Vladimir M. Turov, Head of Rosпотребнадзор Administration of Kherson Region, Genichesk, Russia; urpn_84@rospotrebnadzor.ru.

Authors' contribution

A.Yu. Popova, A.N. Kulichenko, A.K. Noskov, N.E. Ananyeva, D.A. Dokashenko, N.V. Khattatova, V.M. Turov — research concept development;

D.V. Efremenko, A.S. Volynkina, N.V. Tsapko, E.S. Kotenev, O.V. Maletskaya, O.V. Vasilyeva, A.Yu. Gazieva, O.P. Dobrovolsky, M.V. Zabashta, A.P. Khametova, N.V. Panasyuk, O.S. Chemisova, A.V. Tsai — obtaining and analysis of the data;

D.V. Efremenko, A.S. Volynkina, O.S. Chemisova — writing the text of the manuscript;

S.A. Kurcheva, O.S. Chemisova — review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 11.12.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 01.02.2024

УДК: 616.9:57.083.33:(470.61)

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-19-26>

Серологический мониторинг актуальных природно-очаговых инфекций в Ростовской области (2020–2022 гг.)

Е.А. Березняк¹, А.В. Тришина¹, Н.Л. Пичурина¹, Л.А. Егиазарян¹, И.Р. Симонова¹, Н.Е. Гаевская¹,
Ф.В. Логвин², В.В. Баташев², А.К. Носков¹

¹Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Березняк, bereznyak_ea@antiplagua.ru

Аннотация. Цель: изучить уровень иммунной прослойки населения к циркулирующим возбудителям природно-очаговых инфекционных болезней для установления эпидемической активности природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний на территории Ростовской области. **Материалы и методы:** сыворотки крови здоровых доноров, проживающих на административных территориях области, собраны в период с 2020 по 2022 гг. Специфические антитела в сыворотках крови определяли методом ИФА. В качестве серологического маркера перенесённой инфекции использовали сывороточные специфические иммуноглобулины класса IgG. **Результаты:** IgG к вирусу Крымской геморрагической лихорадки в 2020 г. не обнаружены. В 2021 г. доля серопозитивных результатов составила 0,7 %, в 2022 г. — 2,0 %. Доля IgG к вирусу Западного Нила в 2020 г. — 8,7 %, в 2021 г. — 9,9 %, в 2022 г. — 12,4 %. Серологическое тестирование выявило иммунную прослойку к иксодовым клещевым боррелиозам в 2020–2022 гг.: 3,1 %, 2,6 % и 2,0 % соответственно. Антитела к хантавирусам, возбудителям геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крови жителей области в 2020 г. обнаружены в 7,0 % проб, 2021 г. — 4,5 %, в 2022 г. — 7,1 %. Доля положительных проб при исследовании на лихорадку Ку в 2022 г. составила 2,3 %. **Заключение:** результаты проведённого серологического мониторинга позволили выявить на территории двух районов области циркуляцию возбудителей КГЛ, ЛЗН, ИКБ, лихорадки Ку, хантавирусов. Обнаружение специфических антител в сыворотках крови здоровых доноров свидетельствует об эпидемической активности природных очагов. Также комплексное исследование здоровых доноров расширило представление об ареале наиболее актуальных природно-очаговых инфекций, таких как (КГЛ, ЛЗН, ИКБ), так и реже регистрируемых в настоящее время (ГППС и лихорадка Ку).

Ключевые слова: серологический мониторинг, природно-очаговые инфекции, Крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила, иксодовые клещевые боррелиозы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лихорадка Ку, заболеваемость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Березняк Е.А., Тришина А.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Симонова И.Р., Гаевская Н.Е., Логвин Ф.В., Баташев В.В., Носков А.К. Серологический мониторинг актуальных природно-очаговых инфекций в Ростовской области (2020 - 2022 гг.). *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):19-26. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-19-26.

Serological monitoring of actual natural focal infections in the Rostov region (2020–2022)

E.A. Bereznyak¹, A.V. Trishina¹, N.L. Pichurina¹, L.A. Egiazaryan¹, I.R. Simonova¹, N.E. Gayevskay¹,
F.V. Logvin², V.V. Batashev², A.K. Noskov¹

¹Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Elena A. Bereznyak, bereznyak_ea@antiplagua.ru

Annotation. Objective: to study the level of the immune layer of the population to pathogens of natural focal infectious diseases in order to establish the epidemic activity of natural foci of particularly dangerous infectious diseases in the Rostov region. **Materials and methods:** blood serums of healthy donors living in the administrative territories of the region were collected in the period from 2020 to 2022. Specific antibodies in blood sera were determined by the ELISA method. Serum specific IgG class immunoglobulins were used as a serological marker of the transmitted infection. **Results:** IgG to the Crimean hemorrhagic fever virus was not detected in 2020. In 2021, the share of seropositive results was 0.7%, in 2022 — 2.0%. The proportion of IgG to

West Nile virus in 2020 was 8.7%, in 2021 — 9.9%, in 2022 — 12.4%. Serological testing revealed an immune layer to ixodic tick-borne borreliosis in 2020–2022: 3.1%, 2.6% and 2.0%, respectively. Antibodies to hantaviruses, pathogens of hemorrhagic fever with renal syndrome in the blood of residents of the region in 2020 were found in 7.0% of samples, in 2021 — 4.5%, in 2022 — 7.1%. The share of positive samples in the study for Ku fever in 2022 was 2.3%. **Conclusion:** Seropositive samples were detected for all studied natural focal infections. The greatest variety of natural focal infections confirmed by serological monitoring data was detected in cities (Rostov-on-Don, Taganrog, Zernograd, Kamensk-Shakhtinsky) and districts of RO (Salsky, Neklinovsky, Remontnensky). Conclusion. The results of the serological monitoring made it possible to identify the circulation of pathogens of KGL, LZN, ICB, Ku fever, hantaviruses in the territory of two districts of the region. The detection of specific antibodies in the blood sera of healthy donors indicates the epidemic activity of natural foci. Also, a comprehensive study of healthy donors expanded the understanding of the area of the most relevant natural focal infections such as (KGL, LZN, ICB), and less frequently registered at present (HFRS and Ku fever).

Keywords: serological monitoring, natural focal infections, Crimean hemorrhagic fever, West Nile fever, ixodic tick-borne borreliosis, hemorrhagic fever with renal syndrome, Ku fever, morbidity.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Bereznyak E.A., Trishina A.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Gayevskaya N.E., Logvin F.V., Batashev V.V., Noskov A.K. Serological monitoring of actual natural focal infections in the Rostov Region (2020–2022). *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):19-26. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-19-26.

Введение

Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями является важным инструментом общественного здравоохранения, который позволяет выявлять тенденции развития эпидемического процесса, территории, время и группы риска, а также новые патогены [1]. По мнению Б.Л. Черкасского, изучение популяционного иммунитета входит в систему эпидемиологического надзора за инфекциями, позволяя получать информацию о циркуляции возбудителей инфекционных болезней на разных территориях, среди разных групп населения [2]. Серологические исследования являются значимым компонентом для понимания распространённости циркулирующих в регионе возбудителей. Лабораторно подтверждённые сведения об уровне популяционного иммунитета в отношении актуальных инфекций позволяют проводить оценку риска и степени их эпидемиологической опасности [3]. В последнее время серологические методы всё чаще используют как инструмент, позволяющий генерировать большой объём информации и определять тактику здравоохранения в отношении инфекционных болезней. Ещё одним преимуществом серологического мониторинга является то, что поперечное исследование для понимания спектра циркулирующих в регионе патогенов может быть выполнено как «одномоментное» мероприятие [4].

Циркуляция различных видов возбудителей и их неравномерное распределение в пределах природных очагов является причиной того, что до сих пор остаётся много неизученных вопросов о характере межвидовых взаимодействий [5].

Ростовская область (РО) является эндемичной по туляремии, Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ), лихорадке Западного Нила (ЛЗН), иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ), лихорадке Ку [6, 7]. Данные статистического учёта в структуре инфекционной заболеваемости свидетельствуют о значительной доле природно-очаговых инфекций (ПОИ) вирусной и бактериальной этиологии. Наибольший удельный вес (88,7 %) зарегистрированных ПОИ составляют три, а именно КГЛ, ЛЗН и ИКБ, оставшаяся доля приходится на спорадические случаи заболевания псевдотуберкулёзом,

иерсиниозом, лептоспирозом, бруцеллёзом, туляремией, бешенством и лихорадкой Ку¹.

Комплексные исследования сывороток крови позволяют создать более полную картину спектра инфекционной патологии. В сочетании с географической локализацией этот подход может собрать для анализа информацию о пространственно-временном распределении эпидемического процесса [8]. Серологические исследования дают дополнительную информацию о широте циркуляции возбудителей инфекционных болезней на разных территориях и среди разных групп населения за длительные периоды времени [9].

Цель исследования — изучение уровня иммунной прослойки населения к некоторым возбудителям природно-очаговых инфекционных болезней, циркулирующих на территории РО в 2020–2022 гг.

Материалы и методы

Характеристика заболеваемости проведена методом эпидемиологического анализа с использованием отчётов данных и форм статистического учёта.

Образцы крови получены в период с 2020 по 2022 гг. от здоровых доноров, проживающих в Ростовской области в городах (Ростов-на-Дону, Каменск-Шахтинский, Волгодонск, Шахты, Таганрог, Зерноград, Морозовск) и районах (Сальский, Ремонтненский, Неклиновский, Азовский, Веселовский, Заветинский, Целинский). При отборе учитывали постоянное проживание доноров на различных административных территориях Ростовской области и отсутствие в анамнезе перенесённых ранее ПОИ. Биоматериал получен в соответствии с принципами законности и соблюдения этических норм. От каждого донора было получено информированное добровольное согласие. Всего протестировано 1295 сывороток крови (2020 г. — 419; 2021 г. — 424; 2022 г. — 452).

Серологический мониторинг предусматривал исследование в одной пробе широкого спектра антител

¹ Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2021 году от 31 Мая 2022 г. Доступно по: http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=96&Itemid=116. Ссылка активна на 11 сентября 2023

к возбудителям изучаемых инфекций: КГЛ, ЛЗН, ИКБ, геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС). Специфические антитела в образцах крови доноров определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве серологического маркера перенесённой инфекции в работе использовали сывороточные специфические IgG-антитела.

Образцы тестировали с использованием коммерческих наборов производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G: «ВектоКрым-КГЛ-IgG» к вирусу Крымской-Конго геморрагической лихорадки, «ВектоНил-IgG» к вирусу Западного Нила, «Вектор ВКЭ – IgG» к вирусу клещевого энцефалита (КЭ), «ЛаймБест-IgG» к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов (болезнь Лайма), «ВектоХанта-IgG» к хантавирусам в сыворотке (плазме) крови, в соответствии с инструкциями производителей. Для выявления антител класса G к антигенам коксиелл Бернета использовали тест-систему (ИФА-анти-КУ-G) (производства НИИЭМ им. Пастера), предназначенную для серологической текущей и ретроспективной *in vitro* диагностики Ку-лихорадки (коксиеллеза) по наличию антител IgG-класса в сыворотке крови человека. Оптическую плотность измеряли на регистрирующем фотометре Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Доверительные интервалы для доли серопозитивных сывороток рассчитывали по методу Уилсона при доверительной вероятности $p \geq 0,95$ с использованием программных средств, предоставляемых сайтом <https://epitools.ausvet.com.au>.

Результаты

Для повышения эффективности системы эпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения РО с 2020 г. специалисты Ростовского-на-Дону противочумного института регулярно проводят исследования состояния уровня популяционного иммунитета в отношении КГЛ, ЛЗН, ИКБ и для оценки степени риска возможного распространения ГЛПС. Результаты мониторинга вносят в базу данных «Серологический мониторинг природно-очаговых инфекций на территории Ростовской области» (Свидетельство о государственной регистрации №2020621999 от 22 октября 2020 г.).

Одновременное измерение уровня антител к нескольким патогенам, дает информации о структуре инфекционной заболеваемости в регионе и циркулирующих возбудителях [10].

Крымская геморрагическая лихорадка. В последние годы отмечено расширение нозоареала КГЛ в РО. В 2020 г. больные КГЛ выявлены на территории девяти административных районов (Красносулинский, Морозовский, Волгоградской, Пролетарский, Октябрьский, Целинский, Сальский, Зимовниковский, Орловский (15 случаев)). В 2021 г. заболеваемость регистрировали в 11 административных районах (Обливский, Заветинский, Сальский, Пролетарский, Зимовниковский, Мартыновский, Семикаракорский, Азовский, Дубовский, Целинский, Белокалитвенский (16 случаев)) [9]. В 2022 г. в области зарегистрировано 24 случая КГЛ (0,57 на 100 тыс. населения), что выше показателей прошлого года (16 случаев, 0,38 на 100 тыс. населения), заболеваемость регистрировали

уже в 13 административных районах (Кагальницкий, Морозовский, Тацинский, Пролетарский, Аксайский, Октябрьский, Егорлыкский, Сальский, Целинский, Дубовский, Зимовниковский, Орловский, Ремонтненский и г. Новошахтинск).

При проведении серологического мониторинга среди населения на наличие IgG к возбудителю КГЛ в 2020 г. антитела не обнаружены. В 2021 г. доля серопозитивных результатов составила 0,7 % [0,2–2,0]. Иммуноглобулины класса G зарегистрированы у доноров в городах Таганрог и Зерноград. В 2022 г. доля серопозитивных результатов по РО составила 2,0 % [1,1–3,7]. Положительные пробы выявлены в Сальском районе (5,7%), единичные — в Азовском, Заветинском, Неклиновском районах и г. Ростове-на-Дону. Среди серопозитивных доминировали мужчины (58,3 %), средний возраст которых составил 52,8 лет.

Полученные результаты свидетельствуют об активности природных очагов КГЛ и контактах местного населения с компонентами их паразитарной системы. При анализе территориального распределения заболеваемости и положительных находок серологического мониторинга отмечены совпадения в Сальском, Азовском и Заветинском районах. На территории Неклиновского района и городах Ростове-на-Дону, Зернограде, Таганроге при отсутствии регистрации заболеваемости обнаружены серопозитивные пробы среди здоровых доноров.

Лихорадка Западного Нила. Случаи заболевания людей ЛЗН официально регистрируют в Ростовской области (РО) с 1999 г., современный нозоарел включает 11 административных районов: Чертковский, Красносулинский, Каменский, Весёловский, Мясниковский, Азовский, Аксайский, Матвеево-Курганский, Неклиновский, Егорлыкский, Сальский и рекреационные зоны шести городов — Ростова-на-Дону, Батайска, Каменска-Шахтинского, Новошахтинска, Таганрога и Шахт. В 2020 г. заболеваемость ЛЗН не регистрировали, в 2021 г. выявлено два лабораторно подтвержденных случая, на двух административных территориях в г. Батайск и Аксайском районе [11]. В 2022 г. — два верифицированных случая (гг. Ростов-на-Дону и Волгодонск).

Несмотря на отсутствие регистрации случаев заболевания, в 2020 г. антитела к вирусу Западного Нила (ВЗН) в сыворотках крови были обнаружены практически на всех обследованных территориях области. Суммарная доля IgG в высоких титрах составила 8,7 % [6,2–12,1] в Ростове-на-Дону — 2,8 %, в Каменске-Шахтинском — 8,3 %, в Волгодонске — 8,1 % и в следующих районах области: Неклиновском — 25,0 %, Сальском — 16,6 %, Ремонтненском — 9,1 %. В Неклиновском районе в 12 исследованных пробах обнаружено три положительных результата.

В 2021 г. положительные пробы выявлены в 9,9 % [7,4–13,1] проб. Антитела к ВЗН зафиксированы в Морозовске — 20,6 %, Волгодонске — 10,0 %, Шахтах — 8,9 %, Таганроге — 8,2 %, Ростове-на-Дону — 5,9 %, Каменске-Шахтинском — 5,6 %, Зернограде — 5,0 % и двух административных районах области: Неклиновском — 17,1 % и Сальском — 8,6 %.

В 2022 г. антитела к ВЗН обнаружены у 12,4 % [9,8–15,6] доноров. Уровень иммунной прослойки населения

в Весёловском районе составил 22,2 %, в г. Ростове-на-Дону — 18,0 %, Неклиновском районе — 12,2 %, Сальском — 11,9 %, Азовском — 9,7 %, Заветинском — 7,5 %.

Для исключения антигенной перекрёстной реакции, которая существует между ВЗН и вирусом клещевого энцефалита [12] все положительные на ЛЗН пробы сыворотки крови доноров проверяли на перекрёстную реактивность к КЭ. В 2020 и 2021 гг. ни в одном случае перекрёстных реакций не обнаружено. В 2022 г. антитела в титре 1:100 к возбудителю клещевого вирусного энцефалита зафиксированы в двух пробах, полученных из Неклиновского района (женщины старше 80 лет).

Несмотря на низкий уровень заболеваемости в течение 2020–2022 гг., результаты проведённого серологического мониторинга показали значительный уровень серопревалентности к ВЗН у жителей крупных городов и районов РО, территориальные совпадения с заболеваемостью выявлены в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Шахтах, Таганроге и Неклиновском, Азовском, Сальском, Веселовском районах. Несмотря на отсутствие регистрации случаев болезни ЛЗН, в процессе мониторинга выявлены антитела у жителей городов Морозовск, Волгодонск, Зерноград, Заветинского и Ремонтненского районов. Обнаружение антител к ВЗН у здорового населения на различных территориях РО свидетельствует о широком ареале возбудителя и, возможно, об иммунной прослойке после перенесённого в легкой или субклинической форме заболевания. В целом за три года исследования, средний возраст серопозитивных лиц составил 55 лет, положительные результаты чаще встречались у женщин (54,1 %).

Ежегодное выявление высоких долей серопозитивных проб можно объяснить тем, что большинство (до 80 %) людей, инфицированных ВЗН, не имеет выраженной симптоматики болезни. Часто факт перенесённой болезни остается неустановленным [13, 14].

Иксодовый клещевой боррелиоз. На территории РО в настоящее время расположены природные и антропогенные очаги иксодового клещевого боррелиоза. Но зоарел охватывает 24 административные территории и включает 11 городов (Ростов-на-Дону, Азов, Батайск, Волгодонск, Донецк, Каменск–Шахтинский, Новочеркасск, Сальск, Таганрог, Шахты, Гуково) и 13 административных районов (Тарасовский, Каменский, Белокалитвинский, Багаевский, Матвеево-Курганский, Куйбышевский, Мясниковский, Азовский, Аксайский, Родионово – Несветайский, Зерноградский, Сальский, Орловский) [15].

В 2020 г. случаи заболевания ИКБ не регистрировали, однако при серологических исследованиях положительные пробы (IgG) обнаружены у доноров, проживающих в Ростове-на-Дону — 8,3 %, Таганроге — 5,1 %, единичные положительные пробы встречались в Волгодонске, Сальском, Ремонтненском и Неклиновском районах.

В 2021 г. зарегистрировано пять случаев ИКБ в Орловском районе (1), городах Каменске-Шахтинском (1) и Ростове-на-Дону (3). При серомониторинге наибольшее число положительных результатов было получено в Неклиновском районе (8,6 %), Ростове-на-Дону (5,9 %) и Морозовске (5,9 %), единичные положительные находки выявлены в гг. Каменске-Шахтинском, Шахтах и в Сальском районе.

В 2022 г. выявлено 13 случаев ИКБ: единичные случаи в Сальском, Куйбышевском, Каменском районах и городах Азове, Гуково, Таганроге, Шахтах и шесть случаев болезни в Ростове-на-Дону. Положительные пробы у доноров обнаружены в Неклиновском районе (6,1 %), Ростове-на-Дону (3,6 %), единичные случаи встречались в Азовском районе.

Серологическое тестирование крови здоровых доноров, проведённое в 2020–2022 гг., показало наличие контактов местного населения с возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов, доля серопозитивных проб составила 3,1 % [1,7 – 5,5], 2,6 % [1,5 – 4,6] и 2,0 % [1,1 – 3,7] соответственно. Положительные результаты в 70,0 % случаев, были получены при исследовании материала, собранного от мужчин в возрасте от 43 до 88 лет.

В течение трёх лет наблюдения сероположительные находки выявлены в Неклиновском районе без регистрации случаев болезни. В Ростове-на-Дону IgG к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов выявлялись у жителей в течение трёх лет исследований с регистрацией болезни в 2021 и 2022 гг. Территориальное совпадение заболеваемости и выявления антител к антигенам боррелий в сыворотках крови местных жителей зафиксировано в Сальском и Азовском районах и Ростове-на-Дону, Шахтах, Таганроге, Волгодонске, Каменске-Шахтинском.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Первый лабораторно подтвержденный (в ИФА) случай болезни ГЛПС в Ростовской области был зафиксирован в 2018 г. в Песчанокосском районе. В 2019 г. выявлено два случая болезни (показатель на 100 тыс. населения — 0,05) (г. Ростов-на-Дону, Мясниковский район) [8]. В 2020–2021 гг. официальных данных о случаях регистрации ГЛПС в РО нет. В 2022 г. зарегистрировано два случая болезни в Ростове-на-Дону и Таганроге. Референс-центр по мониторингу заболеваемости ГЛПС включил Ростовскую область во вторую группу — с низким уровнем заболеваемости (с диапазоном интенсивного показателя заболеваемости от 0,05 до 0,91 на 100 тыс. населения) [16].

Вирусоспецифические антитела класса G у здоровых доноров в 2020 г. обнаружены в 7,0 % [4,1–11,6] случаев в Таганроге — 10,8 %, Волгодонске — 4,1 %, Ростове-на-Дону — 2,8 %, Ремонтненском (13,5 %) и Сальском (12,2 %) районах.

В 2021 г. по результатам исследования подтверждено наличие специфических антител класса G к ГЛПС на различных территориях с частотой от 1,9 % до 14,3 %, в среднем доля серопозитивных результатов составила 4,5 % [2,9–6,9]. Антитела выявлены в Таганроге — 14,3 %, Морозовске — 11,8 %, Шахтах — 5,4 %, Зернограде — 5,0 %. Единичные случаи фиксировали в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Волгодонске.

В 2022 г. положительные результаты получены у 7,1 % [5,1–9,8] доноров. Антитела обнаружены у жителей ряда районов области: Ремонтненском — 15,7 %, Неклиновском — 14,3 %, Сальском — 13,0 %, а также в Ростове-на-Дону — 4,3 %. Единичные положительные пробы регистрировали в Веселовском и Целинском районах.

В последние годы в целом по стране за счёт расширения сектора садово-огородных товариществ, зон отдыха горожан и выездов в энзоотические районы отмечен рост

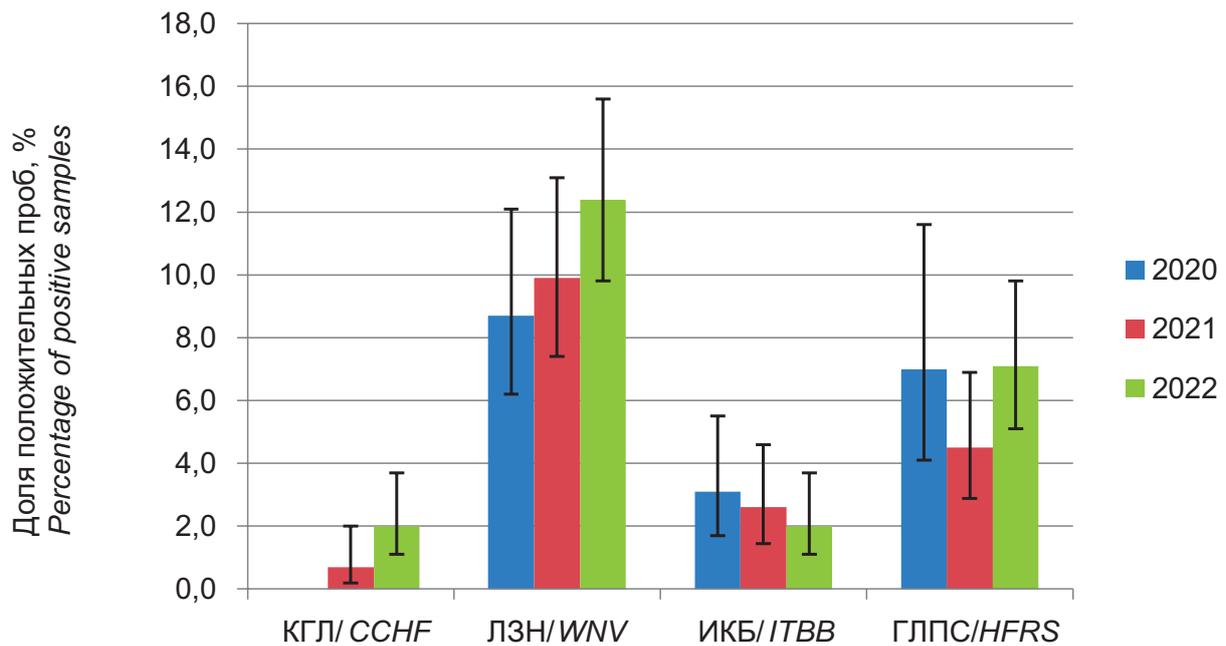


Рисунок 1. Уровень иммунной прослойки к ПОИ в РО в 2020–2022 гг.
Figure 1. The level of the immune layer to NFI in RR in 2020–2022

заболевших этой инфекцией среди городского населения. В природных очагах ГЛПС, где циркулирует возбудитель хантавируса Пуумала, отмечен высокий процент (64,6 %) заражения городских жителей [17].

В результате мониторинга антитела к хантавирусам выявлены у жителей 12 обследованных территорий. Среди серопозитивных доминировали жители небольших городов с преобладанием частных домовладений и приусадебных хозяйств, средний возраст которых составил 50,6 лет (53,8% женщин, 46,2% мужчин).

Результаты, полученные в ходе комплексного серологического мониторинга, указывают на наличие иммунной прослойки населения РО к изученному спектру ПОИ, изменение долей положительных проб за период исследования 2020–2022 гг. отражено на рисунке 1. Серопозитивные пробы выявлены ко всем изучаемым ПОИ, что является подтверждением их активной циркуляции в биоценозах области. Как видно из рисунка, перекрытие доверительных интервалов для результатов 2020, 2021 и 2022 гг. имеет место для каждой из представленных инфекций, что свидетельствует об отсутствии достоверных различий.

Лихорадка Ку. Она известна в Ростовской области с начала 50-х гг. XX в., когда при проведении исследований по изучению уровня иммунной прослойки населения к *Coxiella burnetii* в группах риска были выявлены серопозитивные результаты от 15,3 % до 22,0 % [18]. Позже случаи заболевания отмечали на степных территориях юго-востока: в Сальском (1994 и 2002 гг.) и Песчанокоспском (2002 г.) административных районах, а также в г. Ростове-на-Дону (1994, 2001 г.).

В 2022 г. после длительного периода эпидемиологического благополучия на территории трёх районов РО (Ремонтненском, Сальском и Целинском) было

зарегистрировано 27 случаев заболевания лихорадкой Ку^{2,3}. С целью уточнения возможных контактов населения с возбудителем *C. burnetii* в районах, где регистрировали случаи болезни, проведён серологический скрининг среди 308 местных жителей. Доля серопозитивных проб составила 2,3 %. Специфические антитела присутствовали в сыворотках крови жителей Сальского (3,0%) и Ремонтненского (1,3%) районов. В Целинском районе антитела не обнаружены. С учётом большой эпидемиологической значимости данной инфекционной болезни актуальной задачей является дальнейшее изучение серопревалентности среди жителей области к лихорадке Ку.

Заключение

В ходе проведённых исследований установлена высокая доля ЛЗН и ГЛПС серопозитивных доноров, при этом заболеваемость этими инфекциями в РО находится на низком уровне. Выявленные в ходе мониторинга антитела к ВЗН у жителей городов Морозовск, Волгодонск, Зерноград, Заветинского и Ремонтненского районов при отсутствии регистрации заболеваемости свидетельствуют о продолжающейся циркуляции ВЗН в этих районах и интенсивном контакте населения с возбудителем. Антитела

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2021 году. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022. 340 с. http://61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=11464:2022-08-30-11-16-10&catid=38:2009-09-16-04-45-57&Itemid=57. Ссылка активна на 26 декабря 2022.

³ Пичурина Н.Л., Сокиркина Е.Н., Симакова Д.И. и др. «Клинико-эпидемиологическая характеристика случаев лихорадки Ку в Ростовской области». Сборник XVI Межгосударственная научно-практическая конференция по вопросам санитарной охраны территории и снижения риска распространения чумы. Санкт-Петербург: 2022:144-145.

к хантавирусам обнаружены в разные годы у жителей 12 обследованных территорий, при выявлении случаев болезни только в 2022 г. в Ростове-на-Дону и Таганроге.

Проведённые исследования показали циркуляцию на территории области возбудителей КГЛ, ЛЗН, ИКБ, лихорадки Ку, хантавирусов, дополнив представление об ареале природно-очаговых инфекций как наиболее распространённых и достаточно изученных (КГЛ, ЛЗН, ИКБ), так и менее распространённых (ГЛПС и лихорадка Ку).

Результаты, полученные при проведении серологического мониторинга, включены в учебные материалы

кафедры эпидемиологии Ростовского государственного медицинского университета и используются при обучении врачей-эпидемиологов и медицинских работников со средним профессиональным образованием по программам дополнительного профессионального образования.

Для своевременного и эффективного предупреждения заболеваемости природно-очаговыми инфекциями среди населения Ростовской области необходимо продолжение исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global Strategy on Comprehensive Vaccine-Preventable Disease Surveillance*. WHO, Geneva, Switzerland, 2020
2. Черкасский Б.Л. *Руководство по общей эпидемиологии*. М.: Медицина, 2001.
Cherkasskii B.L. *Guide to General Epidemiology*. Moscow, Medicine; 2001. (In Russ.)
3. Негоденко А.О., Лучинин Д.Н., Коновалов П.Ш., Павлюкова О.А., Скрынникова Е.А., и др. Скрининг маркеров арбовирусных инфекций в образцах сывороток крови здоровых доноров на территории Волгоградской области. *Инфекция и иммунитет*. 2020;9(5-6):743-749.
Negodenkoa A.O., Luchinin D.N., Konovalov P.S., Pavlyukova O.A., Skrynnikova E.A., et al. **A screening for serum markers of arbovirus infections in healthy blood donors from the Volgograd Region.** *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;9(5-6):743-749.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749>
4. Haselbeck AH, Im J, Prifti K, Marks F, Holm M, Zellweger RM. Serology as a Tool to Assess Infectious Disease Landscapes and Guide Public Health Policy. *Pathogens*. 2022;11(7):732.
<https://doi.org/10.3390/pathogens11070732>
5. Vynograd N. Natural foci diseases as a stable biological threat. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(6):445-447.
<https://doi.org/10.1007/s00005-014-0316-8>
6. Ковалев Е. В., Титова С.В., Твердохлебова Т. И., Щипелева И. А., Марковская Е.И. Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии и диагностики инфекционных и паразитарных заболеваний в Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2018;59(1):8-9.
Kovalev E., Titova S., Tverdokhlebova T., Shchipeleva I., Markovskaya E. Topical issues of epidemiology, microbiology and diagnostics of infectious and parasitic diseases in the Rostov region. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2018;59(1):8-9. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 32322140 EDN: PCHTBG
7. Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Балахнова В.В., и др. **Результаты эпизоотологического мониторинга за природными очагами особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области.** *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(4):83-90.
Lukshina E.Y., Batashev V.V., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Balakhnova V.V., et al. **Results of epizootic monitoring of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals in Rostov Oblast.** *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):83-90. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90>
8. Metcalf CJ, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 2016;388(10045):728-730.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30164-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30164-7)
9. Коншина О.С., Еропкин М.Ю., Никоноров И.Ю., Позднякова М.Г. Роль биобанков в изучении популяционного иммунитета. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):39-47.
Konshina O.S., Eropin M.Yu., Nikonorov I.Yu., Pozdnyakova M.G. Role of biobanks in the study of population immunity. *Journal Infectology*. 2018;10(2):39-47. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-39-47>
10. Arnold BF, Scobie HM, Priest JW, Lammie PJ. Integrated Serologic Surveillance of Population Immunity and Disease Transmission. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1188-1194.
<https://doi.org/10.3201/eid2407.171928>
11. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Шпак И.М., и др. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(1):43-53.
Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Borodai N.V., Shpak I.M., et al. **West Nile Fever: Results of Monitoring over the Causative Agent in the Russian Federation in 2021, the Incidence Forecast for 2022.** *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):43-53. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-43-53>
12. Sanchini A, Donoso-Mantke O, Papa A, Sambri V, Teichmann A, Niedrig M. Second international diagnostic accuracy study for the serological detection of West Nile virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2184.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002184>
13. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses*. 2014;6(2):606-623.
<https://doi.org/10.3390/v6020606>
14. Visentin A, Nasillo V, Marchetti M, Ferrarini I, Paolini R, et al. Clinical Characteristics and Outcome of West Nile Virus Infection in Patients with Lymphoid Neoplasms: An Italian Multicentre Study. *Hemasphere*. 2020;4(3):e395.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000395>
15. Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Карпущенко Г.В., Полонский А.В., Забашта М.В., и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):92-97.
Khametova A.P., Pichurina N.L., Karpushchenko G.V., Polonskiy A.V., Zabashta M.V., et al. Epidemiological analysis of the lyme borreliosis incidence in Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):92-97.
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97>
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.Sh., 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. Демидова Т.Н., Шарапова Н.Е., Горшенко В.В., Михайлова Т.В., Семихин А.С., Иванова А.Е. Эпидемиологическое проявление сочетанных природных очагов туляремии, лептоспирозов и геморрагической лихорадки с почечным синдромом: микстинфекции. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):38-45.

Информация об авторах

Березняк Елена Александровна, к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>, bereznyak_ea@antiplague.ru

Тришина Алёна Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>

Пичурина Наталья Львовна, к.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>, pichurina_nl@antiplague.ru

Егиазарян Лиана Альбертовна, младший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>, egiazaryan_la@antiplague.ru

Симонова Ирина Рафиковна, научный сотрудник лаборатории диагностических препаратов, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>, simonova_ir@antiplague.ru

Гаевская Наталья Евгеньевна, к.м.н., начальник отдела диагностических препаратов, Ростовский-на Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0762-3628>, gaevskaya_ne@antiplague.ru

Логвин Федор Васильевич, к.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, atlz3@mail.ru

Батасhev Виктор Валентинович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, batashev53@mail.ru

Носков Алексей Кимович, к.м.н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>; noskov-epid@mail.ru.

Demidova T.N., Sharapova N.E., Gorshenko V.V., Mikhailova T.V., Semihin A.S., Ivanova A.E. Epidemiological Manifestation of Combined Natural Foci of Tularemia, Leptospirosis and Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Mixed Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):38-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-38-45>

18. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. *Учение о риккетсиях и риккетсиозах*. М.: Медицина, 1972.
Zdrodovskii P.F., Golinevich E.M. *The doctrine of rickettsiae and rickettsiosis*. Moscow: Medicine, 1972. (In Russ.)
19. Pichurina N.L., Sokirina E.N., Simakova D.I. et al. Clinical and epidemiological characteristics of cases of Q fever in the Rostov region. Collection of the XVI Interstate scientific and practical conference on sanitary protection of the territory and reducing the risk of the spread of plague. Saint Petersburg. 2022:144-145. (In Russ.)

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, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>, bereznyak_ea@antiplague.ru, labbiobez@mail.ru,

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, <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>

Natalya L. Pichurina, Cand. Sci. (Med.), the Head of laboratory of epidemiology of especially dangerous infections, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>, pichurina_nl@antiplague.ru

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, <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>, egiazaryan_la@antiplague.ru

Irina R. Simonova, researcher at the laboratory of diagnostic preparations, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>, simonova_ir@antiplague.ru

Natalya E. Gayevskaya, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, department of diagnostic preparations, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0762-3628>, gaevskaya_ne@antiplague.ru

Fedor V. Logvin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, atlz3@mail.ru

Viktor V. Batashev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, batashev53@mail.ru

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Head of Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>; noskov-epid@mail.ru.

Вклад авторов

Е.А. Березняк, А.В. Тришина – разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Н.Л. Пичурина – разработка дизайна исследования;

Л.А. Егиазарян – обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных;

И.Р. Симонова – получение данных;

О.П. Добровольский – анализ данных эпизоотологического мониторинга;

О.В. Лях, Д.В. Кузнецов – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования;

А.К. Носков – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

Authors' contribution

E.A. Bereznyak, A.V. Trishina – research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

N.L. Pichurina – research design development;

L.A. Egiazaryan – review of publications on the topic of articles, obtaining and analyzing data;

I.R. Simonova – data acquisition;

O.P. Dobrovolsky – analysis of epizootological monitoring data;

O.V. Liakh, D.V. Kuznetsov – significant contribution to the concept and design of the study;

A.K. Noskov – significant contribution to the concept and design of the study, final approval of the version for publication.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 27.12.2023

УДК: 616.995.121:001.8 (571.6)

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-27-35>

Современная эпидемическая ситуация по эхинококкозам на Дальнем Востоке и Юге России

А.Г. Драгомерецкая¹, О.Е. Троценко¹, Ф.В. Логвин³, Т.И. Твердохлебова^{2,3}, Е.Б. Романова²,
И.В. Ищенко⁴, Ю.И. Москвина¹, Л.Л. Димидова², М.П. Черникова²

¹Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

²Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Станция переливания крови, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анна Геннадьевна Драгомерецкая, poi_hniiem@bk.ru

Аннотация. Цель: дать оценку эпидемической ситуации по эхинококкозам в период 2012–2022 гг. на эндемичных территориях Дальневосточного федерального округа и Юга России. **Материалы и методы:** на основе данных годовых форм статистической отчетности №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», данных Референс-центра по мониторингу за ларвальными гельминтозами ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора проведён анализ заболеваемости эхинококкозами на территориях Дальнего Востока и Юга России в период 2012–2022 гг. Для сероэпидемиологического обследования условно здорового населения методом ИФА использовали диагностический набор «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). **Результаты:** эпидемическая ситуация по эхинококкозам характеризуется выраженной территориальной неравномерностью. На Юге России эпидемиологическое неблагополучие по эхинококкозу сохранялось в Республике Калмыкия (0,74–2,19 случаев на 100 тыс. населения) и в Астраханской области (0,60–1,48 случаев на 100 тыс. населения). Среди условно здорового населения средний показатель серопозитивности к антигену *E. granulosus* на Дальнем Востоке составил 5,8%, на юге России — 2,6%. **Выводы:** полученные данные свидетельствуют о неблагоприятной эпидемической обстановке по эхинококкозам в ряде регионов Дальнего Востока и Юга России.

Ключевые слова: *Echinococcus granulosus*, эхинококкозы, эпидемическая ситуация, сероэпидемиологический мониторинг.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е., Логвин Ф.В., Твердохлебова Т.И., Романова Е.Б., Ищенко И.В., Москвина Ю.И., Димидова Л.Л., Черникова М.П. Современная эпидемическая ситуация по эхинококкозам на Дальнем Востоке и Юге России. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):27-35. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-27-35.

The current epidemic situation of echinococcosis in the Far East and South of Russia

A.G. Dragomeretskaya¹, O.E. Trotsenko¹, F.V. Logvin³, T.I. Tverdokhlebova^{2,3}, E.B. Romanova²,
I.V. Ishchenkova⁴, Yu.I. Moskvina¹, L.L. Dimidova², M.P. Chernikova²

¹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Khabarovsk, Russia

²Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴Blood Transfusion Station, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Anna G. Dragomeretskaya, poi_hniiem@bk.ru

Abstract. Objective: to assess the epidemic situation of echinococcosis in the period 2012–2022 in the endemic territories of the Far Eastern Federal District and South of Russia. **Materials and methods:** based on the data of the annual statistical reporting forms No. 2 "Information on infectious and parasitic diseases", data from the Reference Center for Monitoring Larval Helminthiasis of Rostov Research Institute Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, an analysis of the incidence of echinococcosis in the territories of the Far East and South of Russia in the period 2012–2022 was carried out. For seroepidemiological examination of a conditionally healthy population by the ELISA method, the diagnostic kit "Echinococcus-IgG-ELISA-BEST" (JSC "Vector-Best", Novosibirsk) was used. **Results:** it is shown that the epidemiological situation of echinococcosis is characterized by pronounced territorial unevenness.

© А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, Ф.В. Логвин, Т.И. Твердохлебова, Е.Б. Романова, И.В. Ищенко, Ю.И. Москвина, Л.Л. Димидова, М.П. Черникова, 2024

In the south of Russia, epidemiological problems with echinococcosis persisted in Kalmykia (0.74–2.19 cases per 100,000 population) and in the Astrakhan region (0.60–1.48 cases per 100,000 population). Among the relatively healthy population, the average seropositivity to *E.granulosus* antigens in the Far East was 5.8%, in the south of Russia — 2,6%. **Conclusions:** the data obtained indicate an unfavorable epidemiological situation for echinococcosis in a number of regions of the Far East and South of Russia.

Keywords: *Echinococcus granulosus*, echinococcosis, epidemic situation, seroepidemiological monitoring.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Dragomereckaya A.G., Trotsenko O.E., Logvin F.V., Tverdokhlebova T.I., Romanova E.B., Ishchenkova I.V., Moskvina Yu.I., Dimidova L.L., Chernikova M.P. The current situation of echinococcosis in the Far East and South of Russia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):27-35. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-27-35.

Введение

Эхинококкоз занимает особое место в структуре паразитарной патологии в связи с повсеместным распространением и отчётливой склонностью к длительному латентному (бессимптомному) течению с клинической манифестацией, как правило, на поздних стадиях болезни [1, 2]. Актуальность этой проблемы обусловлена возможностью развития тяжёлых клинических форм болезни с различными висцеральными поражениями, приводящими в ряде случаев к летальному исходу [3]. Наиболее часто эхинококк локализуется в печени и лёгких [4]. Однако, как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, приблизительно в 5–6% случаев встречаются редкие локализации возбудителя — почки, сердце, головной мозг, оболочки спинного мозга [5].

В настоящее время таксономическая валидность доказана для 4 видов рода *Echinococcus*. К их числу относятся: *E.granulosus*, *E.multilocularis*, *E.oligarthrus* и *E.vogelli* с внутривидовыми вариантами, таксономический статус которых пока не установлен [6]. На отдельных территориях, как и в России в целом, преимущественно регистрируется эхинококкоз, вызываемый *E.granulosus* и значительно реже возбудителем заболевания является *E.multilocularis* [7].

На протяжении последних лет лидирующие позиции по показателям заболеваемости эхинококкозами занимают Дальневосточный федеральный округ (ДФО) и территории Юга России, где в «доковидный» период ежегодный прирост составлял 5–10 случаев на 100 тыс. населения [7, 8]. Такая ситуация является вполне закономерной поскольку в указанных регионах регистрируется высокая эпизоотическая активность *E.granulosus*. Так, по данным С.Ш. Кабардиева с соавт. (2021), при проведении гельминтологических исследований проб фекалий собак в 7 субъектах Северного Кавказа средний индекс встречаемости эхинококкоза составил 85,07%, а частота обнаружения яиц *E.granulosus* в почве на территориях Юга России варьировалась от 65,8% в Ставропольском крае до 88,2% в Республике Ингушетия [9]. Аналогичная ситуация сложилась на различных территориях ДФО, где у многочисленных видов промысловых животных, относящихся к числу дефинитивных и промежуточных хозяев *E.granulosus* и *E.multilocularis*, регистрируются высокие показатели инвазированности [10].

В связи с вышеизложенным, на эндемичных территориях ДФО и Юга России необходим комплексный подход к проведению эпидемиологического надзора за эхинококкозами, основу которого составляет анализ многолетней динамики поражённости возбудителями населения субъектов, сероэпидемиологический мониторинг и оценка эпизоотической ситуации.

Цель исследования — оценка эпидемической ситуации по эхинококкозам на эндемичных территориях Дальневосточного федерального округа и Юга России в 2012–2022 гг.

Материалы и методы

Оценку эпидемической ситуации по эхинококкозам на территориях ДФО и Юга России осуществляли на основании анализа многолетней динамики заболеваемости, сероэпидемиологического мониторинга и санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды (ООС). В исследовании приняли участие специалисты двух учреждений — ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора и ФБУН Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора.

В работе использованы данные годовых форм статистической отчетности №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», данные Референс-центра по мониторингу за ларвальными гельминтозами ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора. Проанализированы данные 799 карт эпидемиологического обследования случаев эхинококкоза и альвеококкоза.

Сероэпидемиологические исследования среди условно здорового населения проведены у 6406 лиц, постоянно проживающих на территории ДФО, и у 6782 — в Южном федеральном округе (ЮФО) и Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО). Всего было исследовано 13108 образцов сывороток крови. Для выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам *E.granulosus* методом ИФА использовали диагностический набор «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Дизайн исследования (рис.1) разработан с учётом современных методологических подходов к проведению эпидемиологического мониторинга за ларвальными гельминтозами.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и «Statistica 10.0 for Windows». В работе использованы описательная статистика (средняя арифметическая, стандартная ошибка средних, доверительный интервал, медиана), критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Проведённые исследования показали, что в период 2012–2022 гг. случаи эхинококкозов в ДФО регистрировали ежегодно (рис. 2) в 10 из 11 субъектов округа.

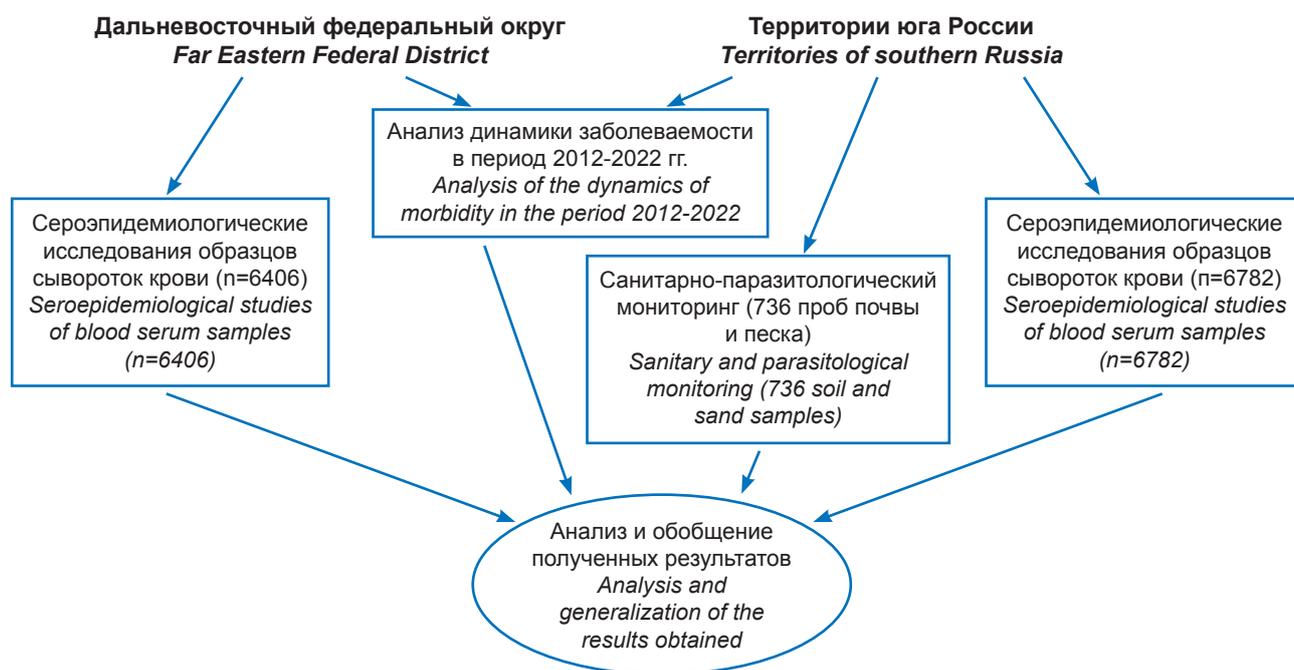


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

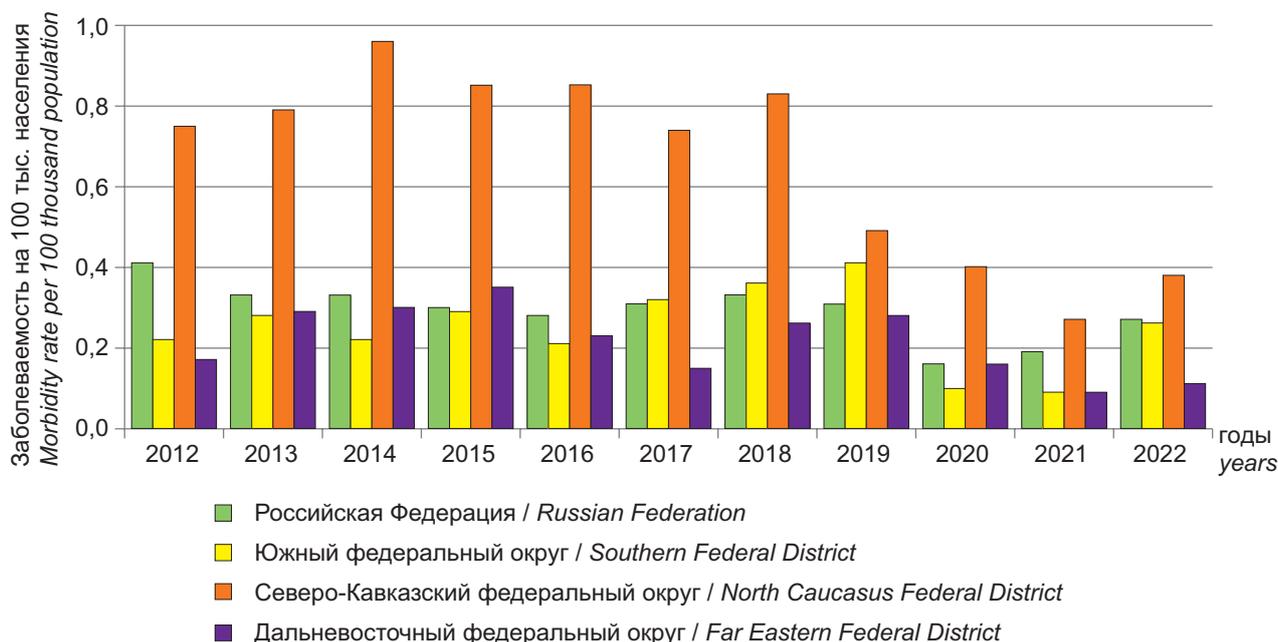


Рисунок 2. Динамика заболеваемости эхинококкозами в Российской Федерации, ДФО, ЮФО и СКФО
Figure 2. Dynamics of the incidence of echinococcosis in the Russian Federation, Far Eastern Federal District, Southern Federal District and North Caucasian Federal District

Ежегодно случаи заболевания эхинококкозами регистрировались в Республике Саха (Якутия) и Забайкальском крае. Отсутствие зарегистрированных случаев эхинококкозов за исследуемый период было отмечено на территории Еврейской автономной области (ЕАО) (табл. 1).

Заболеваемость эхинококкозами населения Республики Саха (Якутия) регистрировалась во всех 34 административных районах республики. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдалась в Олёкминском, Кобяйском, Верхневилуйском, Намском районах. Значительное число

Таблица / Table 1

**Заболееваемость эхинококкозами населения
Дальневосточного федерального округа в период 2012–2022 гг.
Incidence of echinococcosis in the population
of the Far Eastern Federal District in 2012–2022**

Наименование субъектов Name of subjects	Период наблюдения										
	Показатели заболеваемости: верхняя строка – абсолютное число случаев, нижняя строка – число случаев на 100 тысяч населения Observation period Incidence indicators: top line – absolute number of cases, bottom line – number of cases per 100 thousand population										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Амурская область Amur region	0	0	1 0,12	0	0	3 0,37	3 0,37	0	1 0,12	1 0,13	1 0,13
Еврейская автономная область Jewish Autonomous Region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Камчатский край Kamchatka Krai	0	0	0	0	0	0	0	1 0,30	1 0,31	0	1 0,32
Магаданская область Magadan Region	0	0	0	1 0,68	0	0	1 0,69	0	0	0	0
Приморский край Primorsky Krai	1 0,05	1 0,05	1 0,06	4 0,22	1 0,05	1 0,05	1 0,05	3 0,16	1 0,05	1 0,05	0
Республика Саха (Якутия) The Republic of Sakha (Yakutia)	11 1,15	12 1,15	12 1,26	7 0,73	9 0,94	2 0,21	6 0,62	7 0,72	2 0,21	1 0,10	3 0,30
Сахалинская область Sakhalin region	0	1 0,2	0	0	0	0	0	1 0,2	0	0	0
Хабаровский край Khabarovsk region	0	3 0,22	1 0,07	0	1 0,07	2 0,15	7 0,53	5 0,38	1 0,07	0	2 0,15
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous region	1 1,97	2 3,93	3 5,92	2 3,94	4 7,94	1 1,99	1 2,01	1 2,03	2 4,03	3 5,97	0
Республика Бурятия The Republic of Buryatia	3 0,31	0	0	2 0,2	1 0,1	3 0,3	6 0,61	1 0,1	4 0,4	0	1 0,1
Забайкальский край Transbaikal region	8 0,73	4 0,37	4 0,40	6 0,55	7 0,65	7 0,65	8 0,75	4 0,38	2 0,19	2 0,19	1 0,10

заболевших было выявлено и столице региона г. Якутске, что, очевидно, было связано с большей доступностью медицинских услуг для городского населения и, соответственно, более высокими показателями охвата обследованием подлежащих контингентов.

В Забайкальском крае за период 2012–2022 гг. было зарегистрировано 53 случая эхинококкозов (табл. 1), в том числе среди детей до 17 лет. Наибольшее число случаев было зарегистрировано в Красночикийском, Нерчинско-Заводском, Тунгокоченском районах и г. Чите. Случаи эхинококкозов регистрировали в семьях охотников с многолетним стажем, имеющих охотничьих собак при их свободном содержании и несвоевременном проведении или отсутствии мероприятий по дегельминтизации.

В 2012–2022 гг. в ЧАО было зарегистрировано 20 случаев эхинококкозов, в основном среди сельских жителей, относящихся к представителям коренных малочисленных народов Севера (КМНС). Важно отметить, что

населением широко используются ездовые, оленегонные и охотничьи собаки. На 01.01.2022 г. на диспансерном учёте состояли 49 больных эхинококкозом и альвеококкозом и 142 человека с подозрением на цистный эхинококкоз и альвеококкоз. Важно отметить, что с 2005 г. наблюдается стабильная тенденция к снижению заболеваемости, что связано с проводимыми мерами профилактики.

При сравнительном анализе эпидемической ситуации в различных федеральных округах было установлено, что лидирующие позиции по уровню заболеваемости эхинококкозами занимает СКФО. Так, на протяжении всего изучаемого периода показатели заболеваемости эхинококкозами в СКФО превышали среднероссийские и оказались выше таковых в ЮФО и ДФО.

В период 2012–2015 гг. крайне неблагоприятная эпидемическая обстановка по эхинококкозам наблюдалась в Карачаево-Черкесской Республике (КЧР), когда ежегодно регистрировалось более 400 случаев данного

Таблица / Table 2

Заболееваемость цистным эхинококкозом населения юга России в период 2012–2022 гг.
Incidence of cystic echinococcosis in the population of southern Russia in the period 2012–2022

Наименование субъектов Южного федерального округа Names of the subjects of the Southern Federal District	Число случаев заболевания на 100 тыс. населения Number of cases per 100 thousand population										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Республика Адыгея Republic of Adygea	0,91*	0	0	0,45	0	0,22	0,22	0,22	0	0	0,21
Республика Крым Republic of Crimea	-	-	-	-	0,07	0,68	0,58	0,78	0,10	0,21	0,42
Астраханская область Astrakhan region	1,09*	1,68*	1,08*	1,87*	0,59	0,49	0,69	1,48*	0,50	0,10	0,60
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	1,04*	1,04*	1,75*	1,77*	0,36	1,44*	1,81*	2,19*	0,74	0	0,37
Краснодарский край Krasnodar region	0,06	0,06	0,04	0,04	0,16	0,20	0,07	0,04	0	0	0,25
Волгоградская область Volgograd region	0,11	0,23	0,19	0,35	0,43	0,35	0,51	0,52	0,12	0,16	0,32
Ростовская область Rostov region	0,14	0,23	0,16	0,14	0,21	0,21	0,43	0,36	0,12	0,14	0,12
г. Севастополь Sevastopol city	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * — различия в сравнении со среднероссийскими показателями статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — the differences in comparison with the Russian average are statistically significant ($p < 0.05$).

заболевания. При этом показатели заболеваемости составляли в среднем 1,5–2,0 на 100 тыс. населения. В последующем благодаря внедрению республиканской программы по профилактике и борьбе с эхинококкозом в 2020–2022 гг. случаев этого заболевания не наблюдалось.

Несмотря на то, что в 2012–2022 гг. показатели заболеваемости эхинококкозами в ЮФО не превышали среднероссийские (за исключением 2018–2019 гг.), на ряде его территорий ежегодно регистрировалось от 5 до 11 случаев заболевания.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, в число территорий ЮФО с высокими показателями заболеваемости эхинококкозами в период 2012–2022 гг. вошли Республика Калмыкия (0,74–2,19 на 100 тыс. населения) и Астраханская область (0,49–1,87 на 100 тыс. населения). Заболеваемость в других территориях округа в указанный период не превысила среднероссийские показатели. Вместе с тем были случаи вовлечения детей в эпидемический процесс. Так, в 2018 г. из 59 заболевших эхинококкозом в ЮФО было 6 детей (Республика Калмыкия — 5, Республика Адыгея — 1), а в 2022 г. — 3 детей (1 — в Республике Адыгея и по 1 случаю — в Ростовской и Астраханской областях). При этом в одном случае был диагностирован эхинококкоз у ребенка в возрасте 3 лет. В целом за период 2017–2022 гг. удельный вес больных цистным эхинококкозом детей составил 12,3%.

При анализе карт эпидемиологического обследования нами установлено, что в гендерной структуре заболевших соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым — 51,6 % женщин и 48,4 % мужчин. Из общего числа больных эхинококкозом в ЮФО 98,4% проживало в сельской местности. Контакт с домашними и бродячими собаками отметило 84,1% заболевших.

Важным разделом работы являлось проведение сероэпидемиологического мониторинга. Как показали проведенные исследования, в ДФО среди условно здоровых лиц серопозитивными к антигенам *E.granulosus* оказались 374 человека, что составило 5,8% (95% ДИ: 5,55–6,13%) (табл. 3).

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения антител (26,3%) среди условно здорового населения в Еврейской автономной области (ЕАО), тогда как в период 2012–2022 гг. в этом субъекте не было зарегистрировано ни одного случая эхинококкозов. Не исключено, что выявленное нами несоответствие между числом серопозитивных лиц и показателями заболеваемости эхинококкозами обусловлено недостаточным уровнем клинической диагностики.

При проведении сероэпидемиологических исследований в ЮФО средний показатель серопозитивности к антигенам *E.granulosus* в аналогичный период оказался в 2 раза ниже, чем в ДФО и составил 2,6% (95% ДИ: 2,31–3,11%) (табл. 4).

Таблица / Table 3

**Частота обнаружения антител к антигенам *E.granulosus* у обследованного населения
Дальневосточного федерального округа в 2015–2022 гг.
*Detection frequency of antibodies to *E.granulosus* antigens in the surveyed population
of the Far Eastern Federal District in 2015–2022***

Название субъекта ДФО <i>Name subject of the Far Eastern Federal District</i>	Обследовано, чел. <i>Examined, people</i>	Выявлено серопозитивных, чел. <i>Seropositive detected, people</i>	
		Абс. <i>Abs.</i>	% (95% ДИ) % (95% CI)
Хабаровский край <i>Khabarovsk region</i>	4488	238	5,3 (4,97-5,63)
Еврейская автономная область <i>Jewish Autonomous Region</i>	300	79	26,3 (21,4-31,3)
Амурская область <i>Amur region</i>	693	35	5,1 (4,27-5,93)
Республика Саха (Якутия) <i>The Republic of Sakha (Yakutia)</i>	925	22	2,4 (1,88-2,88)
Всего: Total:	6406	374	5,8 (5,55-6,13)

Таблица / Table 4

**Частота обнаружения антител к антигенам *E.granulosus* у обследованного населения
юга России в 2015–2022 гг.
*Detection frequency of antibodies to *E.granulosus* antigens in the surveyed population
of the southern Russia in the period 2015–2022***

Название субъекта <i>Name subject</i>	Обследовано, чел. <i>Examined, people</i>	Выявлено серопозитивных, чел. <i>Seropositive detected, people</i>	
		Абс. <i>Abs.</i>	% (95% ДИ) % (95% CI)
Республика Адыгея <i>Republic of Adygea</i>	1700	47	2,8 (2,61-3,12)
Ростовская область <i>Rostov region</i>	1225	41	3,4 (3,1-3,9)
Карачаево-Черкесская Республика <i>Karachay-Cherkess Republic</i>	3857	100	1,3 (1,14-1,53)
Всего: Total:	6782	188	2,6 (2,31-3,11)

Можно полагать, что довольно низкий показатель серопозитивности (1,3%) к антигенам *E.granulosus* в Карачаево-Черкесской республике в сочетании со снижением уровня заболеваемости цистным эхинококкозом, регистрируемой в 2020–2022 гг., свидетельствует о невысокой частоте контакта населения с данным возбудителем и, следовательно, уменьшении его циркуляции в регионе. Наряду с этим частота обнаружения иммуноглобулинов класса G к антигенам *E.granulosus* в Ростовской области и Республики Адыгея составила соответственно 3,4% и 2,8%, что прямо коррелирует с уровнем заболеваемости в указанных субъектах Юга России ($p < 0,05$; $r = 0,51$).

С нашей точки зрения, такие показатели серопозитивности к антигенам *E.granulosus* среди условно здорового

населения в определенной мере могут свидетельствовать о стабилизации эпидемиологической обстановки в указанных субъектах Юга России.

Одной из задач данного исследования являлось проведение санитарно-паразитологического мониторинга за эхинококкозами. С этой целью были исследованы 736 проб почвы и песка, отобранных на различных территориях Ростовской области (г. Ростов-на-Дону, г. Старочеркасск, пастбища сельскохозяйственных животных в Неклиновском и Азовском районах). При этом онкосферы тениид были обнаружены в 19 пробах (2,6%), что может рассматриваться в качестве косвенного свидетельства низкого уровня циркуляции возбудителей эхинококкозов в Ростовской области.

Обсуждение

Территория ДФО характеризуется напряженной эпизоотической ситуацией. Среди социальных факторов, обуславливающих высокий риск инвазирования возбудителями эхинококкозов, ведущая роль принадлежит широкому развитию промысловой охоты и животноводства при использовании хозяйственно полезных собак, а также особенностям природопользования (сбор дикорастущих лекарственных растений, ягод, грибов). Выявленные в разные годы высокие показатели инвазированности *E. granulosus* и *E. multilocularis* различных видов животных свидетельствуют об активной циркуляции указанных возбудителей на территории ДФО. Эпидемиологически предпосылками для распространения эхинококкозов на юге России является отгонное животноводство.

Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают данные других авторов о повсеместном распространении эхинококкозов в Российской Федерации¹ [11]. Так, в ряде территорий ДФО и Юга России продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости эхинококкозами без отчётливой тенденции к стабилизации эпидемической обстановки. К их числу относятся Республика Саха и Республика Калмыкия. Это свидетельствует о выраженной территориальной неравномерности заболеваемости эхинококкозами в различных регионах.

Особую обеспокоенность вызывает регистрация случаев заболевания эхинококкозами среди детского контингента. В нашем исследовании удельный вес детей в структуре заболевших составил 12,3%.

Принципиально важным аспектом проблемы эхинококкозов является несвоевременная диагностика заболевания. При этом эхинококковые кисты, как правило, обнаруживаются при случайном обследовании. Одним из возможных решений этой проблемы является более широкое клинико-инструментальное обследование населения, относящегося к группам риска — охотники и чле-

ны их семей; лица, занятые в животноводстве; мастера обработки и изготовления изделий из меха.

С другой стороны, совершенно очевидной представляется необходимость проведения сероэпидемиологического мониторинга, который позволяет осуществлять отбор лиц для дальнейшего углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Это имеет особо важное значение для эндемичных по эхинококкозам территорий.

Что касается предсказуемости (краткосрочного и долгосрочного прогнозов) развития эпидемической ситуации по эхинококкозам, то с этой целью следует учитывать наиболее значимые факторы риска, представляющие угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения. К их числу относятся частота обнаружения инвазии у диких и сельскохозяйственных животных, характер природопользования населением с учётом региональных особенностей, ненадлежащее содержание собак с нарушением сроков проведения дегельминтизации, а также численность бродячих животных.

С нашей точки зрения, одним из наиболее перспективных направлений дальнейших научных исследований является разработка способов прогнозирования изменения эпидемической ситуации по эхинококкозам на эндемичных территориях на основе геоинформационных технологий.

Выводы

В период 2012–2022 гг. наиболее высокие показатели заболеваемости эхинококкозами были зарегистрированы в Республике Саха (Якутия) и Республике Калмыкия.

В структуре заболевших преобладали жители сельской местности (98,4%).

Серопозитивные к *E. granulosus* лица были выявлены на всех обследованных территориях. В ДФО доля серопозитивных лиц составила 5,8% (95% ДИ: 5,55–6,13%), на обследованных территориях юга России показатель составил 2,6% (95% ДИ: 2,31–3,11%).

Полученные данные свидетельствуют об актуальности проблемы эхинококкозов для территорий ДФО и Юга России и необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за этими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Димиденко Л.А., Федоретц А.В., Намазова Л.Э. Динамика развития эхинококкозов в России. *Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки*. 2020; 1:9-12. Dimidenko L.A., Fedorets A.V., Namazova L.E. The dynamics of echinococcosis in Russia. *Scientific notes of the Crimean Engineering and Pedagogical University. Series: Biological Sciences*. 2020;1:9-12. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42549954 EDN: RSGZDE
2. Woolsey ID, Miller AL. *Echinococcus granulosus sensu lato* and *Echinococcus multilocularis*: A review. *Res Vet Sci*. 2021;135:517-522. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.010>
3. Абилбек А.А., Ирискулова Д.Т., Каулыбекова А.Е., Курбанова М.И., Паизова М.К., и др. Распространенность кистозного эхинококкоза среди пациентов АМКБ на период 2019-2021 гг.: оригинальное исследование с литературным обзором. *Вестник Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова*. 2021;(4):104-109. Abilbek A.A., Iriskulova D.T., Kaullybekova A.E., Kurbanova M.I., Paizova M.K., et al. Prevalence of cystic echinococcosis among AMCB patients for the period 2019-2021: an original study with a literary review. *Bulletin of the Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov*. 2021;(4):104-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.89.13.020>
4. Greco S, Cannella R, Giambelluca D, Pecoraro G, Battaglia E, et al. Complications of hepatic echinococcosis: multimodal imaging approach. *Insights Imaging*. 2019;10(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0805-8>
5. Потемкина Т.В., Отмахова И.А., Собчак Д.М. Эхинококкоз редких локализаций: актуальность и проблемы диагностики. *Лечение и профилактика*. 2022; 12(1):98-101.

- Potemkina T.V., Otmakhova I.A., Sobchak D.M. Echinococcosis of rare localizations: relevance and problems of diagnosis. *Treatment and prevention*. 2022;12(1):98-101. (In Russ.). eLIBRARY ID: 48417844 EDN: PMGGUM
6. Spotin A, Mahami-Oskouei M, Harandi MF, Baratchian M, Bordbar A, et al. Genetic variability of *Echinococcus granulosus* complex in various geographical populations of Iran inferred by mitochondrial DNA sequences. *Acta Trop*. 2017;165:10-16. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.03.002>
7. Драгомерецкая А.Г., Бебенина Л.А., Троценко О.Е. Цистный эхинококкоз в Дальневосточном федеральном округе: современное состояние проблемы. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2020;39:148-149. Dragomeretskaya A.G., Bebenina L.A., Trotsenko O.E. Cystic echinococcosis in the Far Eastern Federal District: the current state of the problem. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2020;39:148-149. (In Russ.). eLIBRARY ID: 44755419 EDN: TZHJWL
8. Арисов М.В., Болатчиев К.Х., Шемякова С.А., Болатчиева Э.К., Шемяков И.Д. Эпидемиологическая ситуация по эхинококкозу в Республике Карачаево-Черкессия. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева*. 2023;(4):188-195. Arisov M.V., Bolatchiev K.Kh., Shemyakova S.A., Bolatchieva E.K., Shemyakov I.D. **Epidemiological situation on echinococcosis in the Republic of Karachayev-Cherkessia**. *Vestnik of KSMA named after I.K. Akhunbaev*. 2023;(4):188-195. (In Russ.). eLIBRARY ID: 54766612 EDN: VIBATC
9. Кабардиев С.Ш., Биттиров А.М., Айгубова С.А., Гюльхамедова Н.Х. Эхинококкоз собак в субъектах Северного Кавказа (инфраструктурный, эпизоотологический и санитарно-гигиенический анализ). *Ветеринария сегодня*. 2021;10(4):329-334. Kabardiev S.Sh., Bittirov A.M., Aigubova S.A., Gyulakhmedova N.Kh. Echinococcosis of dogs in the North Caucasian Subjects (infrastructural, epizootological and sanitary-hygienic analysis). *Veterinary Science Today*. 2021;10(4):329-334. (In Russ.) <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2021-10-4-329-334>
10. Тришин М.В., Корнеев А.Г., Соловых В.В., Верещагин Н.Н., Паньков А.С., и др. Эхинококкоз. Комплексная эпизоотолого-эпидемиологическая проблема. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2018;(1):36-40. Trishin M.V., Korneev A.G., Solovykh V.V., Vereschagin N.N., Pan'kov A.S., et al. Echinococcosis. **Complex epizootological-epidemiological problem**. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2018;(1):36-40. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32698629 EDN: YTZSUE
11. Болатчиев К.Х., Узденов М.Б., Нагорный С.А., Костенич О.Б., Андреева А.О., Гопаца Г.В. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности гидатидозного эхинококкоза в Карачаево-Черкесской республике. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: материалы докладов международной научной конференции*. Москва; 2019(20):141-145. Bolatchiev K.H., Uzdеноv M.B., Nagorny S.A., Kostenich O.B., Andreeva A.O., Gopatsa G.V. **Epidemiological and epizootological features of hydatidous echinococcosis in the Karachay-Cherkess Republic**. *Theory and practice of combating parasitic diseases: materials of the reports of the international scientific conference*. Moscow; 2019(20):141-145. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.141-145>

Информация об авторах

Драгомерецкая Анна Геннадьевна, к.б.н., заведующий отделом природно-очаговых инфекций, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1829-1849>, poi_hniiem@bk.ru.

Троценко Ольга Евгеньевна, д.м.н., директор, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>, adm@hniiem.ru.

Логвин Федор Васильевич, к.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, atlz3@mail.ru

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., доцент, директор, Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, профессор кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>, rostovniimp@mail.ru.

Романова Елена Борисовна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6885-6126>, eromanova1961@yandex.ru.

Ищенко Ирина Владимировна, заместитель главного врача по медицинской части, Станция переливания крови, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-9489-5171>, ishcenkova_spk@rambler.ru.

Information about the authors

Anna G. Dragomeretskaya, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Department of natural focal infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1829-1849>, poi_hniiem@bk.ru.

Olga E. Trotsenko, Dr. Sci. (Med.), Director of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>, adm@hniiem.ru.

Fedor V. Logvin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, atlz3@mail.ru

Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, Professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>, rostovniimp@mail.ru.

Elena B. Romanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Sanitary Parasitological Monitoring, Medical Parasitology and Immunology of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6885-6126>, eromanova1961@yandex.ru.

Irina V. Ishchenkova, Deputy Chief Medical Officer of Blood Transfusion Station, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-9489-5171>, ishcenkova_spk@rambler.ru.

Москвина Юлия Ивановна, младший научный сотрудник отдела природно-очаговых инфекций лаборатории паразитологии, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-6295-8162>, Laboratoriya.parazitologii.27@bk.ru.

Черникова Мария Петровна, научный сотрудник лаборатории санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2214-7842>, bordjiam@mail.ru.

Вклад авторов

А.Г. Драгомерецкая — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Е. Троценко — окончательное утверждение версии для публикации;

Ф.В. Логвин — разработка дизайна исследования;

Т.И. Твердохлебова — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования;

Е.Б. Романова — написание текста статьи;

И.В. Ищенко — сбор материала для проведения сероэпидемиологических исследований;

Ю.И. Москвина, М.П. Черникова — получение и анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Yulia I. Moskvina, Junior Researcher at the Department of Natural Focal Infections of the Laboratory of Parasitology of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-6295-8162>, Laboratoriya.parazitologii.27@bk.ru.

Maria P. Chernikova, Researcher at the Laboratory of Sanitary Parasitological Monitoring, Medical Parasitology and Immunology of Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2214-7842>, bordjiam@mail.ru.

Authors' contribution

A.G. Dragomeretskaya — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article;

O.E. Trotsenko — final approval of the version for publication;

F.V. Logvin — research design development;

T.I. Tverdokhlebova — a significant contribution to the concept and design of the study;

E.B. Romanova — writing the text of the article;

I.V. Ishchenkova — collection of material for conducting seroepidemiological studies;

Y.I. Moskvina, M.P. Chernikova — obtaining and analysis of the data.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 18.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.02.2024

УДК: 616.98:578.833.28:636.093(477.75)

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-36-43>

Результаты энтомологического мониторинга лихорадки Западного Нила на территории Крымского полуострова в сезон 2022 г.

Н.А. Зарубин, Н.В. Бородай, С.К. Удовиченко, А.Ю. Галкина, И.Д. Кайсаров

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия
Автор, ответственный за переписку: Николай Андреевич Зарубин, ari2@sprint-v.com.ru

Аннотация. Цель: оценить роль кровососущих комаров различных видов, обитающих в северных и центральных районах Крымского полуострова, в передаче вируса Западного Нила (ВЗН). **Материалы и методы:** сбор кровососущих комаров осуществляли в 7 административных образованиях Республики Крым автоматическими ловушками и вертикальным ручным пылесосом с 1 июля по 5 августа 2022 г. Видовой состав комаров определяли визуально с использованием стереомикроскопа МСП-1 (вариант 22) по стандартным ключам. Выявление РНК ВЗН в образцах проводили методом ОТ-ПЦР. Рассчитывали показатели уровня инфицированности комаров и индекс доминирования. **Результаты:** определён общий эудоминантный вид для городских и сельских биотопов обследованных территорий *Ae. caspius*, индекс доминирования которого составил 72,4% и 31,3%. Комары вида *Cx. modestus* были наиболее многочисленными в сельских биотопах (индекс доминирования — 48,4%). Впервые обнаружен инвазивный вид *Ae. albopictus* в центральной части Крымского полуострова, что свидетельствует о расширении ареала его обитания. Из 18,6 тыс. особей комаров 12 видов, объединённых в 693 пробы, РНК ВЗН выявлена в 14 пробах (2,02%), выделены 3 изолята возбудителя. Установлен высокий уровень инфицированности ВЗН комаров городских биотопов, составивший 4,12%. Циркуляция ВЗН впервые подтверждена в северной части Крыма (Красноперекопский район). **Заключение:** определена эпидемиологическая значимость комаров различных видов на территории Крымского полуострова. Дополнены данные о распространении ЛЗН в Республике Крым, с учётом которых проведено оценочное районирование территории по степени риска заражения ВЗН. Даны рекомендации по усилению мероприятий эпидемиологического надзора и профилактических мер.

Ключевые слова: кровососущие комары, переносчики, вирус Западного Нила, энтомологический мониторинг, уровень инфицированности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зарубин Н.А., Бородай Н.В., Удовиченко С.К., Галкина А.Ю., Кайсаров И.Д. Результаты энтомологического мониторинга лихорадки Западного Нила на территории Крымского полуострова в сезон 2022 г. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):36-43. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-36-43.

The results of entomological monitoring West Nile fever on the territory of the Crimean peninsula in the 2022 season

N.A. Zarubin, N.V. Borodai, S.K. Udovichenko, A.Yu. Galkina, I.D. Kaysarov

Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia

Corresponding author: Nikolaj A. Zarubin, vari2@sprint-v.com.ru

Abstract. Objective: to evaluate the role of blood-sucking mosquitoes of various species living in the northern and central regions of the Crimean Peninsula in the transmission of West Nile virus (WNV). **Materials and methods:** the collection of blood-sucking mosquitoes was carried out in 7 administrative units of the Republic of Crimea with automatic traps and a vertical hand-held vacuum cleaner from July 1 to August 5, 2022. The species composition of mosquitoes was determined visually using an MSP-1 stereomicroscope (option 22) using standard keys. Detection of WNV RNA in the samples was performed by RT-PCR. Mosquito infection levels and dominance index were calculated. **Results:** a common eudominant species for urban and rural biotopes of the surveyed areas was determined *Ae. caspius*, whose dominance index was 72.4% and 31.3%. Mosquitoes of the species *Cx. modestus* were the most numerous in rural biotopes (dominance index — 48.4%). The invasive species *Ae. albopictus* in the central part of the Crimean peninsula, which indicates the expansion of its habitat. Of 18.6 thousand mosquitoes of 12 species, merged in 693 samples, WNV RNA was detected in 14 samples (2.02%), 3 isolates of the pathogen were isolated. A high level of WNV infection of mosquitoes in urban biotopes was established, which amounted to 4.12%. WNV circulation was first confirmed in the northern part of Crimea (Krasnoperekopsky district). **Conclusion:** the epidemiological significance of mosquitoes

of various species on the territory of the Crimean Peninsula has been determined. The data on the spread of WNV in the Republic of Crimea were supplemented, taking into account which the estimated zoning of the territory was carried out according to the degree of risk of infection with WNV. Recommendations are given to strengthen epidemiological surveillance and preventive measures.

Keywords: blood-sucking mosquitoes, vectors, West Nile virus, entomological monitoring, infection rate.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Zarubin N.A., Borodai N.V., Udovichenko S.K., Galkina A.Yu., Kaysarov I.D. The results of entomological monitoring West Nile fever on the territory of the Crimean peninsula in the 2022 season. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):36-43. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-36-43.

Введение

Уникальное географическое положение Крымского полуострова, определяющее значительную разобщенность наземной фауны от соответствующих материковых популяций, разнообразие природно-климатических условий (температуры воздуха, осадков, растительности, ландшафтов), послужили основой для формирования природных очагов зоонозных инфекционных болезней. При достаточной степени изученности в Крыму таких природно-очаговых инфекций, как Крымская геморрагическая лихорадка, туляремия, клещевой вирусный энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы и др. [1], данные о распространении лихорадки Западного Нила (ЛЗН) до 2013 г. отсутствовали¹.

В Республике Крым циркуляция вируса Западного Нила (ВЗН) впервые установлена в 2013 г., когда подтвержден случай заболевания у 11-летнего ребенка, однако указанный больной не включён в статистическую отчетность. Официальная регистрация ЛЗН в Республике Крым проводится с 2018 г. [2]. С этого периода по настоящее время заболеваемость ЛЗН в регионе регистрируется на спорадическом уровне, за исключением 2019 г., когда было выявлено 10 больных [3]. Вместе с тем о скрыто протекающем эпидемическом процессе свидетельствует неоднократная регистрация завозных случаев ЛЗН в других субъектах России, связанных с посещением Республики Крым (2019 г. — Тульская, Воронежская, Курская области, Республики Адыгея и Мордовия, 2022 г. — Ростовская область). Выявленные в отдельные годы значения уровня популяционного иммунитета (5,5–16% — 2019 г., 15,6% — 2022 г.) сопоставимы с аналогичными показателями на территориях высокого эпидемиологического риска, что подтверждает интенсивный контакт населения с возбудителем ЛЗН.

Энтомологический мониторинг на территории полуострова проводится ежегодно специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе» и ФГКУЗ «Противочумная станция Республики Крым» Роспотребнадзора. В ходе мониторинговых исследований положительными на наличие РНК ВЗН пробы обнаружены в 2018 г. из личинок *Culex pipiens*, собранных в с. Орловка на территории Качинского муниципального округа г. Севастополь [4] и в 2019 г. — имаго и личинок *Cx. pipiens*,

собранных в г. Белогорск [5]. Таким образом, циркуляция ВЗН на территории Крымского полуострова до 2022 г. была подтверждена только в его южной части. Наличие благоприятных климатических условий на территории Республики Крым, широкого спектра переносчиков ВЗН, включая наиболее эффективных, расположение региона в месте пересечения глобальных путей миграции перелетных птиц и их концентрации определяют условия для активной передачи возбудителя.

Интенсификация туристических потоков в регион в летний период, совпадающая по времени с сезонным подъемом заболеваемости ЛЗН и другими природно-очаговыми зоонозными инфекциями, а также перемещение и концентрация временных контингентов населения в 2022 г. потребовали усиления мероприятий эпизоотологического мониторинга. Для обеспечения этой задачи на территорию Республики Крым осуществлен выезд специалистов ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» в составе бригады СПЭБ Роспотребнадзора, результаты работы которой в части, касающиеся мониторинга за ЛЗН, представлены далее.

Цель исследования — оценить роль кровососущих комаров различных видов, обитающих в северных и центральных районах Крымского полуострова, в передаче вируса Западного Нила (ВЗН).

Материалы и методы

Сбор комаров осуществляли автоматическими ловушками Mosquito Magnet Executive («Woodstream», США) с использованием аттрактанта Octenol («Woodstream», США) и вертикальным ручным пылесосом Tefal X-PERT 3.60 Versatile Handstick TY6975WO («GROUPE SEB», Франция) в соответствии с действующими СанПиН 3.3686-21 на территории 7 административных образований Республики Крым: Красноперекопский, Симферопольский, Красногвардейский, Сакский, Раздольненский, Бахчисарайский районы и г. Симферополь. В городских биотопах сбор кровососущих комаров проводили в местах их потенциального скопления — на приусадебных и дачных участках, в хлевах, птичниках и на кладбищах, в сельских биотопах — в окрестностях населенных пунктов, по берегам водоёмов, на рисовых чеках и в пойменных лесах. За период с 1 июля по 5 августа 2022 г. осуществлено 46 энтомологических обследований, отработано 16 ловушко/ночей и 45 ловушко/часов.

Доставку в лабораторию мобильного комплекса СПЭБ Роспотребнадзора, определение видовой принадлежности, фасовку пулов комаров для исследований

¹ Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия на территории Республики Крым и города федерального значения Севастополя / Под ред. докт. мед. наук, проф. А.Ю. Поповой – Саратов: ООО «Амирит»; 2017. – 284 с.

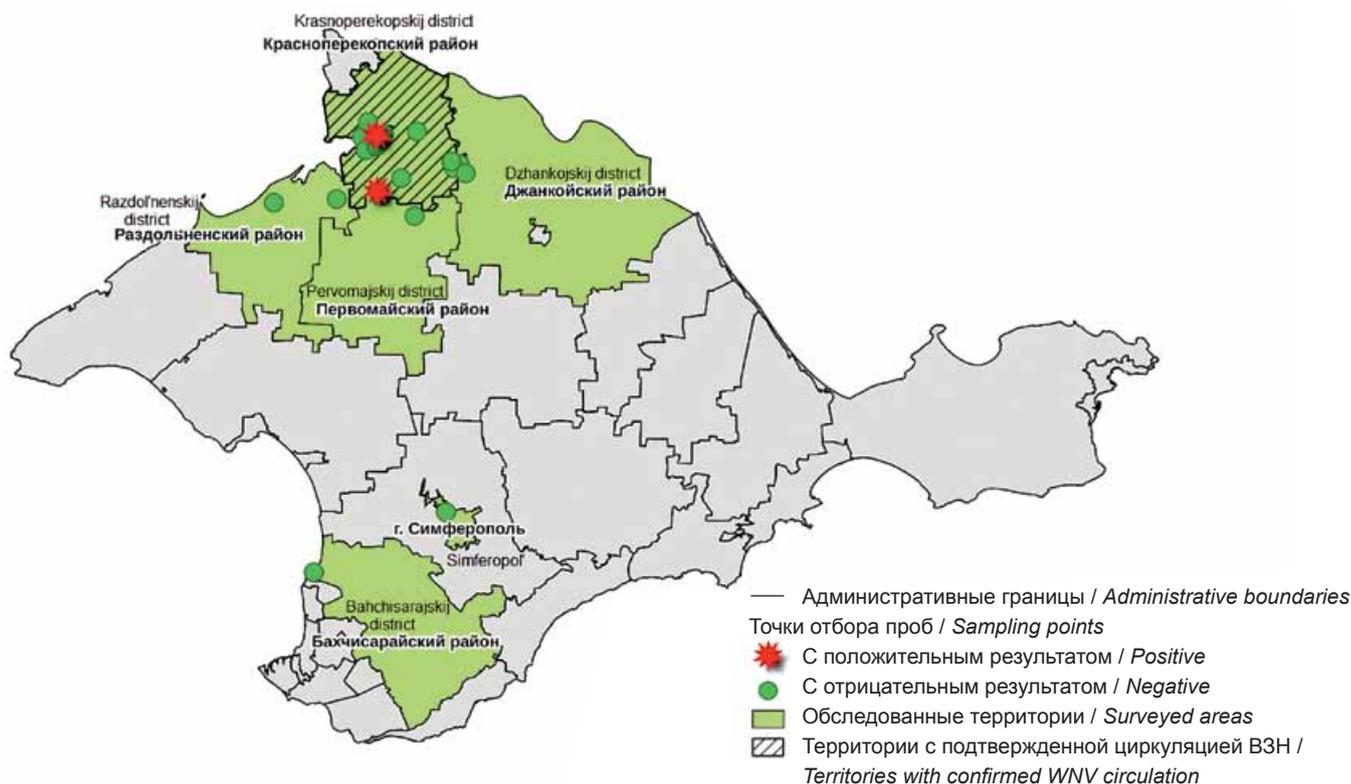


Рисунок 1. Районы проведённых исследований и места обнаружения положительных находок
Figure 1. Areas of research conducted and locations of positive findings

осуществляли с соблюдением требований «холодовой цепи». Определение кровососущих комаров до вида проводили по стандартным ключам^{2,3} с помощью стереомикроскопа МСП-1, вариант 22 (производитель АО «ЛОМО», Россия).

Индекс доминирования оценивали по системе, предложенной Райским: эудоминанты $\geq 15\%$; доминанты — от 5,1 до 15%; субдоминанты — от 2,1 до 5%; редкие — от 1,1 до 2%; крайне редкие $\leq 1,1\%$ ⁴.

Выявление РНК ВЗН в образцах проводили методом ОТ-ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс WNV-FL» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Инфицированность определяли путем расчёта удельного веса положительных проб от общего количества исследованных проб.

Результаты

Всего собрано и определено 18593 экземпляра комаров 12 видов, подготовлены к исследованию 693 пробы.

² Гуцевич А.В., Мончадский А.С., Штакельберг А.А. Фауна СССР. Насекомые двукрылые. Комары. Семейство Culicidae: монография. Том III, Выпуск 4. – Л.: Наука, 1970. – 293 с.

³ Schaffner F., Angel G., Geoffroy B., Hervy J.-P., Rhaim A., Brunhes J. Les moustiques d'Europe: logiciel d'identification et d'enseignement, IRD & EID Eds. Montpellier France, 2001.

⁴ Rajski A. Studium ecologiczno-faunistyczne nad mechowcami (Acari: Oribatei) w kilki zespolach roslinnych. 1. Ecologia. Poznań: Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Oddział, 1961, 160 p.

Биоценозы всех обследуемых нами территорий были условно поделены на городские и сельские (табл. 1).

В городских биотопах отловлено 4966 экземпляров комаров 9 видов. Впервые в центральной части полуострова на Богдановском кладбище в г. Симферополе обнаружен инвазивный вид *Aedes albopictus*. В сельских биотопах и их окрестностях собрано 13627 экземпляров 11 видов.

РНК ВЗН обнаружена в 14 пробах комаров, собранных в Красноперекопском районе: 9 — *Ae. caspius*, 4 — *Cx. modestus*, 1 — *Cx. pipiens* (рис. 1). Положительные пробы выявлены только от комаров, отобранных на приусадебных участках г. Красноперекопска (45.959814 N, 33.806703 E) (городской биотоп) и окрестностях с. Ильинки (45.817160 N, 33.810858 E) (сельский биотоп). Все положительные на наличие РНК ВЗН переносчики отобраны в первой половине июля, что может рассцениваться как предвестник возможного осложнения эпидемиологической ситуации.

Из положительных на наличие РНК ВЗН проб комаров специалистами ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора выделено 3 изолята ВЗН (2 — *Cx. modestus* и 1 — *Ae. caspius*). Информация о выделении штаммов ВЗН на территории Крымского полуострова ранее отсутствует. Филогенетический анализ полных геномов указанных изолятов показал их принадлежность к сформированной в 2021 г. кладе ВЗН 2-го генотипа, куда вошли изоляты, выделенные на территориях Волгоградской, Астраханской, Ростовской, Воронежской областей, Республик Дагестан, Калмыкии, Карачаево-Черкесской Республики.

Таблица / Table 1

Видовой состав, количество, индекс доминирования комаров, собранных в 2022 г. на территории Республики Крым и г. Симферополя в городских и сельских биотопах
Species composition, quantity, dominance index of mosquitoes collected in 2022 on the territory of the Republic of Crimea and Simferopol in urban and rural biotopes

Виды Species	Общее количество экземпляров/пулов Total number of instances/pools	Городские биотопы Urban biotopes								Сельские биотопы Rural biotopes			
		Приусадебные участки Homestead plots		Кладбища Cemeteries		Хлева Cowsheds		Кол-во пулов/положит. Number of pool/positive	Уровень инфицированности (%) Infection rate	Кол-во экземпляров Number of instances	ИД DI	Кол-во пулов/положит. Number of pool/positive	Уровень инфицированности (%) Infection rate
		Кол-во экземпляров Number of instances	ИД DI	Кол-во экземпляров Number of instances	ИД DI	Кол-во экземпляров Number of instances	ИД DI						
<i>Culex pipiens</i>	1666/68	690	14,82	24	17,91	0	0	30/0	0	952	6,98	38/1	2,63
<i>Culex modestus</i>	7189/244	570	12,24	20	14,93	0	0	22/0	0	6599	48,41	222/4	1,8
к. <i>Anopheles maculipennis</i>	182/13	0	0	0	0	160	89,89	8/0	0	22	0,16	5/0	0
<i>Anopheles claviger</i>	184/16	6	0,06	0	0	1	0,56	3/0	0	177	1,3	13/0	0
<i>Anopheles algeriensis</i>	347/18	0	0	0	0	0	0	0	-	347	2,55	18/0	0
<i>Anopheles hyrcanus</i>	25/8	7	0,15	0	0	0	0	1/0	0	18	0,13	7/0	0
<i>Aedes vexans</i>	26/3	0	0	0	0	0	0	0	-	26	0,19	3/0	0
<i>Aedes caspius</i>	7649/265	3367	72,42	0	0	17	9,55	116/8	6,9	4265	31,32	149/1	0,67
<i>Aedes flavescens</i>	354/19	13	0,28	0	0	0	0	2/0	0	341	2,5	17/0	0
<i>Aedes albopictus</i>	90/3	0	0	90	67,16	0	0	3/0	0	0	0	0	-
<i>Coquillettidia richiardii</i>	876/33	0	0	0	0	0	0	0	-	876	6,43	33/0	0
<i>Culiseta annulata</i>	5/3	1	0,02	0	0	0	0	1/0	0	4	0,03	2/0	0
Итого Total	18593/693	4654	100	134	100	178	100	186/8	4,32	13627	100	507/6	1,18

Обсуждение

Обследованные территории. Согласно существующим схемам физико-географического районирования, весь Крымский полуостров делится на Крымскую степную провинцию, включающую в себя из числа обследованных нами территорий Краснопереконский, Раздольненский, Первомайский, Красногвардейский и Сакский районы, Горно-Крымскую провинцию, образованную предгорной лесостепью (Симферопольский район) и главной горно-лугово-лесной грядой (Бахчисарайский район). В целом климат здесь изменяется от умеренно жаркого полувлажного в низкоросле до прохладного избыточно влажного на западных яйлах. Господствующий в степной провинции Крыма умеренно континентальный климат со среднелетними температурами от +22°C на севере

до +24,8°C на юге обуславливает благоприятные условия для формирования местных очагов ЛЗН вне зависимости от колебаний температур в сезон возможной передачи возбудителя.

Сравнительно небольшое количество осадков (не более 300–400 в год)⁵ и продолжительное жаркое лето обуславливают скудную гидрографию полуострова. На территории нет крупных пресных озер, но насчитывается более 50 озер-лиманов, отделённых от акватории моря косами и пересыпями и имеющих различную степень минерализации. Большинство рек имеет статус малых, пересыхающих летом и заполняемых водой во время

⁵ Погода и климат Крымского полуострова (электронный ресурс) <https://xn-----6kcjcg0cqbiv4b0h.xn--p1ai/>

ливней⁶. По берегам небольших рек и временных водотоков образуются мелкие стоячие водоемы — потенциальные места выплода преимагинальных стадий кровососущих комаров.

Согласно анализу более ранних энтомологических обследований территории Крымского полуострова, видовой состав фауны семейства кровососущих комаров насчитывает 40 видов, из них 38 (95 %) приходится на горную экосистему, 19 (47,5 %) — на равнинную [3]. Наиболее многочисленным видом из комаров р. *Culex* в равнинной и горной частях Крыма является *Cx. pipiens*. *Cx. modestus* занимает преимущественно территорию Северо-Крымской низменной степи, а в горной ландшафтно-климатической зоне Крыма отмечается высокая плотность *Cx. hortensis* [6]. Основным представителем рода *Anopheles* является *An. maculipennis*, рода *Aedes* — *Ae. caspius*. Помимо эндемичных видов, в Крыму обнаружены завозные виды комаров: *Ae. koreicus* — в 2018 г. в г. Симферополь и Севастополь [7], *Ae. albopictus* — в 2019 г. на территории кладбища г. Ялты [8].

Структура видовой состава комаров Крымского полуострова и количественные соотношения представителей различных эколого-фаунистических комплексов существенным образом изменялись под влиянием антропогенных факторов. Ввод в эксплуатацию во второй половине XX в. в степной части Крыма крупных ирригационных систем, водохранилищ и оросительных систем на сельскохозяйственных землях привел к увеличению увлажнённости территории. Численность типичных галлофилов (*An. atroparvus* и *Ae. caspius*) в первые годы после ввода в эксплуатацию систем Северо-Крымского канала сократилась, а затем вследствие постепенного засоления водоемов начала восстанавливаться и к 2000 г. резко возросла. Развитие рисосеяния привело к значительному увеличению численности *An. maculipennis*, *An. atroparvus*, *An. messeae* и *Cx. modestus* [9]. В последние годы в условиях недостаточного водоснабжения Крымского полуострова сократились зоны активного поливного земледелия и площади рисовых чеков, что могло отразиться на биоразнообразии и территориальном распределении кровососущих комаров, однако комплексных мониторинговых исследований по изучению фауны и экологии Culicidae не проводилось.

Фауна комаров городских биотопов. В биотопах отловлено 4966 экземпляров комаров 9 видов. Фауна комаров в хлевах представлена 3 видами: *An. maculipennis* — наиболее многочисленный вид в сборах, абсолютный эудоминант; *Ae. caspius* — доминант; *An. claviger* — крайне редкий (табл. 1). На территории приусадебных участков самым многочисленным в сборах был *Ae. caspius* — вид, предпочитающий для мест выплода временные или постоянные водоёмы с хорошо выраженной осушной зоной. В число доминирующих видов вошли *Cx. pipiens* и *Cx. modestus*. Остальные встречавшиеся здесь виды были отнесены к числу крайне редких.

На территориях кладбищ обнаружены только 3 вида комаров. Малое фаунистическое разнообразие

объясняется отсутствием на данной территории привычных мест выплода комаров большинства видов. Наиболее многочисленным в сборах видом являлся *Ae. albopictus*. Следует отметить, что в ходе энтомологического мониторинга, ранее проведённого специалистами ФГКУЗ «Противочумная станция Республики Крым» Роспотребнадзора, установлено существенное расширение ареала обитания этого вида переносчика по всей территории южного берега Крыма [10] с «вытеснением» других местных видов комаров. Нами присутствие комаров *Ae. albopictus* установлено в центральной части Крымского полуострова (г. Симферополь, Богдановское кладбище), о чём в доступных литературных источниках упоминания отсутствуют. Данный переносчик представляет особый интерес в связи с экспериментально установленной высокой эффективностью передачи ВЗН, значительно превышающей таковую у комаров рода *Culex*. Другой инвазивный комар из числа новых для этого региона — *Ae. koreicus*, показавший в лабораторных условиях способность к передаче вирусов японского энцефалита, денге, нами не был обнаружен.

Абсолютным эудоминантом в городских биотопах на приусадебных участках являлся *Ae. caspius*, индекс доминирования которого составил 72,42%. Вероятно, его высокая численность здесь поддерживается за счёт выплода в лиманах, расположенных в непосредственной близости от обследованных населенных пунктов. Этот вид хорошо переносит условия слабосоленых водоемов.

Необходимо отметить, что фауна закрытых биотопов значительно беднее фауны открытых ввиду отсутствия в них экзотических видов. Высокая численность *Cx. pipiens* на территории городских биотопов объясняется наличием на приусадебных участках искусственных емкостей с запасами воды для полива в связи с засушливостью местности. Такие ёмкости являются оптимальным местом выплода личинок этого вида. Развитие водных стадий *Cx. modestus* происходит только в водоёмах с тростниковыми зарослями по берегам. От мест выплода комары этого вида, как правило, не разлетаются, концентрируются по урезу воды. На территории населенных пунктов на обследованных территориях они, вероятно, заносятся ветром с лиманов и других водоёмов.

Фауна комаров сельских биотопов. На территории биотопов обнаружены 11 видов кровососущих комаров (13627 экземпляров). Эудоминирующими видами здесь были *Culex modestus* и *Aedes caspius* (табл. 1). Их высокая численность обусловливается способностью личинок комаров этих видов переносить повышенную солёность водоемов, расположенных возле сельских населенных пунктов.

Массовый вылет *Ae. caspius* происходит в конце весны, но, поскольку этот вид полициклический, в особо дождливые сезоны возможно развитие нескольких генераций в течение энтомологического сезона, что предполагает неоднократное прохождение гонотрофических циклов к концу лета — в эпидемиологически опасный период, а следовательно с большей долей вероятности именно этот вид мог быть инфицирован ВЗН. *Cx. modestus* представляет наибольшую опасность в качестве переносчика ВЗН из-за его высокой численности и активного нападения на людей в светлое время суток в непосредственной

⁶ Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия на территории Республики Крым и города федерального значения Севастополя / Под ред. докт. мед. наук, проф. А.Ю. Поповой – Саратов: ООО «Амирит»; 2017. – 284 с.

близости к водоёмам. Также в сельских биотопах значительно снижен индекс доминирования *Cx. pipiens*, что обусловлено наличием здесь малого количества пригодных для выплода личинок водоёмов. Однако к числу доминирующих видов присоединяется *Coquillettidia richiardii* — влаголюбивый вид, предпочитающий для выплода естественные водоёмы с зарослями линеед.

К субдоминантам на территории сельских биотопов отнесены такие виды как *An. algeriensis* и *Ae. flavescens*. Комары видов *Culiseta annulata* и *An. claviger* — полифаги, активно нападающие на человека. Эти два вида в наших сборах не были многочисленными, однако их также стоит отнести к потенциальным переносчикам ВЗН ввиду обнаружения в них маркеров возбудителя на эндемичных территориях. Редко или крайне редко встречавшиеся в сельских биотопах виды *An. hircanus* и *Ae. vexans* отсутствовали в сборах в городских биотопах, что, вероятно, обусловлено недостаточным числом обследованных пунктов и биологическими особенностями этих видов кровососущих комаров.

Нами было установлено присутствие 12 видов комаров в северной и центральной части Крыма. Полученный фаунистический список не является полным и в полной мере не отражает видовой состав комаров для данной территории в связи с проведением исследований в ограниченный период времени, а также этологическими особенностями и спецификой трофических связей кровососущих комаров.

Самый высокий уровень инфицированности ВЗН (6,9%) в наших исследованиях установлен для комаров

Ae. caspius в городских биотопах. Суммируя данные о зараженности этого переносчика, его доминировании в городских и сельских биотопах, особенностей трофических связей (полифаг, проявляющий значительный уровень антропофилии) можно предположить, что на территории Крыма этот вид играет важную роль в циркуляции ВЗН.

Для *Cx. modestus* показатель зараженности ВЗН в сельских биотопах составил 1,8%, *Cx. pipiens* — 2,63%. В населённых пунктах инфицированных ВЗН комаров этих видов не выявлено, что, вероятно, обусловлено небольшим объёмом исследованного материала.

Общий уровень инфицированности кровососущих комаров составил 2,02%. В городских биотопах этот показатель был в 2 раза выше и достигал 4,32%, определяя высокий риск заражения ВЗН городского населения.

Полученные нами данные и обобщение результатов мониторинга за возбудителем ЛЗН за период 2014–2022 гг., проведённого органами и учреждениями Роспотребнадзора, позволили выполнить оценочное районирование территории Крымского полуострова (рис. 2). Установлено, что в 13 административных образованиях циркуляция ВЗН до настоящего времени не подтверждена. Таким образом, установлен перечень территорий, подлежащих приоритетному мониторингу за возбудителем ЛЗН с целью районирования территории Республики Крым по степени риска заражения ВЗН.

Выводы

Согласно результатам работы, уточнён видовой состав потенциальных переносчиков ВЗН, впервые установлено



Рисунок 2. Районирование территории Республики Крым по риску заражения ВЗН
Figure 2. Zoning of the territory of the Republic of Crimea according to the risk of infection with WNV

присутствие инвазивного вида комара *Ae. albopictus* в центральной части Крымского полуострова, что свидетельствует о расширении ареала его обитания. Высокий уровень инфицированности и доминирование комаров видов *Aedes caspius* в городских условиях свидетельствует об их активном участии в циркуляции ВЗН и риске заражения населения на данных биотопах. В сельских условиях в качестве доминантов определены комары видов *Culex modestus* и *Aedes caspius*, но здесь у *Culex pipiens* выявлен наиболее высокий уровень инфицированности ВЗН, что подтверждает роль этих 3 видов в передаче возбудителя в природно-антропоургических очагах.

Впервые подтверждена циркуляция возбудителя ЛЗН на севере Крымского полуострова (Красноперекопский

район) и изолирован ВЗН, что является первым сообщением о выделении изолята возбудителя ЛЗН в Республике Крым.

С учётом полученных доказательств интенсивной циркуляции ВЗН в эпизоотологическом цикле специалистами ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, на базе которого функционирует Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН, даны рекомендации органам и учреждениям Роспотребнадзора по усилению мероприятий эпидемиологического надзора и профилактических мер, позволившие не допустить осложнения эпидемиологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коваленко И.С., Зинич Л.С., Якунин С.Н., Полуэктова О.А., Раменская О.Ю., и др. Результаты эпизоотологического мониторинга мелких млекопитающих в Крыму за период 2015–2017 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(2):57–61.
Kovalenko I.S., Zinich L.S., Yakunin S.N., Poluektova O.A., Ramenskaya O.Yu., et al. **Results of Epizootiological Monitoring of Small Mammals Habitant in Crimea Over the Period of 2015–2017. Problems of Particularly Dangerous Infections**. 2018;(2):57–61. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-57-61>
2. Тихонов С.Н., Зинич Л.С., Якунин С.Н., Абибулаев Д.Э., Пидченко Н.Н. Ослучае лихорадки Западного Нила в Крыму в 2018 г. *Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ*. Саратов, 2018:369–371.
Tikhonov S.N., Zinich L.S., Yakunin S.N., Abibulaev D.E., Pidchenko N.N. Concerning the case of west nile fever in Crimea in 2018. *Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v gosudarstvakh-uchastnikakh SNG*. Saratov, 2018:369–371. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 48271680 EDN: LQLNZK
3. Разумейко В.Н., Громенко В.М., Ивашов А.В. Коценке биоразнообразия кровососущих комаров (Diptera: Culicidae) Крымского полуострова. *Экосистемы, их оптимизация и охрана*. 2014;(11):121–124.
Razumeiko V. N., Gromenko V. M., Ivashov A. V. Estimation of biodiversity of mosquitoes (Diptera: Culicidae) of the Crimean peninsula. *Optimization and Protection of Ecosystems*. Simferopol: TNU, 2014;(11):121–124. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 25413096 EDN: VKCZJR
4. Алексейчик И.О., Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Бородай Н.В., Алиева А.К., и др. Особенности эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ее развития на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(1):17–25.
Alekseychik I.O., Putintseva E.V., Smelyansky V.P., Boroday N.V., Alieva A.K., et al. Peculiarities of the Epidemic Situation on West Nile Fever in the Territory of the Russian Federation in 2018 and Forecast of its Development in 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(1):17–25. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-17-25>
5. Путинцева Е.В., Алексейчик И.О., Чеснокова С.Н., Удовиченко С.К., Бородай Н.В., и др. Результаты мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз развития эпидемической ситуации на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):51–60.
Putintseva E.V., Alekseychik I.O., Chesnokova S.N., Udovichenko S.K., Boroday N.V., et al. **Results of the West Nile Fever Agent Monitoring in the Russian Federation in 2019 and the Forecast of Epidemic Situation Development in 2020. Problems of Particularly Dangerous Infections**. 2020;(1):51–60. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-51-60>
6. Разумейко В.Н. Биотопическое распределение комаров Р. *Culex* (Diptera, Culicidae) в различных ландшафтно-климатических зонах Крыма. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2010;23(4):165–173.
Razumeiko V.N. Biotopical distribution of mosquito genus *Culex* (Diptera, Culicidae) in different landscape-climatic zones of the Crimea. *Scientific Notes of Tavriya V. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry*. 2010;23(4):165–173. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 25447572 EDN: VKWPJR
7. Коваленко И.С., Тихонов С.Н. Обнаружение *Aedes koreicus* (Edwards, 1917) (Diptera, culicidae) на территории Крымского полуострова. *Паразитология*. 2019;53(2):129–135.
Kovalenko I.S., Tikhonov S.N. Recording of *Aedes koreicus* (Edwards, 1917) (Diptera, culicidae) in the territory of Crimea. *Parazitologiya*. 2019;53(2):129–135. (In Russ.)
<https://doi.org/10.1134/S0031184719020042>
8. Коваленко И.С., Якунин С.Н., Абибулаев Д.Э., Владычак В.В., Бородай Н.В., и др. Обнаружение *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) в Крыму. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(2):135–137.
Kovalenko I.S., Yakunin S.N., Abibulaev D.E., Vladychak V.V., Boroday N.V., et al. **Reporting of *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in the Territory of Crimea. Problems of Particularly Dangerous Infections**. 2020;(2):135–137. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-135-137>
9. Алексеев Е.В., Разумейко В.Н. Кровососущие комары (Diptera, Culicidae) антропогенных ландшафтов равнинного Крыма. *Тематический сборник научных трудов: Экосистемы Крыма, их оптимизация и охрана*. Симферополь: Таврия. 2005;16:120–129.
Alekseev E.V., Razumeiko V.N. Blood-sucking mosquitoes (Diptera, Culicidae) of anthropogenic landscapes of the Crimean plains. *Thematic collection of scientific papers: Ecosystems of Crimea, their optimization and protection*. Simferopol: Tavriya. 2005;16:120–129. (In Russ.)

10. Коваленко И.С., Федорова М.В., Ситникова А.Л., Зинич Л.С., Якунин С.Н. и др. О расширении ареала *Aedes albopictus* в Крыму. *Национальные приоритеты России*. 2021;3(42):179–182.
Kovalenko I.S., Fedorova M.V., Sitnikova A.L., Zinich L.S.,

Yakunin S.N., et al. Bout expanding the *Aedes albopictus* in the Crimea. *Russia's national priorities*. 2021;3(42):179–182. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 47166362 EDN: OPCXNI

Информация об авторах

Зарубин Николай Андреевич — м.н.с. лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, аспирант 3-го года обучения, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7689-34216>, vari2@sprint-v.com.ru.

Бородай Наталья Владимировна — с.н.с. лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2076-5276>

Удовиченко Светлана Константиновна — к.м.н., в.н.с. лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>

Галкина Анастасия Юрьевна — н.с. лаборатории арбовирусных инфекций, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1910-3731>

Кайсаров Илья Дмитриевич — н.с. лаборатории генодиагностики особо опасных инфекций, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5578-3343>

Вклад авторов

Н.А. Зарубин — концепция и дизайн исследования, сбор полевого материала, сбор и обработка данных, написание текста рукописи, разработка практических рекомендаций по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН;

Н.В. Бородай — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи;

С.К. Удовиченко — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, разработка практических рекомендаций по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН;

А.Ю. Галкина, И.Д. Кайсаров — проведение лабораторных исследований.

Information about the authors

Nikolaj A. Zarubin — researcher, Laboratory of epidemiological analysis and epizootological monitoring, postgraduate student 3 years of study, Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7689-34216>, vari2@sprint-v.com.ru

Natalya V. Borodai — senior researcher, Laboratory of epidemiological analysis and epizootological monitoring, Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2076-5276>

Svetlana K. Udovichenko — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of epidemiological analysis and epizootological monitoring, Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>

Anastasiya Yu. Galkina — researcher, Laboratory of arbovirus infections, Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1910-3731>

Ilya D. Kaysarov — researcher, Laboratory of genodiagnostics particularly dangerous infections, Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5578-3343>

Authors' contribution

Nikolaj A. Zarubin — concept and design of the study, collection of field material, collection and processing of data, writing the manuscript, development of practical recommendations for optimizing monitoring of the WNV pathogen.

Natalya V. Borodai — concept and design of the study, writing the manuscript.

Svetlana K. Udovichenko — concept and design of the study, writing the manuscript, development of practical recommendations for optimizing monitoring of the WNV pathogen.

Anastasiya Yu. Galkina, Ilya D. Kaysarov — carrying out laboratory research.

Поступила в редакцию / Received: 15.08.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 26.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.01.2024

УДК: 616.9:614.212-082(470.61)

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-44-53>

Риски возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях Ростовской области

С.А. Ненадская¹, Е.В. Ковалев^{1,2}, Е.Г. Ерганова², Н.В. Леоненко², О.А. Носкова^{1,3}, В.В. Баташев¹,
С.Ю. Водяницкая¹, И.К. Дорофеева¹, А.С. Черная¹, А.А. Волошка¹

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

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

³Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Светлана Алексеевна Ненадская, epid@rostgmu.ru.

Аннотация. Цель: проанализировать заболеваемость инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в медицинских организациях (МО) Ростовской области (РО) и риски их возникновения для разработки предложений по совершенствованию комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий по предупреждению ИСМП в МО РО в современных условиях. **Материалы и методы:** материалами для работы служили данные докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области» за 2009–2022 гг., акты проверок, предписания должностных лиц Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, экспертные заключения специалистов филиала федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» в г. Ростове-на-Дону отдельных МО РО за 2021–2023 гг. В работе использован оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ. **Результаты:** результаты проведенного анализа заболеваемости ИСМП и рисков их возникновения в МО РО убедительно продемонстрировали актуальность проблемы ИСМП. Для обеспечения безопасности оказания медицинской помощи в РО разработаны дополнительные профессиональные программы повышения квалификации для медицинских работников по профилактике ИСМП. **Заключение:** полученные результаты позволили выявить риски возникновения ИСМП и предложить конкретные меры по совершенствованию комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий по предупреждению ИСМП в МО РО.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; эпидемиологическая безопасность; Ростовская область.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ненадская С.А., Ковалев Е.В., Ерганова Е.Г., Леоненко Н.В., Носкова О.А., Баташев В.В., Водяницкая С.Ю., Дорофеева И.К., Черная А.С., Волошка А.А. Риски возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):44-53. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-44-53.

The risks of healthcare-associated infections in healthcare settings of the Rostov region

S.A. Nenadskaya¹, E.V. Kovalev^{1,2}, E.G. Erganova², N.V. Leonenko², O.A. Noskova^{1,3}, V.V. Batashev¹,
S.Yu. Vodyanitskaya¹, I.K. Dorofeeva¹, A.S. Chernaya¹, A.A. Voloshka¹

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

²Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

³Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding person: Svetlana A. Nenadskaya, epid@rostgmu.ru.

Abstract. Objective: to analyze the incidence of healthcare-associated infections (HAIs) in healthcare settings of the Rostov region and the risks of their occurrence in order to develop proposals for improving the complex of anti-epidemic and preventive measures to prevent HAIs in healthcare settings of the Rostov region at present. **Materials and methods:** the materials for the work were data from reports "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Rostov region" during

2009–2022, inspection reports and instructions from officials of the Department of Rospotrebnadzor in the Rostov region, expert opinions of specialists from the filial of the Federal Budgetary Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region" in Rostov-on-Don on selective inspection of healthcare setting in 2021–2023. The work used an operative and retrospective epidemiological analysis. **Results:** the results of the analysis of the incidence of HAIs and the risks of their occurrence in healthcare settings of the Rostov region distinctly demonstrated the relevance of the problem of HAIs. To ensure the safety of medical care in the Rostov region, additional professional training programs about prevention of HAIs have been developed for medical workers. **Conclusion:** the results obtained made it possible to identify the risks of HAIs and propose specific measures to improve the complex of anti-epidemic and preventive measures to prevent HAIs in healthcare settings of the Rostov region.

Keywords: healthcare-associated infections, epidemiological safety, Rostov region.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Nenadskaya S.A., Kovalev E.V., Erganova E.G., Leonenko N.V., Noskova O.A., Batashev V.V., Vodyanitskaya S.Yu., Dorofeeva I.K., Chernaya A.S., Voloshka A.A. The risks of healthcare-associated infections in healthcare settings of the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):44–53. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-44-53.

Введение

Одной из серьёзных проблем современной медицинской практики является проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которые не только наносят значительный материальный и социальный ущерб, но и отягощают состояние пациентов, увеличивают сроки госпитализации, а также нередко приводят к инвалидизации и летальному исходу [1]. В соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП), относят любое инфекционное заболевание, развившееся у пациента в связи с оказанием ему любых видов медицинской помощи в лечебно-профилактической организации, а также случаи заражения инфекционными болезнями медицинских работников в результате их профессиональной деятельности».

ИСМП в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства представляют собой мультидисциплинарную проблему, актуальность которой не снижается на протяжении десятилетий [2].

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ни один тип учреждения здравоохранения ни в одной стране не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП, в то же время заболеваемость может быть минимизирована путем управления рисками их возникновения и распространения. Риск развития ИСМП определяется инвазивностью лечебно-диагностических процедур, степенью эпидемиологической безопасности медицинских технологий и больничной среды, свойствами возбудителей и особенностями различных категорий пациентов [3].

В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется менее 30 тысяч случаев ИСМП, однако, по мнению экспертов, истинное число может составлять 2–2,5 млн случаев [4]. ИСМП могут поражать до 5–10 % пациентов, находящихся в стационарах страны. Каждый пациент, пребывающий в стационаре более 48 часов, подвергается риску заражения ИСМП. Возникновение ИСМП увеличивает продолжительность госпитализации, затраты на лечение, а также способствует формированию негативного отношения пациентов к стационарному лечению [5]. Основными формами ИСМП являются инфекции в области хирургического вмешательства, катетер-ассоциированные инфекции

мочевыводящих путей, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, вентилятор-ассоциированные пневмонии, инфекции новорождённых, инфекции родильниц и др. Источники ИСМП — пациенты, медработники, а также лица, ухаживающие за больными, посетители. При этом, как правило, случаи ИСМП связаны с нарушениями требований санитарных правил и нормативов, санитарно-противоэпидемического и дезинфекционно-стерилизационного режимов.

Проблема ИСМП неразрывно связана с формированием и широким распространением госпитальных штаммов возбудителей ИСМП, обладающих множественной резистентностью к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, что негативно влияет на качество лечения пациентов и эффективность профилактических мероприятий [6]. Наиболее часто этиологическими агентами ИСМП являются условно-патогенные микроорганизмы из группы ESCAPE: *Enterococcus*, *Staph. aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Вместе с эволюцией медицинских технологий и методов профилактики претерпел изменения и эпидемиологический процесс ИСМП [7]. Интенсивное развитие и широкое применение высокотехнологичных инвазивных методов диагностики и лечения обуславливает появление новых рисков, определяет необходимость непрерывного совершенствования технологий, методов и средств профилактики, систем надзора и контроля. В целях предупреждения возникновения и распространения ИСМП в МО должны проводиться санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия, в том числе по осуществлению производственного контроля, принятию изоляционных мер в отношении больных ИСМП, прерыванию путей передачи (дезинфекционные мероприятия), профилактических мер среди медицинского персонала (проведению предварительных и периодических медицинских осмотров, организации иммунопрофилактики).

Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения – основной вектор развития современной системы здравоохранения. Реализация этого направления возможна за счет внедрения новых технологий, должного ресурсного обеспечения, включающего финансовое, материально-техническое и технологическое оснащение медицинских организаций [8]. В комплексе

мероприятий по предупреждению ИСМП в МО важнейшим является непрерывная оценка состояния и тенденций развития эпидемического процесса для определения причин его развития и своевременного принятия управленческих решений, обеспечивающих проведение адекватных мероприятий.

Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, контроль за исполнением обязательных требований законодательства Российской Федерации в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей входят в число основных направлений деятельности Роспотребнадзора.

В настоящее время работа также осуществляется в соответствии с «Национальной Концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации в 2011 г., а также приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 ноября 2021 г. № 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации».

Анализ заболеваемости ИСМП в текущий период показывает, что после пика заболеваемости ИСМП в 2020 г., связанного с пандемией COVID-19, когда в РФ были зарегистрированы 130 803 случая, в последующие 2 года заболеваемость снизилась на 46,76%. В 2022 г. зарегистрировано только 69 645 случаев ИСМП. Важно, что заболеваемость ИСМП за 2022 г. без учёта случаев COVID-19 увеличилась по сравнению с предыдущим годом на 3% (в 2021 г. — 15 373 сл., в 2022 г. — 15 837 сл.). При этом количество случаев стало ниже среднегогодового за период с 2015 по 2019 гг. (24 655 сл.) на 35,8%¹.

Заболеваемость персонала МО в 2022 г. снизилась на 35% и составила 41 254 случая ИСМП (в 2021 г. — 63 225 сл.), при том что в структуре ИСМП заболеваемость персонала составляет 59,2%, из них 41 207 случаев — COVID-19².

В России основная доля в общей заболеваемости ИСМП регистрируется в хирургических и «прочих» стационарах, при этом в 2022 г. значимость хирургических стационаров выросла, в них выявлено 34,2% от всех случаев ИСМП, тогда как в 2021 г. — 31,0%. В сравнении с «доковидным» периодом увеличилась доля ИСМП, выявленных в «прочих» стационарах: в 2019 г. — 26,5%, в 2022 г. — 44,4%. Доля ИСМП, зарегистрированных в

учреждениях стационарного социального обслуживания и в инфекционных стационарах и отделениях снизилась и составила 1,9% и 1,6%, соответственно, тогда как в 2021 г. — 4,0% и 2,1%³.

В 2022 г. в структуре ИСМП по-прежнему преобладали случаи COVID-19 — 77,26%, но их доля снизилась на 6,91 % по сравнению с предыдущим годом (в 2021 г. — 84,17%). На втором месте в структуре ИСМП инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) и пневмонии — 7,85% (в 2021 г. — 5,6%). До пандемии COVID-19 в период с 2015 по 2019 гг. наибольшее значение по среднему значению удельного веса имели такие формы ИСМП как ИНДП — 26,8%, инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) — 23,17%, и гнойно-септические инфекции (ГСИ) родильниц — 13,19% и новорождённых — 10,75%⁴.

В 2022 г. с уменьшением доли COVID-19 в структуре ИСМП увеличилась доля таких форм, как ИОХВ (5,22% (в 2021 г. — 2,98%)), ГСИ новорождённых (2,51% (в 2021 г. — 1,88%)), ГСИ родильниц (2,37% (в 2021 г. — 1,71%)), инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебными инъекциями, иммунизацией (1,38% (в 2021 г. — 0,95%)), воздушно-капельные инфекции (1,32% (в 2021 г. — 0,75%))⁵.

Несмотря на то, что в зарубежных странах, по данным ВОЗ, доля инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) занимает 27–36%, в Российской Федерации этот показатель составил 0,84%, что говорит о проблемах в выявлении и регистрации данной формы ИСМП в нашей стране⁶.

Цель исследования — проанализировать заболеваемость ИСМП в МО РО и выявить риски возникновения ИСМП для разработки предложений по совершенствованию комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий по предупреждению ИСМП в МО РО в современных условиях.

Материалы и методы

Материалами служили данные докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области» за 2009–2022 гг., акты проверки, предписания должностных лиц Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, экспертные заключения специалистов филиала федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

³ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

⁴ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

⁵ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

⁶ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с., с. 246-250.

и эпидемиологии в Ростовской области» в г. Ростове-на-Дону отдельных МО РО за 2021–2023 гг. Методологическую основу работы составили СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» и другие нормативные документы Российской Федерации в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

В работе использован оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ.

Результаты

В РО постоянно ведется динамическое слежение за состоянием ИСМП в рамках эпидемиологического мониторинга и государственного надзора, организуется и проводится комплекс противоэпидемических и профилактических мероприятий.

С 2009 г. в РО отмечается тенденция к росту заболеваемости ИСМП в связи с коронавирусной инфекцией COVID-19 (рис. 1). Вместе с тем количество случаев ИСМП без учёта случаев COVID-19 за 2022 г. в сравнении с 2021 г. снизилось на 21,2% и было ниже среднееголетнего уровня (2009–2019 гг.) в 1,7 раза.

В 2020 г. в связи с эпидемическим неблагополучием в регионе по COVID-19 в МО РО в структуре ИСМП 89,9% пришлось на инфекции, вызванные SARS-CoV-2 в форме заболеваний нижних дыхательных путей, включая пневмонии (68,3%), и верхних дыхательных путей (31,7%).

Как и в РФ, в 2020 г. в МО РО различного профиля выявлено максимальное число случаев COVID-19, на долю которых приходилось от 50 до 100% случаев ИСМП. В хирургических, детских учреждениях и учреждениях социального обслуживания зарегистрированы только случаи COVID-19.

Распределение зарегистрированных случаев COVID-19, связанных с оказанием медицинской помощи в 2020 г. по стационарам и отделениям разного профиля, повторяет ранжирование медицинских организаций по регистрации ИСМП суммарно. Но наибольшее число COVID-19 было зарегистрировано в «прочих» стационарах и отделениях — 52,7 %, на амбулаторно-поликлинические учреждения пришлось 24,3%, на хирургические стационары и отделения — 9,1%, на учреждения стационарного социального обслуживания — 8,0%, на учреждения акушерско-гинекологического профиля — 2,0%, на инфекционные стационары и отделения — 3,8%, на детские стационары и отделения — 0,2% случаев.

В 2022 г. в МО РО на долю ГСИ новорождённых в структуре ИСМП приходится 30,2%, на ГСИ родильниц — 25,6%, ИОХВ — 13,9%, инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, иммунизацией — 7,0%, прочие формы ИСМП представлены COVID-19 и составляют 23,3% (рис. 2).

Наибольший удельный вес ИСМП в 2022 г. зарегистрирован в учреждениях акушерско-гинекологического профиля — 55,8%, на хирургические стационары и отделения приходится 18,6%, на амбулаторно-поликлинические

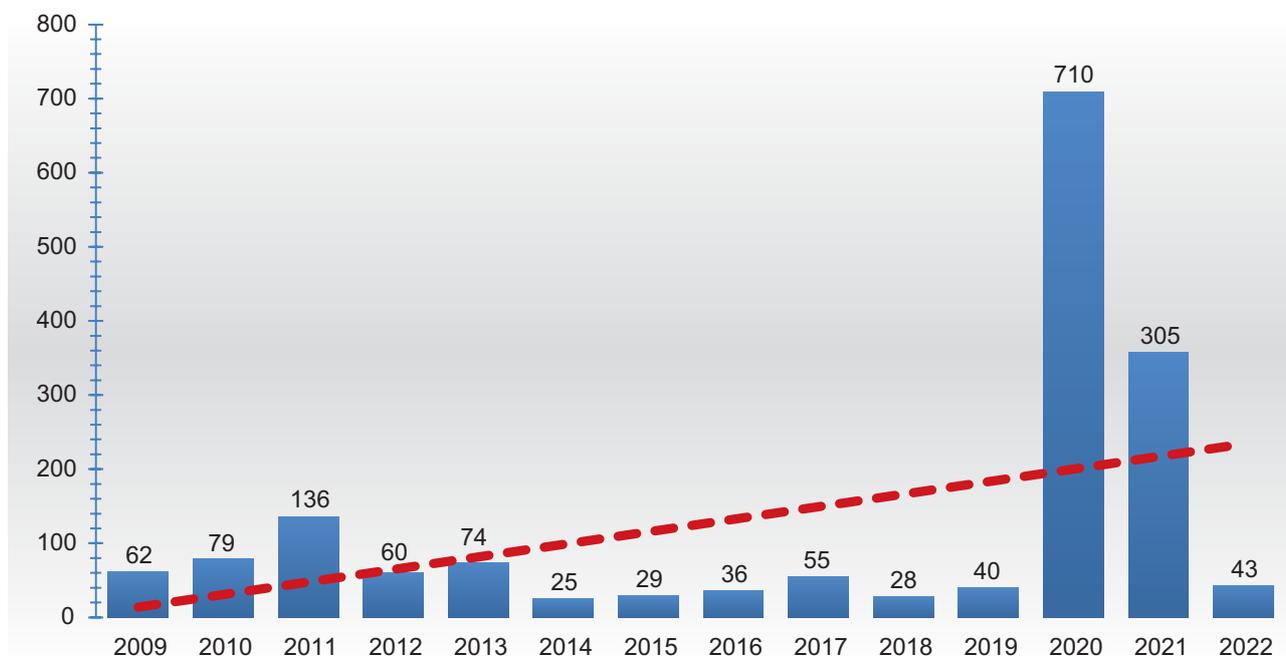


Рисунок 1. Динамика ИСМП в медицинских организациях Ростовской области (абсолютные числа) за период 2009–2022 гг.

Figure 1. Dynamics of healthcare-associated infections (HAIs) in healthcare settings of the Rostov region (absolute numbers) for the period 2009–2022

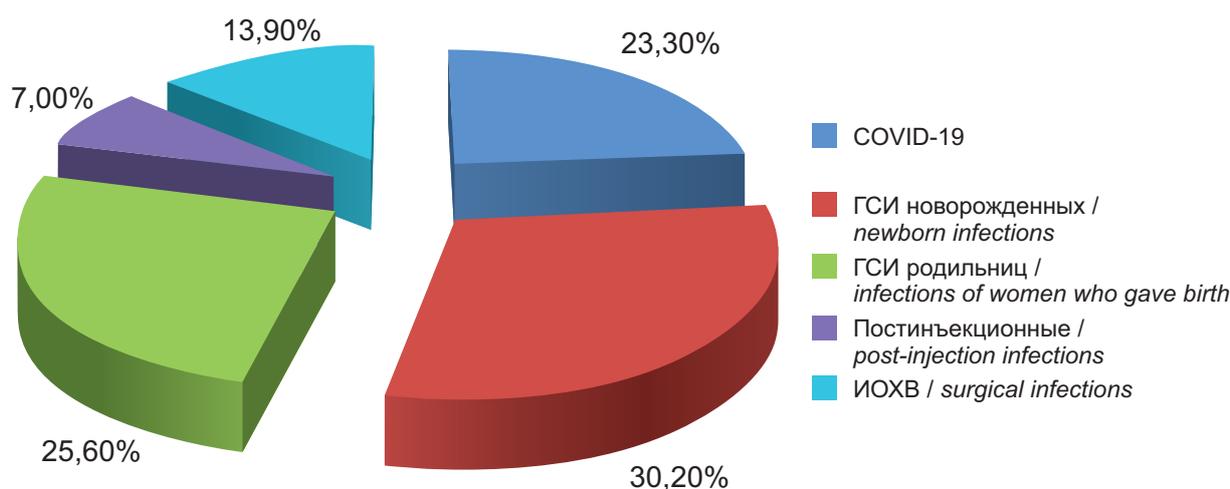


Рисунок 2. Структура ИСМП в Ростовской области в 2022 г.
 Figure 2. Structure of healthcare-associated infections (HAIs) in healthcare settings of the Rostov region in 2022

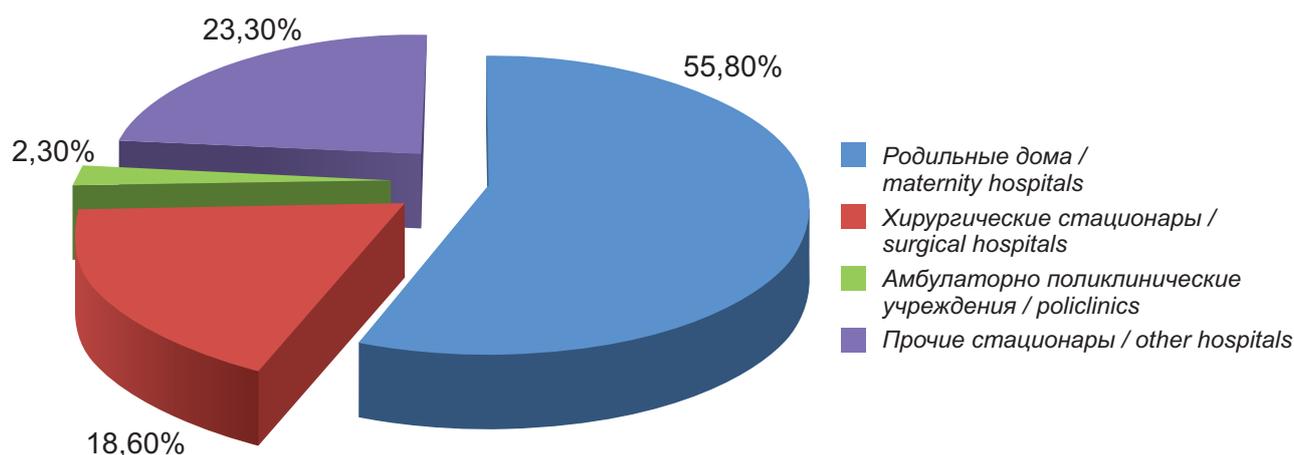


Рисунок 3. Структура ИСМП в Ростовской области по профилям медицинских организаций в 2022 г.
 Figure 3. Structure of healthcare-associated infections (HAIs) in Rostov region according to the profiles of healthcare settings in 2022

учреждения приходится 2,3%, в прочих стационарах и отделениях случаи ИСМП регистрировались в 23,3% (рис. 3).

Для определения рисков, формирующих заболеваемость ИСМП в РО, были изучены акты проверок, предписания должностных лиц Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, экспертные заключения специалистов филиала федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» в г. Ростове-на-Дону за 2021–2023 гг.

При проведении лабораторного контроля анализ результатов микробиологических исследований смывов с объектов окружающей среды в рамках государственного надзора в 2022 г. показал, что удельный вес нестандартных проб в медицинских организациях в целом остается на уровне предыдущего года (0,4%). При этом ситуация в учреждениях родовспоможения несколько

осложнилась (число нестандартных проб выросло до 1,2% (в 2021 г. — 1,0 %)), а в детских и хирургических стационарах улучшилась: нестандартные пробы не обнаружены, тогда как в 2021 г. их доля составляла 1,5% и 0,6%, соответственно.

В инфекционных больницах и отделениях, амбулаторно-поликлинических организациях, стоматологических организациях и отделениях нестандартных проб в 2021 и 2022 гг. не обнаружено.

В 2022 г. при контроле качества предстерилизационной очистки изделий медицинского назначения по государственному надзору в родильных домах (отделениях), стоматологических организациях (отделениях), хирургических отделениях, лабораториях, детских стационарах (отделениях), амбулаторно-поликлинических организациях, инфекционных больницах (отделениях) и других организациях нестандартные пробы не выявлены.

При бактериологическом исследовании воздуха окружающей среды в рамках государственного надзора в 2022 г. обнаружено большее количество нестандартных проб (4,2% (в 2021 г. — 0,5%)) в МО, а именно: в учреждениях родовспоможения и отделениях хирургического профиля.

В 2022 г. число нестандартных проб снизилось в 1,3 раза по результатам микробиологического контроля качества стерилизации изделий медицинского назначения в МО. Нестандартные пробы были выявлены в родильных домах, хирургических отделениях, стоматологических и в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Обращает на себя внимание ухудшение качества используемых в МО дезинфицирующих растворов и увеличение удельного веса неудовлетворительных по санитарно-химическим показателям проб в целом по МО (16,3% (2021 г. — 2,9 %)), в том числе в родильных домах и отделениях (29,4% (2021 г. — не выявлены)), в хирургических отделениях (14,3% (2021 г. — 3,0%)), инфекционных стационарах (отделениях) (25% (2021 г. — 3,8%)), стоматологических организациях (отделениях) (7,7% (2021 г. — 2,7%)), амбулаторно-поликлинических учреждениях (10,7% (2021 г. — 3,3%)).

В 2022 г. в детских больницах и отделениях проб, не соответствующих требованиям, не выявлено (2021 г. — 5,8%).

В ходе проведения надзорных мероприятий при визуальном контроле выявлялись следующие типовые нарушения требований санитарного законодательства, в частности при разработке и выполнении программ производственного контроля в многопрофильных МО:

- в программах производственного контроля указывался неполный перечень нормативных документов, а также формы учёта и отчётности по вопросам медосмотров сотрудников перед выходом на работу, опроса на наличие инфекционных заболеваний и т.д.;
- в программах не предусмотрена кратность проведения лабораторных исследований по бактериологическому контролю объектов внешней среды, эндоскопов и инструментов к ним, изделий медицинского назначения (ИМН) на стерильность, качества работы стерилизаторов, воздуха закрытых помещений; по определению концентрации действующего вещества в растворах дезинфицирующих средств, определению озона в воздухе, исследованию питьевой воды, определению неорганических соединений в воздухе, измерению параметров микроклимата;
- не была утверждена процедура индикации и деструкции матрикса биопленок, образующихся на абиотических поверхностях с последующим выявлением свободных микроорганизмов;
- не был организован контроль за показателями загрязнённости химическими веществами воздушной среды в местах хранения дезинфицирующих средств.

Следует отметить значение системы вентиляции при аэрогенном механизме передачи возбудителей инфекционных болезней, в связи с чем особые риски формируют такие ситуации, при которых не проводится дезинфекция систем механической приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования, систематическая очистка и дезинфекция фильтров и камер теплообменника сплит-систем в рабочих кабинетах.

В представленных документах организаций, проводивших профилактическую дезинфекцию систем механической приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования (акт приемки оказанных услуг) не отражалось используемое дезинфицирующее средство, норма расхода, способ применения, что не позволило оценить безопасность выполнения данных видов работ. Мероприятия по дезинфекции систем вентиляции и кондиционирования воздуха проводил персонал, у которого отсутствовала специальная подготовка.

В хирургической практике в 69,2% случаев инструменты и перевязочный материал служат факторами передачи возбудителей инфекций по причине неэффективной работы стерилизационной аппаратуры, а в 30,8 % — вследствие нарушений асептики персоналом при работе со стерильным материалом [9].

В многопрофильных МО РО, диспансерах, клиничко-диагностических центрах имели место следующие ситуации:

- в режимных помещениях стационарных отделений умывальники не были оборудованы смесителями с бесконтактным управлением;
- в помещениях, где используются бактерицидные облучатели открытого типа, выключатели не были вынесены за пределы помещений;
- чехлы матрасов имели нарушения целостности поверхности, что затрудняло проведение качественной дезинфекции;
- к работе с автоклавами и дезинфекционными камерами в центральном стерилизационном отделении допускался персонал, у которого отсутствовала специальная подготовка;
- в отдельных подразделениях МО (родильных залах, в операционном блоке) журналы формы № 366/у «Учёт качества предстерилизационной обработки» велись формально. Так, в графе «наименование изделия» количество использованного инструментария указывалось суммарно общей цифрой, без детализации, не указывалось количество поставленных проб по категориям медицинских изделий, в том числе постановка азопирамовых проб осуществлялась не по всем категориям изделий;
- выявлены факты хранения простерилизованного мягкого материала в комбинированной упаковке без указания срока хранения, вакутейнеров и шприцов инъекционных однократного применения с истекшим сроком годности;
- в бактерицидных камерах хранились инструменты со следами коррозии.

Были выявлены недостатки в организации и проведении эндоскопической диагностики:

- в моечно-дезинфекционном помещении, где проводилась дезинфекция высокого уровня (далее — ДВУ) эндоскопов, нарушалась поточность выполнения обработки эндоскопов;
- при многократном применении дезинфицирующего средства для проведения ДВУ эндоскопов в моечно-дезинфицирующих машинах не проводился контроль химическими индикаторами (тест-полосками) концентрации действующего вещества (ДВ), на момент проверки в отделении отсутствовали химические индикаторы и результаты экспресс-контроля;

- в журнале контроля обработки эндоскопов, используемых при колоноскопии, отсутствовали их идентификационные номера;
- отмечалось недостаточное количество шкафов для хранения эндоскопов в асептической среде;
- в эндоскопическом кабинете при приготовлении рабочих растворов дезинфицирующего средства не соблюдалась концентрация ДВ;
- на ёмкости для окончательной очистки и дезинфекции эндоскопов не проставлялось название, концентрация и дата приготовления дезинфицирующего средства;
- допускалось хранение упаковок с простерилизованными адаптерами более срока годности.

Важным разделом профилактики ИСМП является контроль МО акушерско-гинекологического профиля, так как инфекционные болезни представляют значительную угрозу для исходов беременности. Помимо истинных ИСМП, в акушерско-гинекологических отделениях могут иметь место внутриутробные инфекции, инфекции, приобретённые интранатально, и инфекции, развившиеся у женщин в послеродовом периоде [9]. В Российской Федерации ИСМП, регистрируемые в родовспомогательных учреждениях, считают одной из значимых проблем современной медицины [10].

В акушерских отделениях МО РО выявлялись следующие нарушения санитарного законодательства:

- в операционном блоке родильного отделения отсутствовало четкое зонирование внутренних помещений (в одном помещении совмещены санпропускник для персонала, предоперационная и шлюз для входа пациентов);
- в родильном зале на упаковках с простерилизованным мягким материалом (вата) отсутствовали срок хранения, дата стерилизации;
- в течение двух лет не проводился бактериологический контроль стерилизаторов;
- в акушерском отделении неэффективно проводилась дезинфекция мебели, в смывах отмечен рост бактерий группы кишечных палочек;
- не соблюдались надлежащие сроки бактериологического контроля за работой дезинфекционных камер, не контролировалась равномерность распределения температуры внутри вещей, не учтён объём камеры;
- при контроле режима стерилизации паровым и воздушным методом систематически не соблюдалось расположение термоиндикаторов в контрольных точках, в журналах учёта работы стерилизаторов индикаторы клеены сплошной лентой.

Нарушения требований при организации и проведении дезинфекционных мероприятий в МО:

- хранение дезинфицирующих средств осуществлялось в складском или отдельно выделенном помещении совместно с предметами хозяйственно-бытового назначения при отсутствии вытяжной вентиляции с механическим побуждением (без устройства организованного притока);
- в помещении для хранения дезинфицирующих средств стены были покрыты бумажными обоями, что не позволяло качественно проводить уборку и дезинфекцию;
- производство дезинфицирующего средства «Нейтральный анолит АНК» на установке СТЭЛ-10Н-120-01

осуществлялось в загрузочной («грязной») зоне дезинфекционной камеры;

- дезинфекционная камера установлена в помещении, не имеющем необходимых двух входов для раздельного приема инфицированных вещей и выдачи обработанных вещей.

В ходе проведения плановых мероприятий по надзору, а также при рассмотрении обращений граждан, в МО РО в 2023 г. были выявлены следующие нарушения санитарного законодательства в части организации дезинсекционных, дератизационных и акарицидных мероприятий:

- не в полном объёме осуществлялся контроль со стороны ответственных лиц за ходом выполнения дезинсекционных мероприятий;
- в представленных актах контрольных обследований на заселенность членистоногими и грызунами не зафиксирована дата проведения мероприятий, не соблюдалась кратность контрольных обследований по дезинсекции;
- в ходе выполнения дератизационных и дезинсекционных мероприятий акты приёма-передачи услуг подписывались формально, до проведения истребительных мероприятий;
- в актах выполненных работ не указывались исполнители, расход препарата и применяемая аппаратура, места проведения работ и размещения отравленных приманок на стационарных приманочных станциях, что указывает на нарушение требований безопасности при выполнении дератизационных работ;
- контроль эффективности работ проводился с нарушением сроков;
- после проведения дезинсекционных мероприятий не проводилась влажная уборка и отсутствовала подтверждающая документация;
- противоклещевые мероприятия на прилегающих к МО территориях либо не выполнялись, либо при их проведении в актах приёма-сдачи работ не указывалась площадь обработок, концентрация и норма расхода препарата;
- отсутствовали акты энтомологического обследования до обработки с целью определения видового состава и численности иксодовых клещей;
- акты контроля эффективности выполненных акарицидных мероприятий после обработок представлялись не в полном объёме.

При проведении эпидемиологических расследований очагов инфекционных болезней в МО были выявлены следующие нарушения санитарного законодательства:

- несвоевременно были поданы экстренные извещения на заболевания ГСИ у родильницы, при установлении диагноза «Хронический гепатит» врачом-гастроэнтерологом;
- заболевшая с гипертермией в раннем послеродовом периоде не была своевременно переведена из физиологического отделения;
- в смотровом кабинете гинекологического отделения не проводилась смена халатов врача и медсестры после каждой перевязки заболевших ГСИ, а при перевязках не использовалась индивидуальная чистая простыня (пелёнка) для накрытия кушетки, допускалась только протирание салфеткой с антисептиком;

- сотрудники допускались к работе без предварительного осмотра;
- отсутствовали протоколы лабораторных исследований контроля работы стерилизующего оборудования с использованием биологических индикаторов за истекший год;
- при многократном применении дезинфицирующего раствора нарушались допустимые сроки его использования;
- в одном из родильных залов микробиологические показатели не соответствовали по параметрам требованиям к чистоте воздушной среды в помещениях соответствующей категории.

За выявленные нарушения были привлечены к административной ответственности должностные и юридические лица МО РО, направлены предписания должностных лиц Управления Роспотребнадзора по Ростовской области.

Обсуждение

Проведенный эпидемиологический анализ заболеваемости и результаты контрольных мероприятий в отношении ряда МО РО показали актуальность проблемы ИСМП.

Рост заболеваемости ИСМП в РО также, как и РФ, связан с пандемией COVID-19. Как и в РФ, в первый год пандемии в МО РО различного профиля выявлено максимальное число случаев COVID-19. Вместе с тем, количество случаев ИСМП без учёта случаев COVID-19 за 2022 г. в сравнении с 2021 г. снизилось на 21,2%, и было ниже среднеевропейского уровня (2009–2019 гг.) в 1,7 раза.

В 2022 г. на долю ГСИ новорожденных в структуре ИСМП приходится 30,2%, на ГСИ родильниц — 25,6%, инфекции в области хирургического вмешательства — 13,9 %, инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, иммунизацией — 7,0%, прочие формы ИСМП представлены COVID-19 и составляют 23,3%. В отличие от РФ в нозологической структуре ИСМП в РО преобладают ГСИ новорождённых и родильниц, на долю которых пришлось более половины всех ИСМП.

При анализе распределения случаев ИСМП по видам МО первое ранговое место в РО занимают ИСМП в акушерских стационарах (отделениях), на их долю приходится 55,8% всех зарегистрированных случаев ИСМП, второе («прочие» стационары) — 23,3 %, третье (хирургические стационары) — 18,6 %. В РФ на первом ранговом месте находятся ИСМП в «прочих» стационарах (44,1%), на втором месте — в хирургических стационарах (34,2%), на третьем месте — в акушерских стационарах (12,6%). Причём все три категории МО имеют высокую эпидемиологическую значимость как в РО, так и в РФ: их доля в РО суммарно составляет 97,7%, в РФ — 90,9%.

Прослеживается связь между риском развития ИСМП в стационарах различного профиля и качеством используемых дезинфекционных средств. Наблюдалось резкое увеличение числа нестандартных проб по санитарно-химическим показателям в родильных (29,4%) и в хирургических отделениях (14,3%). Увеличение удельного веса выявления неудовлетворительных проб лабораторного

контроля при проведении государственного надзора, вероятно, связано с ограничением проведения контрольно-надзорных мероприятий.

В МО выявлялись нарушения при разработке и выполнении программ производственного контроля, в обеспечении эффективной работы и биологической безопасности систем механической приточно-вытяжной вентиляции, в организации, учёте дезинфекционных и стерилизационных мероприятий, предстерилизационной очистке, поточности их выполнения, особенно при эндоскопических вмешательствах, а также не соблюдалось санитарное законодательство в части организации дезинсекционных, дератизационных и акарицидных мероприятий и др.

Выявленные типовые нарушения в МО РО при визуальном и лабораторном контроле позволили определить возможные риски возникновения ИСМП, что легло в основу разработки предложений по совершенствованию комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Рекомендуем в качестве приоритетных мер по профилактике ИСМП в МО РО следующие:

- ужесточение контроля ответственных лиц за соблюдением требований противоэпидемического режима и подготовкой медицинского персонала, обеспечение своевременности информирования о случаях ИСМП;
- приведение санитарно-технического состояния МО в соответствие нормативным методическим документам;
- корректировка и обязательное выполнение Программ производственного контроля;
- обеспечение 100,0% лабораторного подтверждения случаев ИСМП, с типированием возбудителя;
- обеспечение надлежащего охвата иммунизацией медицинских работников в соответствии с Календарем профилактических прививок;
- своевременное и в полном объёме проведение предварительных, периодических и ежедневных медицинских осмотров с полным объёмом обследований;
- обеспечение действенного контроля за соблюдением дезинфекционно-стерилизационного режима, выполнение требований санитарного законодательства по вопросам инфекционной безопасности в медицинских организациях;
- прохождение медицинскими работниками обучения по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации по вопросам эпидемиологии и профилактики ИСМП.

Заключение

Полученные результаты позволили выявить основные особенности ИСМП в МО РО с наибольшей эпидемиологической значимостью в акушерских отделениях, хирургических и «прочих» стационарах, а также по нозологическому признаку: в 2020 г. — коронавирусная инфекция COVID-19, в 2022 г. — ГСИ новорождённых, родильниц. Определены основные риски возникновения ИСМП и предложены конкретные меры по совершенствованию комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий по предупреждению ИСМП в МО РО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Морозов А.М., Морозова А.Д., Беляк М.А., Замана Ю.А., Жуков С.В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;(4):107-116.
Morozov A.M., Morozova A.D., Belyak M.A., Zamana Yu.A., Zhukov S.V. Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the problem (literature review). *Journal of new medical technologies, edition*. 2022;(4):107-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-4-3-3>
2. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., и др. **Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики** Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):4-10.
Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V., et al. **Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept**. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):4-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>
3. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 1. Исторические предпосылки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(5):17-24.
Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V., Briko N.I. **Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part I. Historical Background**. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):17-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24>
4. Малашенко А.А., Асланов Б.И., Нечаев В.В. Активное эпидемиологическое наблюдение – залог эффективной профилактики инфекции в детской хирургии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):76–80.
Malashenko A.A., Aslanov B.I., Nechaev V.V. Active Epidemiological Surveillance: the Key for Effective Infection Prevention in Pediatric Surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-76-80>
5. Кригер Е.А., Самодова О.В., Гржибовский А.М. Мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационаре: повторные поперечные исследования. *Экология человека*. 2016;(3):59-64.
Krieger E.A., Samodova O.V., Grjibovski A.M. Hospital Surveillance of Healthcare-associated Infections: Repeated Prevalence Surveys. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016;(3):59-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-3-59-64>
6. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;(1):6-14.
Naygovzina N.B., Popova A.Yu., Biryukova E.E., Yezhlova E.B., Igonina E.P., et al. Optimization of the system of measures to control and prevent infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2018;(1):6-14. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32816927
7. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):73-80.
Brusina E.B., Kovalishena O.V., Tsigel'nik A.M. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):73-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
8. Желнина Т.П., Брусина Е.Б. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(3):84-88.
Gel'nina T.P., Brusina E.B. Efficiency of Epidemiological Monitoring in Prevention of Helhcare-Associated Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3):84-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88>
9. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шувалова М.П., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(2):133-141.
Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shuvalova M.P., Bai-barina E.N., Sukhikh G.T. Healthcare-associated infections (HAI) in maternity hospitals of Russian Federation (the state of the problem at the beginning of the XXI century). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(2):133-141. <https://doi.org/10.15690/vramn1523>
10. Зарипова А.З., Бадамшина Г.Г., Зиятдинов В.Б., Исаева Г.Ш. Эпидемиологический анализ заболеваемости новорожденных инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(2):238-243.
Zaripova A.Z., Badamshina G.G., Ziatdinov V.B., Isaeva G.S. Epidemiological analysis of neonatal infectious morbidity associated with health care. *Kazan medical journal*. 2017;98(2):238-243. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-238>

Информация об авторах

Ненадская Светлана Алексеевна, старший преподаватель кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4690-4713>, epid@rostgmu.ru.

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, главный государственный санитарный врач по Ростовской области; старший преподаватель кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4539-1274>, kovalev@rpnodon.ru.

Information about the authors

Svetlana A. Nenadskaya, Senior Lecturer at the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4690-4713>, epid@rostgmu.ru.

Evgeny V. Kovalev, Head of the Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, the Chief State Sanitary Doctor in the Rostov Region, Senior Lecturer at the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4539-1274>, kovalev@rpnodon.ru

Ekaterina G. Erganova, Deputy Head of the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights

Ерганова Екатерина Геннадьевна, заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, erganova_eg@rpnond.ru.

Леоненко Наталья Викторовна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3249-4350>, Leonenko_NV@rpnond.ru.

Носкова Ольга Александровна, к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет; заведующая отделом эпидемиологии, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7051-0028>, noskovaepid@yandex.ru.

Батасhev Виктор Валентинович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, batashev53@mail.ru.

Водяницкая Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2175-4261>, s_vodyanitskaya@mail.ru.

Дорофеева Ирина Константиновна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3695-3834>, dorofeeva.iren@mail.ru.

Черная Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0807-7910>, chernaya.anastasi@yandex.ru.

Волошка Артем Андреевич, ассистент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0094-6368>, artemvoloshka@yandex.ru.

Вклад авторов

С.А. Ненадская — написание текста рукописи, получение и анализ данных;

Е.В. Ковалев — существенный вклад в концепцию статьи;

Е.Г. Ерганова, Н.В. Леоненко, О.А. Носкова — получение и анализ данных;

В.В. Батасhev, С.Ю. Водяницкая — написание текста рукописи, анализ данных;

И.К. Дорофеева — написание текста рукописи;

А.С. Черная — написание текста рукописи, дизайн статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Волошка — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: erganova_eg@rpnond.ru.

Natalia V. Leonenko, Head of the Epidemiological Surveillance Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-3249-4350>, Leonenko_NV@rpnond.ru.

Olga A. Noskova, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Head of the Epidemiology Department, Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7051-0028>, noskovaepid@yandex.ru.

Viktor V. Batashev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, batashev53@mail.ru.

Svetlana Y. Vodyanitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2175-4261>, s_vodyanitskaya@mail.ru.

Irina K. Dorofeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology, of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3695-3834>, dorofeeva.iren@mail.ru.

Anastasia S. Chernaya, Assistant of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0807-7910>, chernaya.anastasi@yandex.ru.

Artem A. Voloshka, Assistant of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0094-6368>, artemvoloshka@yandex.ru.

Authors' contribution

S.A. Nenadskaya — writing the text of the manuscript, obtaining and analyzing data;

E.V. Kovalev — a significant contribution to the concept of the article;

E.G. Erganova, N.V. Leonenko, O.A. Noskova — data acquisition and analysis;

V.V. Batashev — writing the text of the manuscript, data analysis;

S.Yu. Vodyanitskaya — writing the text of the manuscript, data analysis;

I.K. Dorofeeva — writing the text of the manuscript;

A.S. Chernaya — writing the text of the manuscript, paper design, review of publications on the topic of the paper;

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

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.10.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 30.01.2024

УДК: 619:616-022.912+616-082(571.13)

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-54-59>

Обращаемость населения Омской области за медицинской помощью в связи с травмами от животных: динамика и структура

Е.С. Савкина¹, Е.М. Полещук¹, Г.Н. Сидоров^{1,2}

¹Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия

²Омский государственный педагогический университет, Омск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Екатерина Сергеевна Савкина, savkina_es@oniipi.org

Аннотация. Цель: проанализировать обращаемость населения за медицинской помощью после контактов с животными на территории Омской области. **Материалы и методы:** использованы данные обращений населения Омской области за медицинской помощью в связи с травмами, нанесенными животными в 2009–2022 гг. Применяли описательно-оценочный эпидемиологический метод исследования. Проанализированы особенности травм от домашних владельческих (собаки и кошки, имеющие хозяина), домашних безнадзорных (бездомные собаки и кошки) и диких (включая синантропных грызунов) животных. **Результаты:** в 2009–2022 гг. в Омской области 65142 человека пострадали от животных, что в среднем составило 4653 обращения в год. Травмы детей в возрасте 0–17 лет составили 36,5%, в возрасте 0–14 — 30,2% от общего числа обращений. Ведущая роль принадлежит травмам, нанесенным домашними владельческими животными — 67,1%, из них в 75,4% случаев — собаками. Установлен рост обращаемости по поводу нападений безнадзорных собак и крайне выражен по поводу нападений безнадзорных кошек. Значительно выросла обращаемость по поводу укусов диких животных, а именно белок, а также других диких и синантропных грызунов. **Выводы:** с целью снижения частоты опасных контактов с дикими животными, в частности, с белками, а также с домашними требуется проведение санитарно-просветительной работы с населением, особенно детским. Следует рассмотреть вопрос об установке предупредительных щитов в парках города с запретом на кормление белок с рук, установить кормовые столики, кормушки.

Ключевые слова: травмы от животных, обращаемость населения за медицинской помощью, бешенство, Омская область, безнадзорные животные, белки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Савкина Е.С., Полещук Е.М., Сидоров Г.Н. Обращаемость населения Омской области за медицинской помощью в связи с травмами от животных: динамика и структура. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):54-59. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-54-59.

Rate of treatment demand of Omsk region population due to injuries caused by animals: dynamics and structure

E.S. Savkina¹, E.M. Poleshchuk¹, G.N. Sidorov^{1,2}

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia

²Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Ekaterina S. Savkina, savkina_es@oniipi.org

Abstract. Objective: to analyze the rate of treatment demand after contact with animals in the Omsk region. **Materials and methods:** we used data of rate of treatment demand of Omsk region population due to injuries caused by animals in 2009–2022. A descriptive-evaluative epidemiological research method was used. The characteristics of injuries from domestic owned (dogs and cats with an owner), domestic stray (stray dogs and cats) and wild (including synanthropic rodents) animals are analyzed. **Results:** in 2009–2022 in the Omsk region, 65142 people were injured by animals, which amounted to an average of 4653 complaints per year. Appeals from children aged 0–17 years old amounted to 36,5%, and from children aged 0–14 — 30,2% of the total. The leading role belongs to injuries caused by domestic animals — 67,1%, and of these, in 75,4% of cases — by dogs. An increase in calls regarding attacks by stray dogs has been established and is extremely pronounced regarding attacks by stray cats. The number of calls regarding bites from wild animals, namely squirrels and wild and synanthropic rodents, has increased significantly. **Conclusions:** In order to reduce the frequency of dangerous contacts with wild animals, in particular with squirrels, as well as with pets, it is necessary to carry out sanitary educational work with the population, especially children. The issue of installing warning boards in parks with a ban on hand-feeding squirrels, and installing feeding tables and feeders should be considered.

Keywords: injuries from animals, rate of treatment demand, rabies, Omsk region, stray animals, squirrels.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Savkina E.S., Poleshchuk E.M., Sidorov G.N. Rate of treatment demand of Omsk region population due to injuries caused by animals: dynamics and structure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):54-59. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-54-59.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, укусы животных являются значимой проблемой общественного здравоохранения и вносят значительный вклад в структуру причин заболеваемости и смертности людей по всему миру. Каждый год контакты с животными приводят к десяткам миллионов травм, при этом наибольшему риску подвергаются дети¹. [1]

Потенциально травмировать человека способны почти все животные, однако вероятность этого события и его последствия различны для тех или иных видов. Это делает анализ обращаемости населения за медицинской помощью после контактов с животными безусловно актуальным вопросом.

Полученные результаты применяются в индивидуальной практике медицинских специалистов и управлении здравоохранением. Они являются основанием для принятия мер, направленных на повышение санитарной грамотности населения, что необходимо для предупреждения опасных контактов с животными, а также связанных с ними случаев заболеваний и смертей. [2]

Цель исследования — проанализировать обращаемость населения за медицинской помощью после контактов с животными на территории Омской области.

Материалы и методы

В работе изучены данные обращений населения Омской области за медицинской помощью в связи с травмами, нанесёнными животными в 2009–2022 гг., в том числе с детализацией по виду травмировавшего животного в 2009–2015 гг., дикими — в 2009–2012 гг. Статистические материалы получены из Федеральной службы Роспотребнадзора, Управления Роспотребнадзора по Омской области и ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Омской области». Показатели официальной демографической статистики приведены по данным Омскстата². Для характеристики уровня, структуры и динамики обращаемости людей за медицинской помощью использовали описательно-оценочный эпидемиологический метод исследования. Интенсивные показатели рассчитаны на 100 тыс. населения.

Проанализированы особенности травм, нанесённых домашними владельческими (собаки и кошки, имеющие хозяина), домашними безнадзорными (бездомные собаки и кошки) и дикими (включая синантропных грызунов) животными. Случаи травмирования сельскохозяйственными животными и ручными грызунами отнесены к группе травм от домашних владельческих животных

ввиду их незначительности. Отдельно проанализированы травмы от эпидемически значимых диких хищников: лисицы, енотовидной собаки, а также от представителей семейства куньих, белки, других диких и синантропных грызунов.

Многолетняя динамика обращаемости и возрастные особенности травмированных людей охарактеризованы в сравнении с показателями, установленными для Российской Федерации и Сибирского федерального округа (ФО).

Статистическая обработка и оформление материалов выполнено с использованием программных продуктов Microsoft Office 2010 (Word, Excel).

Результаты

В 2009–2022 гг. в травматологические пункты Омской области обратилось 65142 человек, пострадавших от укусов, оцарапываний и ослюнений животными, что в среднем составило 4653 обращения в год (239,3 случаев на 100 тыс. населения). В других регионах Сибирского ФО аналогичный показатель составлял 210,0–412,0 на 100 тыс. населения [3]. В указанный период обращаемость населения по поводу травм от животных в Омской области статистически не отличалась от показателей, установленных для Сибирского ФО (239,0) и территории России в целом (279,1) ($p < 0,05$). В этот период в области отмечалась умеренная тенденция снижения травм, наносимых людям животными ($T_{сн} = -1,16\%$) с 270,0 случаев на 100 тыс. населения в 2009 г. до 219,5 — в 2022 г.

Омская область относится к регионам с высоким (351–550 обращений на 100 тыс. детского населения) уровнем травмирования животными детей в возрасте 0–17 лет [4]. В 2009–2022 гг. этот показатель составил 400,6 на 100 тыс. детского населения. Для Сибирского ФО и территории России аналогичные показатели были, соответственно, равны 411,0 и 404,4. Число обращений детей до 14 лет для Омской области также было высоко и составляло 464,5 на 100 тыс. детского населения (20323 человек). Это выше, чем в Сибирском ФО (425,9) и в целом по России (416,6). Анализ обращений выявил отсутствие тенденции снижения травм, наносимых детям 0–14 лет ($T_{сн} = -0,5\%$) в отличие от общестатистического показателя по Омской области.

В 2009–2022 гг. в России зафиксировали 30,2% детей в возрасте 0–17 лет, обратившихся за медицинской помощью по поводу травм, полученных от животных, а дети до 14 лет составили 26,6% пострадавших. В Сибирском ФО показатели соответствовали 34,3 и 30,6%. В Омской области обращения детей в возрасте 0–17 лет составили 36,5%, в возрасте 0–14 — 30,2%. Из числа последних дети в возрасте до 1 года составили 1,1%, 1–2 года — 11,8%, 3–6 лет — 32,5%. Дети старше 7 лет составили 54,6% от всех детей, получивших травмы. Таким образом, около трети всех травмированных животными людей — это дети как

¹ Rabies – Bulletin – Europe. Rabies Information System of the WHO, 2019. Доступно по: <http://www.who-rabies-bulletin.org>. Ссылка активна на 31.01.2024.

² Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Омской области. (<https://55.rosstat.gov.ru/direction>). [дата обращения 31.01.2024].

в целом в России и в Сибирском федеральном округе, так и в Омской области.

Объяснением такой высокой регистрации травм детей является их большая (в отличие от взрослых) склонность к контактам с животными и повышенная распространенность взрослых относительно детского здоровья. Эти причины объясняют высокие показатели обращений взрослых по поводу травм своих детей в медицинские учреждения. Большой удельный вес травмированных детей от 7 лет и старше объясняется социальной активностью этого детского контингента и одновременным снижением контроля за подрастающими детьми со стороны взрослых.

Как свидетельствуют данные ВОЗ, среди всех категорий животных максимальное число травм по всему миру людям наносят собаки. На территории Омской области ведущая роль в структуре обращений за медпомощью после контактов с животными принадлежала травмам, нанесённым домашними владельческими животными, — 67,1% (170,0 случаев на 100 тыс. населения), а из них в 75,4% случаев — собаками (130,0 случаев на 100 тыс. населения) [5]. Кошками были травмированы 23,0% пострадавших от владельческих животных (40,0 случаев на 100 тыс. населения), а в 1,6% случаев вид не был уточнен. В период 2009–2015 гг. в области выявлялась тенденция снижения нападений домашних собак ($T_{\text{сн}} = -5,2\%$) и кошек ($T_{\text{сн}} = -2,6\%$) на людей.

Второе место по числу нанесённых травм принадлежало бродячим животным — 30,3% (80 на 100 тыс. населения). В отличие от покусываний людей домашними собаками был отмечен умеренный рост этого показателя ($T_{\text{пр}} = 2,0\%$). Из всех пострадавших от безнадзорных животных 79,6% были травмированы собаками (60,3 на 100 тыс. населения), 15,4% — кошками (10,2 на 100 тыс. населения). Был установлен рост обращаемости по поводу нападений безнадзорных собак ($T_{\text{пр}} = 2,1\%$) и крайне выраженный по поводу нападений безнадзорных кошек ($T_{\text{пр}} = 20,7\%$).

Известно, что наряду с собаками, кошки, имеют эпидемиологическое значение, как источник заражения бешенством. До начала Второй мировой войны удельный вес кошек в заражении человека бешенством на территории России составлял 2,0%. В начале XXI в. (2000–2017 гг.) этот показатель вырос в 9 раз поднявшись до 18,4% [6]. При контактах с кошками люди в 28% случаев забывали, что они укушены этими животными [7]. Следовательно, санитарно-просветительские и профилактические мероприятия относительно контактов людей с кошками требуют особого, повышенного внимания [8].

Наименьшая доля обращений приходилась на случаи контактов человека с дикими животными и синантропными грызунами (2,7% — 6,7 случаев на 100 тыс. населения), что соответствовало общероссийскому показателю (2,5% — 6,5 чел. на 100 тыс. населения) и показателю по Сибирскому федеральному округу (2,2% — 5,5 чел. на 100 тыс. населения). Однако, несмотря на незначительный удельный вес этих показателей, обращаемость граждан по поводу подобных травм в 2009–2015 гг. росла ($T_{\text{пр}} = 13,4\%$) и поднялась с 1,9% в 2009 г. до 5,2% в 2015 г.

В 2009–2012 гг. в Омской области дикие и синантропные животные совершили нападение на 434 человека. Из

них в 33,6% случаев люди подверглись укусам белок, в 34,6% случаев — укусам других грызунов (крысы, мыши, домовые, ондатры и другие). В 17,1% случаев люди пострадали от лисиц. Меньше всего травм было нанесено енотовидными собаками (1,4%) и хищниками семейства куньих (1,8%). В 2,8% случаев жителей области травмировали обезьяна, рысь, ёж и другие животные, в том числе неустановленные. Средний многолетний уровень травм на 100 тыс. населения составлял по 2,0 для белок и других грызунов, 1,3 — для лисиц, по 0,1 — для куньих и енотовидной собаки и 0,2 — для других диких животных. За исследуемый период значительно выросла обращаемость по поводу укусов белок ($T_{\text{пр}} = 17,0\%$) и диких и синантропных грызунов ($T_{\text{пр}} = 16,5\%$), а число нападений лисиц, енотовидных собак и куньих выражено снижалось ($T_{\text{сн}} = -11,4\%$, $T_{\text{сн}} = -33,3\%$, $T_{\text{сн}} = -30,0\%$).

Обращает на себя внимание рост числа обращений омичей за медицинской помощью после укусов и царапин, нанесённых белками. В период с 2009 по 2015 гг. численность этих зверьков колебалась в Омской области от 12,3 до 32,2 тыс. особей. Они часто встречались и встречаются в настоящее время в парках и скверах г. Омска и Красноярско–Чернолуценской зоне отдыха омичей. Степень синантропизации этих грызунов растёт, зверьки постоянно подкармливаются и не боятся людей. Они готовы не только брать пищу с рук, но и атаковать прохожих, требуя лакомства (прыгают на ноги, по одежде стараются добраться до рук, сумок, карманов). Такое поведение животных часто сопровождается нанесением укусов и царапин как взрослым, так и детям. С подобными проблемами сталкиваются жители и других регионов, например Красноярского края³.

Белки, как любые млекопитающие, восприимчивы к заражению бешенством. За всю историю мониторинга этой инфекции на территории как исторической, так и современной России (1534–2022 гг.) был зафиксирован всего один случай заражения человека гидрофобией от белки, описанный Н.Н. Мари в 1909 г. [9, 10, 11].

Тестирование десятков тысяч диких и синантропных грызунов в эндемичных по бешенству районах России и по всему миру выявило лишь исключительные случаи заражения этих животных⁴ [1, 12]. Эта особенность была известна эпидемиологам уже с первой половины XX в. [13]. В 1939 г. Пикуль Н.С. описывал обнаружение телца Бабеша–Негри у двух крыс, покусавших людей, однако люди не заболели [14]. Крысы ни разу не являлись источниками заражения людей за всю обозримую историю регистрации гидрофобии в России у человека, хотя регулярно взаимодействуют с основными хозяевами лиссавирусов, например, безнадзорными собаками [15]. Также М.А. Селимовым [14, 16] были описаны два казуистически редких случая смерти людей от бешенства после укусов сусликов на территории СССР в период с 1941 по 1974 гг.

³ Новостной портал Красноярского края NGS24 ONLINE (<https://ngs24.ru/text/incidents/2023/02/08/72041135/>). [дата обращения 31.01.2024].

⁴ Ботвинкин А.Д., 1992. Особенности эпидемиологии гидрофобии и экологии вируса бешенства в условиях преобладания очагов природного типа: Дис. ... докт. мед. наук в форме науч. докл. М.: РАМН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. 58 с.

Эти факты свидетельствуют о том, что белки, как и другие грызуны, практически не являются эпидемиически значимыми источниками бешенства, поэтому необходимость постконтактной антирабической профилактики следует рассматривать в каждом конкретном случае индивидуально.

На территории России в средствах массовой информации периодически появлялись публикации, описывающие случаи выявления зараженных бешенством белок, крыс, ежей, которые авторы статьи расценивают как гипердиагностику [6]. Такие сообщения могут способствовать росту обращений населения за антирабической помощью после контактов с этими грызунами. С целью снижения частоты опасных контактов с белками требуется проведение санитарно-просветительской работы с населением. Необходимо разъяснить, что в парках, скверах, зонах отдыха животных следует подкармливать только в специально отведённых местах, размещая корм в специальных кормушках, на кормовых столиках. Следует знать, особенно детям, что недопустимо подкармливать белок с рук, пытаться играть с ними, фотографироваться. Неосмотрительно считать этих животных, являющихся частью дикой природы, неопасными. Белки способны наносить человеку серьёзные повреждения, становиться источником заражения другими инфекционными заболеваниями кроме бешенства, например, туляремии и лептоспирозом [17–20].

Выводы

В 2009–2022 гг. обращаемость населения по поводу травм от животных в Омской области (239,3 случаев на 100 тыс. населения) соответствовала показателям, установленным для Сибирского ФО (239,0) и территории России в целом (279,1) ($p < 0,05$). В этот период в области отмечалась умеренная тенденция снижения травм, наносимых человеку животными ($T_{\text{сн}} = -1,16\%$).

Омская область относится к регионам с высоким (351–550 обращений на 100 тыс. детского населения) уровнем травмирования животными детей в возрасте 0–17 лет. В 2009–2022 гг. в области зафиксировали 36,5% детей в возрасте 0–17 лет, травмированных животными. Дети до 14 лет составили 30,2% пострадавших. Данная особенность характерна для всей территории России и для СФО.

Ведущая роль в структуре обращений за медпомощью после контактов с животными принадлежала травмам, нанесённым домашними владельческими животными (67,1%). Второе место занимали безнадзорные собаки и кошки (30,3%), третьи дикие животные и синантропные грызуны (2,7%).

Из числа владельческих и безнадзорных животных более 70% травм наносили собаки. Был выявлен опасный рост обращаемости по поводу нападений безнадзорных собак ($T_{\text{пр}} = 2,1\%$) и крайне выраженный и очень опасный по поводу нападений безнадзорных кошек ($T_{\text{пр}} = 20,7\%$).

Из популяции диких животных жителей Омской области наиболее часто травмировали белки (33,6%) и другие грызуны (в 34,6%). Травмирование людей другими дикими животными регистрируется эпизодически и подложит мониторингу и оперативному эпидемиологическому анализу.

С целью снижения частоты опасных контактов с дикими животными, в частности с белками, а также с домашними питомцами требуется проведение санитарно-просветительской работы с населением. Необходимо осуществлять гигиеническое воспитание и обучение населения, в том числе детского, по вопросам безопасного и ответственного обращения с животными и необходимости 100% вакцинации домашних хищников (собак, кошек, кунных и др.) против бешенства.

Необходимо рассмотреть вопрос об установке в парках и зонах отдыха предупредительных щитов с запретом на кормление белок с рук, установить кормовые столики, кормушки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N°1012. 2018.
2. Ботвинкин А.Д. Бешенство. В кн.: *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*. М.: МИА; 2019. Botvinkin A.D. Rabies. In: *Guide to the Epidemiology of Infectious Diseases*. Moscow: MIA; 2019. (In Russ).
3. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Березина Е.С. *Бешенство в Российской Федерации*. Информационно-аналитический бюллетень. Омск: ФБУН НИИПИ Роспотребнадзора, ФГБОУ ВПО ОмГПУ; 2013. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Berezina E.S. *Rabies in Russian Federation*. Information and analytic bulletin. Omsk: Omsk Research Institute of Natural Focal Infections Omsk State Pedagogical University; 2013. (In Russ). eLIBRARY ID: 25563479 EDN: VNKNZH
4. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Напатырева Д.Н., Градобоева Е.А., Пакскина Н.Д., Попова И.В. *Бешенство в Российской Федерации*. Информационно-аналитический бюллетень. Омск: ООО «Издательский центр КАН»; 2019. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Nashatyreva D.N., Gradoboeva E.A., Pakschina N.D., Popova I.V. *Rabies in Russian Federation*. Information and analytic bulletin. Omsk: Publishing center KAN; 2019. (in Russ). eLIBRARY ID: 41024936 EDN: BOUWSW
5. Макенов М.Т., Михайлова О.А. Укусы людей собаками: общая характеристика. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2013;6(1):32-43. Makenov M.T., Mikhailova O.A. Biting humans by dogs (General description). *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2013;6(1):32-43. (In Russ). eLIBRARY ID: 18938569 EDN: PYLGIZ
6. Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Изменение роли млекопитающих в заражении людей бешенством в России за исторически обозримый период в 16–21 веках. *Зоологический журнал*. 2019;98(4):437–452. Sidorov G.N., Poleshchuk E.M., Sidorova D.G. Changes in the role of mammals in human hydrophobia infections in Russia for a historically graspable period of the 16th to 21st centuries. *Zoological journal*. 2019;98(4):437–452. (In Russ). <https://doi.org/10.1134/S0044513419040159>
7. Левина К.Ю., Симонова Е.Г. Эпидемиологическая значимость кошек в распространении вируса бешенства на территории Российской Федерации. *XII Съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*; Октябрь 23–25, 2022; Москва. Levina K.YU., Simonova E.G. *Epidemiologicheskaya znachimost' koshek v rasprostranenii virusa beshestva na territorii*

- Rossijskoj Federacii. *XII S"ezd Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov*; Oktyabr' 23–25, 2022; Moskva. (In Russ).
eLIBRARY ID: 50097692 EDN: VDATHC
8. Симонова Е.Г., Сабурова С.А., Левина К.Ю., Шабейкин А.А., Раичич С.Р., Ладный В.И. Современная ситуация и основные направления борьбы и профилактики бешенства в Российской Федерации. *Лечащий врач*. 2019;(6):74. Simonova E.G., Saburova S.A., Levina K.Ju., Shabeykin A.A., Raichich S.R., Ladnyi V.I. The modern situation and the main directions of fighting and prevention of rabies in the Russian Federation. *Lechaschi vrach*. 2019;(6):74. (In Russ).
eLIBRARY ID: 39221836 EDN: OMKRQO
 9. Мари Н.Н. *Основы учения о зоонозах*. Вып. 2. Бешенство. СПб.; 1909.
Mari N.N. *Fundamentals of the doctrine of zoonoses*. 2nd ed. Rabies. Saint Petersburg; 1909. (In Russ).
 10. Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Источники заражения людей бешенством в России за последние 5 веков. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;11(284):22–26.
Sidorov G.N., Poleschuk E.M., Sidorova D.G. Sources of human rabies infection in Russia over the past 5 centuries. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2016;11(284):22–26. (In Russ).
eLIBRARY ID: 27316286 EDN: WZTVBV
 11. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Савкина Е.С. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):49–60.
Poleschuk E.M., Sidorov G.N., Savkina E.S. Epizootological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):49–60. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-49-60>
 12. Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Природные очаги бешенства в России в XX– начале XXI веков. *Ветеринарная патология*. 2004;3:86–101.
Sidorov G.N., Poleschuk E.M., Sidorova D.G. Natural foci of rabies in Russia in the 20th – early 21st centuries. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2004;3:86–101. (In Russ).
eLIBRARY ID: 9165689 EDN: HSOXCZ
 13. Саватеев А.И. *Бешенство*. Л.–М.: Госиздат; 1927.
Savateev A.I. *Rabies*. Leningrad – Moscow: Gosizdat; 1927. (In Russ).
 14. Селимов М.А. *Как предупредить заболевание бешенством*. М.: Ин-т санитарного просвещения; 1960.
Selimov M.A. *How to prevent rabies*. Moscow: Institute of Health Education; 1960. (In Russ).
 15. Кассал Б.Ю., Сидоров Г.Н., Макенов М.Т. Биотические отношения собак-парий с серыми крысами и другими животными. *Ветеринарная патология*. 2006;2(17):29–34.
Kassal B.Yu., Sidorov G.N., Makenov M.T. Biotic relationships of pariah dogs with gray rats and other animals. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2006.2(17):29–34. (In Russ).
eLIBRARY ID: 9247426 EDN: HUKJGH
 16. Селимов М.А. *Бешенство*. М.: Медицина; 1978.
Selimov M.A. *Rabies*. Moscow: Medicine; 1978. (In Russ).
 17. Сидоров Г.Н., Кассал Б.Ю., Гончарова О.В., Вахрушев А.В., Фролов К.В. *Териофауна Омской области (промысловые грызуны)*. Омск: Амфора; 2011.
Sidorov G.N., Kassal B.Yu., Goncharova O.V., Vakhrushchev A.V., Frolov K.V. *Theriofauna of the Omsk region (commercial rodents)*. Omsk: Amphora; 2011. (In Russ).
 18. Дериглазов И.В., Скотников А.Л., Даренская А.Н. Обнаружение возбудителей туляремии и иерсиниоза у бурлуна азиатского (*tamias sibiricus*) в Седельниковском районе Омской области. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2019;37(37):60–61.
Deriglazov I.V., Skotnikov A.L., Darenskaya A.N. Detection of tularemia and yersiniosis causative agents in Siberian chipmunk (*tamiassibiricus*) in Sedelnikov area of the Omsk region. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2019;37(37):60–61. (In Russ).
eLIBRARY ID: 41420801 EDN: KYHLWV
 19. Боброва О.А., Березкина Г.В., Якименко В.В., Танцев А.К., Свердлов А.В., Каримов А.В. Изучение зараженности диких мелких млекопитающих Омской области природно-очаговыми бактериальными зоонозными инфекциями. *Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора*; Июнь 22–24, 2022; Москва. Bobrova O.A., Berezkina G.V., Yakimenko V.V., Tancev A.K., Sverdlova A.V., Karimov A.V. Izuchenie zarazhennosti dikih melkih mlekopitayushchih Omskoj oblasti prirodno-ochagovymi bakterial'nymi zoonoznymi infekciyami. *Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigieny: Materialy XIV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i specialistov Rospotrebnadzora*; Iyun' 22–24, 2022; Moskva. (In Russ).
eLIBRARY ID: 49918092 EDN: KHCAUM
 20. Нурмагонбетова С.С., Сидоров Г.Н., Дериглазов И.В., Сидорова Д.Г., Путин А.В., Скотников А.Л. Роль полевой мыши в циркуляции возбудителей туляремии и других природно-очаговых инфекций в Омской области. *Вестник Омского государственного аграрного университета*. 2016;2(22):93–99.
Nurmagonbetova S.S., Sidorov G.N., Deriglazov I.V., Sidorova D.G., Putin A.V., Skotnikov A.L. The role of field mice in the circulation of pathogens of tularemia and other natural nidal infections in Omsk oblast. *Bulletin of Omsk State Agrarian University*. 2016.2(22):93–99. (In Russ).
eLIBRARY ID: 26584008 EDN: WJTEOL

Информация об авторах

Савкина Екатерина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства, Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4434-1734>, savkina_es@oniipi.org

Полещук Елена Михайловна, к.б.н., заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства, Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8217-5159>, poleschuk_em@oniipi.org

Information about the authors

Ekaterina S. Savkina, junior researcher of the laboratory ecology and epidemiology of rabies, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4434-1734>, savkina_es@oniipi.org

Elena M. Poleschuk, Can. Sci. (Bio.), head of the laboratory, leading researcher of the laboratory of ecology and epidemiology of rabies, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8217-5159>, poleschuk_em@oniipi.org

Gennady N. Sidorov, Dr. Sci. (Bio.), professor at the department of biology and biological education Omsk State

Сидоров Геннадий Николаевич, д.б.н., профессор кафедры биологии и биологического образования, Омский государственный педагогический университет, главный научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства, Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-7726>, g.n.sidorov@mail.ru

Pedagogical University; chief researcher of the laboratory ecology and epidemiology of rabies, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-7726>, g.n.sidorov@mail.ru

Вклад авторов

Е.С. Савкина, Е.М. Полещук — концепция и дизайн исследования;

Е.М. Полещук, Г.Н. Сидоров — сбор данных;

Е.С. Савкина — литературный обзор;

Е.С. Савкина, Е.М. Полещук, Г.Н. Сидоров — анализ и интерпретация результатов, подготовка рукописи.

Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:

E.S. Savkina, E.M. Poleshchuk — study conception and design;

E.M. Poleshchuk, G.N. Sidorov — data collection;

E.S. Savkina — literature review;

E.S. Savkina, E.M. Poleshchuk, G.N. Sidorov — analysis and interpretation of results, draft manuscript preparation.

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 01.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 07.02.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 21.02.2024

УДК: 616.98:579.841.95]-036.2(477.62)
Обмен опытом
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-60-65>

Эпизоотологические особенности туляремии в Донецком регионе

Л.В. Скрипка

Центр гигиены и эпидемиологии в ДНР, Донецк, Россия
Контактное лицо: Лилия Владимировна Скрипка, skripka.lili@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить эпизоотический мониторинг за туляремией в Донецком регионе. **Материалы и методы:** использованы методы ретроспективного, статистического, сравнительного анализов. Исследование источников инфекции проводилось серологическим и биологическим методами. Использованы данные отраслевой статистической отчетности по форме №40-годовая отдела особо опасных инфекций Донецкой областной санэпидстанции (с 2013 г. — Государственная санитарно-эпидемиологическая служба Украины (ГСЭСУ), с 2015 г. — Республиканский центр санэпиднадзора госсанэпидслужбы МЗ ДНР). Изучены 20 «Карт эпизоотологического и эпидемиологического обследования очага зоонозного заболевания» (ф.391/у). **Результаты:** с 1987 г. в Донецком регионе количество энзоотических территорий ежегодно увеличивалось с двух населенных пунктов в 1987 г. до 79 (в 4 городах и 16 районах) в 2023 г. С началом активных боевых действий эпидемический процесс туляремии в Донбассе резко активизировался. В пробах внешней среды выявлены титры антител (1:80 и 1:160) к туляремии: в Северо-степной зоне — 6,2%, Донецко-кряжной — 10,4%, Приморско-степной — 15,8%. При исследовании мышевидных грызунов были выделены 6 культур *Francisella tularensis holarctica* биовар II era R, установлена резистентность штамма к ампициллину, цефотаксиму, эритромицину, клиндамицину, полимиксину, чувствительность к гентамицину, фторхинолонам, рифампицину, доксициклину, левомицетину. **Выводы:** активизация эпизоотических процессов туляремии в ДНР связана с проведением боевых действий. Высокие титры антител к туляремии в пробах внешней среды отмечаются на юге Донецкого региона.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, эпизоотологический мониторинг, заболеваемость, Донецкая Народная Республика.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Скрипка Л.В. Эпизоотологические особенности туляремии в Донецком регионе. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):60-65. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-60-65.

Epizootological features of tularemia in the Donetsk region

L.V. Skripka

Center for Hygiene and Epidemiology of the DPR, Donetsk, DPR, Russia
Corresponding author: Lilia V. Skripka, skripka.lili@mail.ru

Abstract. Objective: to evaluate epizootic monitoring of tularemia in the Donetsk region. **Materials and methods:** methods of retrospective, statistical, and comparative analysis were used. The sources of infection were investigated using serological and biological methods. The data of industry statistical reporting on form No. 40-annual of the department of especially dangerous infections of the Donetsk regional Sanitary and Epidemiological Station (since 2013 — SSESU, since 2015 — Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the DPR) were used. 20 "Maps of epizootological and epidemiological examination of the focus of zoonotic disease" (F.391/y) were studied. **Results:** since 1987, the number of enzootic territories in the Donetsk region has increased annually: from 2 settlements in 1987 to 79 (in 4 cities and 16 districts) in 2023. With the beginning of active hostilities, the epidemic process of tularemia in Donbass has sharply intensified. Antibody titers (1:80 and 1:160) for tularemia were detected in environmental samples: in the North Steppe zone — 6.2%, Donetsk-Kryazhnaya — 10.4%, Primorsko-steppe — 15.8%. In the study of mouse-like rodents, 6 cultures of *Francisella tularensis holarctica* biovar II era R were isolated, resistance of the strain to ampicillin, cefotaxime, erythromycin, clindamycin, polymyxin was established; sensitivity to gentamicin, fluoroquinolones, rifampicin, doxycycline, levomycetin. **Conclusions:** the activation of epizootic processes of tularemia in the DPR is associated with the conduct of hostilities. High titers of antibodies to tularemia in environmental samples are noted in the south of the Donetsk region.

Keywords: *Francisella tularensis*, epizootological monitoring, morbidity, Donetsk People's Republic.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Skripka L.V. Epizootological features of tularemia in the Donetsk region. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024;15(1):60-65. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-60-65.

Введение

Туляремия — острая зоонозная трансмиссивная природно-очаговая инфекция, вызываемая бактерией *Francisella tularensis*. К источниками туляремии относятся более 80 видов животных. Основным резервуаром являются грызуны (водяные крысы, зайцы, ондатры, полевки обыкновенные, хомяки, мыши). В эпизоотический процесс могут вовлекаться также овцы, коровы, лошади, свиньи. В распространении инфекции среди животных ведущая роль принадлежит клещам [1], передающим возбудитель трансвариально, комарам, слепням. В литературе описана передача *F. tularensis* от птиц к человеку [2]. В последние годы обнаружен ряд новых видов, выделенных из морской воды, разных видов рыб и моллюсков и другого биологического материала [3].

Больной человек не опасен для окружающих. Заражение человека от животных происходит различными путями: трансмиссивным, контактно-бытовым, фекально-оральным (водным, пищевым), аспирационным (воздушно-пылевым).

Природные очаги туляремии широко распространены и представляют постоянную угрозу для здоровья человека [4–6]. По данным литературы рост заболеваемости туляремией увеличивается во время или после вооруженных конфликтов из-за ухудшения жилищных условий, отсутствия гарантий безопасности пищевых продуктов, снижения уровня личной гигиены, невозможности проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий [7]. В связи с проведением боевых действий и ростом заболеваемости туляремией в последние годы представляет интерес изучение особенностей эпизоотии туляремии в Донецкой Народной Республике, что обусловило цель исследования.

Цель исследования — оценить состояние эпизоотического мониторинга за туляремией в Донецком регионе.

Материалы и методы

Использованы методы ретроспективного, статистического, сравнительного анализа. Исследование источников инфекции проводилось серологическим и биологическим методами. С помощью реакции непрямой геммагломинации (РНГА) исследовались погадки хищных птиц для определения титра антител к туляремии. При помощи биологического метода выделена культура возбудителя, изучены её свойства. Использованы материалы — данные отраслевой статистической отчетности по форме № 40-годовая отдела особо опасных инфекций Донецкой областной санэпидстанции (с 2013 г. — ГСЭСУ, с 2015 г. — Республиканский центр санэпиднадзора госсанэпидслужбы МЗ ДНР). Для создания банка данных были изучены 20 «Карт эпизоотологического и эпидемиологического обследования очага зоонозного заболевания (ф.391/у).

Результаты

Донбасс является эндемичной территорией по туляремии с выраженными эпизоотическим и эпидемическим потенциалами. Эпидемический процесс туляремии в Донбассе резко активизировался с началом активных боевых действий. С 2008 по 2015 гг. случаи туляремии у людей отсутствовали. Однако в 2016 г. в Новоазовском

районе зарегистрирована вспышка туляремии, охватившая 9 человек. А за 9 месяцев 2023 г. уже зарегистрировано 48 случаев туляремии у людей. Показатель заболеваемости составил 1,7 на 100 000 населения, что в сравнении с показателем 2022 г. (0,35 на 100000 нас.) выше в 4,9 раза. В связи с этим можно говорить о резком ухудшении эпидситуации с выраженной тенденцией к росту заболеваемости туляремией в ДНР в течение последних 6 лет [8]. Этому способствовало и непроведение дератизации в природных стациях. Профилактические дератизационные работы проводились лишь на объектах эпидемиологического риска.

Согласно архивным данным, на фоне изменений в структуре биоценозов, способствовавших массовому размножению мышевидных грызунов и миграции их в населенные пункты, в послевоенное время (1946 и 1949 гг.) в Донецкой области отмечалась активность эпизоотии туляремии, что привело к эпидемическим осложнениям.

После затишья в регистрации заболеваемости туляремией в течение нескольких десятилетий, связанного с проведением вакцинации населения, проживающего и работающего на энзоотичных по туляремии территориях, с 1987 г. на территории Донецкой области снова начали регистрироваться вялотекущие эпидемические и эпизоотические процессы туляремии с их периодической активизацией. Численность отдельных животных-резервуаров инфекции в отдельные годы (1993, 2001, 2002, 2004 гг.) достигала высокого уровня. Кроме того, ежегодно увеличивалось количество энзоотичных территорий двух населенных пунктов в 1987 г. до 79 (в 4 городах и 16 районах) в 2023 г. В 2014 г. удельный вес поражённых туляремией административных территорий по области уже составил более 30%.

С целью мониторинга за циркуляцией возбудителя туляремии в объектах внешней среды за период 1993–2023 гг. было собрано и исследовано более 28000 экземпляров мышевидных грызунов, 36458 экземпляра иксодовых клещей, 6123 погадки хищных птиц, 925 зайцев, 943 пробы воды естественных водоёмов. Позитивные результаты серологических исследований мышевидных грызунов (0,8%), погадок (4,5%), зайцев (3,9%) свидетельствуют о постоянной циркуляции возбудителя туляремии в природных очагах [9].

Активизация эпизоотических процессов по туляремии в ДНР отмечается с 2015 г. на фоне увеличения численности мышевидных грызунов и иксодовых клещей. Это подтверждается результатами лабораторного мониторинга за циркуляцией возбудителя в объектах внешней среды. Удельный вес выявления антигена туляремии при исследовании погадок хищных птиц составил в 2014 г. – 4,2%, в 2015 г. – 18,0%, в 2016 г. – 20,7% от общего числа исследованных проб. По Новоазовскому району этот показатель в 2016 г. составил 22%. Ландшафтные особенности территорий Новоазовского района обуславливают благоприятные условия для существования мелких млекопитающих – основного резервуара возбудителя природно-очаговых инфекций.

В 2016 г. кроме Новоазовского района проявили свою активность природные очаги туляремии в Тельмановском (наличие туляремийного антигена в объектах окружающей среды – более 10% исследуемых проб) районе.

По результатам многолетнего мониторинга за туляремией в 2017 г. на территории Ясиноватского района (с. Яковлевка) был зарегистрирован активный очаг туляремии в связи с регистрацией случая заболевания среди людей. Территория Ясиноватского района является энзоотичной по туляремии с 2004 г. в связи с позитивной находкой при исследовании паренхиматозных органов зайца-русака, отловленного в охотугодьях с. Нетайлово. В 2015 г. при исследовании 6 экземпляров полевки обыкновенной, отловленных в природной станции Ясиноватского района (территория, прилегающая к с. Яковлевка), у двух были выявлены антитела к туляремии в титре 1:20. В связи с проведением активных боевых действий на данной территории проводить мониторинг внешней среды и противоэпидемические мероприятия в полном объёме на сегодняшний день не представляется возможным.

Культуры возбудителя туляремии при исследовании объектов внешней среды в Донецком регионе за период с 1993 г. по 2015 г. не выделялись. В ноябре 2016 г. при исследовании мышевидных грызунов (мышь домовая), отловленных по эпидемическим показаниям в с. Безыменное Новоазовского района была выделена культура *Francisella tularensis*, подвид *holarctica*, биовар *II ery R* (эритромициностойчивый). В январе 2017 г. выделены 4 культуры туляремии при исследовании мышевидных грызунов (мышь домовая), отловленных по эпидемическим показаниям в 4 населенных пунктах Новоазовского района. В 2023 г. культуры возбудителя были выделены от грызунов, отловленных в населенных пунктах

Тельмановского района, а также впервые из проб воды реки Грузсской Еланчик (Тельмановский район). Установлена резистентность штамма к ампициллину, цефотаксиму, эритромицину, клиндамицину, полимиксину, чувствительность штаммов к гентамицину, фторхинолонам, рифампицину, доксициклину, левомицетину.

Основными видами, вовлекающимися в эпизоотический процесс туляремии, в Донецком регионе являются обыкновенная полевка, домовая мышь и другие виды мелких млекопитающих. В последние годы отмечено постоянное нарастание титра антител к *F. tularensis* у грызунов, отловленных в природных очагах туляремии [10]. Это, возможно, связано с увеличением популяции грызунов, активизацией циркуляции *F. tularensis*, непроведением агротехнических мероприятий из-за боевых действий. Возможно, что выявленные колебания также объясняются и изменяющимися климатическими условиями в последние годы [11].

На рисунке 1 указано, что наименьшая эпизоотическая активность в Северо-степной зоне Донецкого региона отмечалась в период 2010–2014 гг. (2,5%), а наибольшая — в 1990–1994 гг. (12,2%). При этом случаи заболевания туляремией в 2010–2014 гг. не регистрировались. А в периоды, когда удельный вес позитивных находок составлял от 5% до 12,2%, регистрировалось 2–3 случая.

Увеличение титра антител (1:80 и 1:160) к туляремии, выявленных в пробах из внешней среды, отмечается в Донецком регионе к югу. Такая тенденция отмечается и среди находок в серопробах погатов хищных птиц и грызунов (суммарно) в Северо-степной зоне (6,2%),

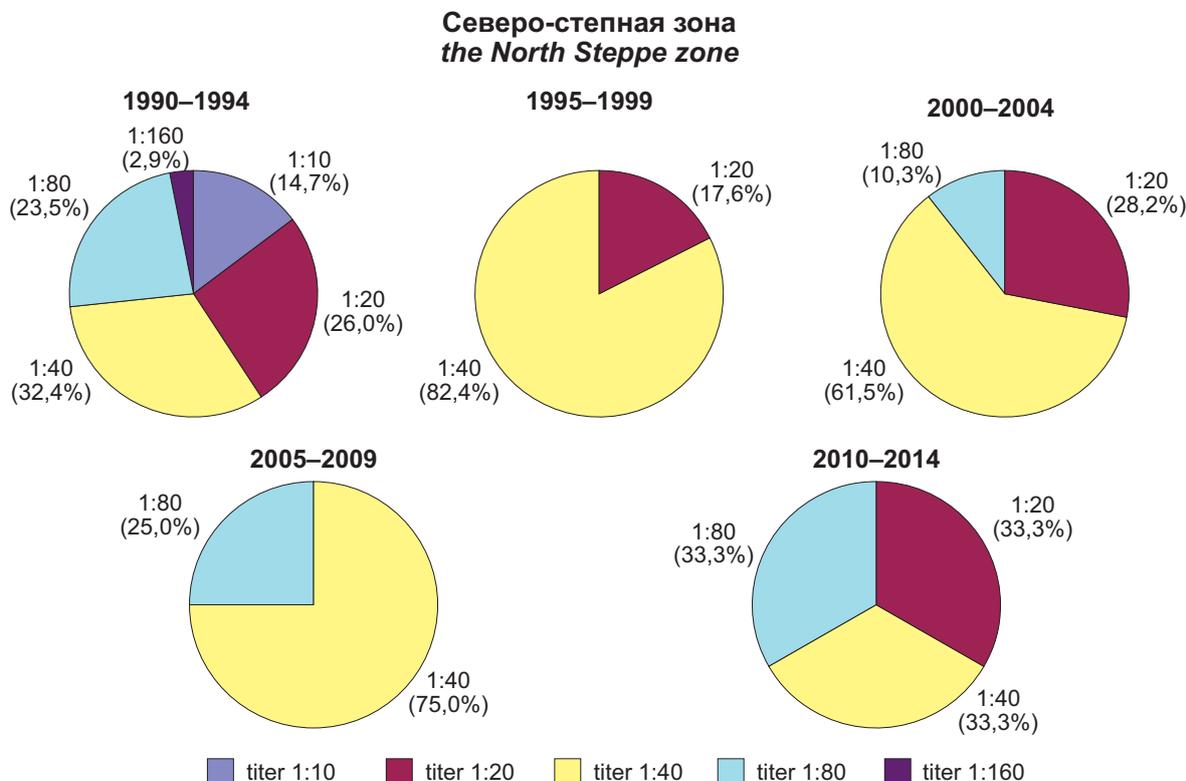


Рисунок 1. Структура положительных результатов исследования внешней среды в Северо-степной зоне
Figure 1. The structure of positive results of environmental research in the North Steppe zone

Донецко-кряжной (10,4%), Приморско-степной (15,8%). Если в погядках хищных птиц Северо-степной зоны удельный вес положительных находок колебался в пределах 12%, то в Донецко-кряжной зоне он составил 15–36,4%, а в Приморско-степной — 11–25%. А удельный

вес положительных находок среди мышевидных грызунов составил 5–12% в Северо-степной зоне, 10–13% — в Донецко-кряжной, 14–32% — в Приморско-степной.

На рисунке 2 указано, что в Донецко-кряжной зоне наименьшая эпизоотическая активность отмечалась

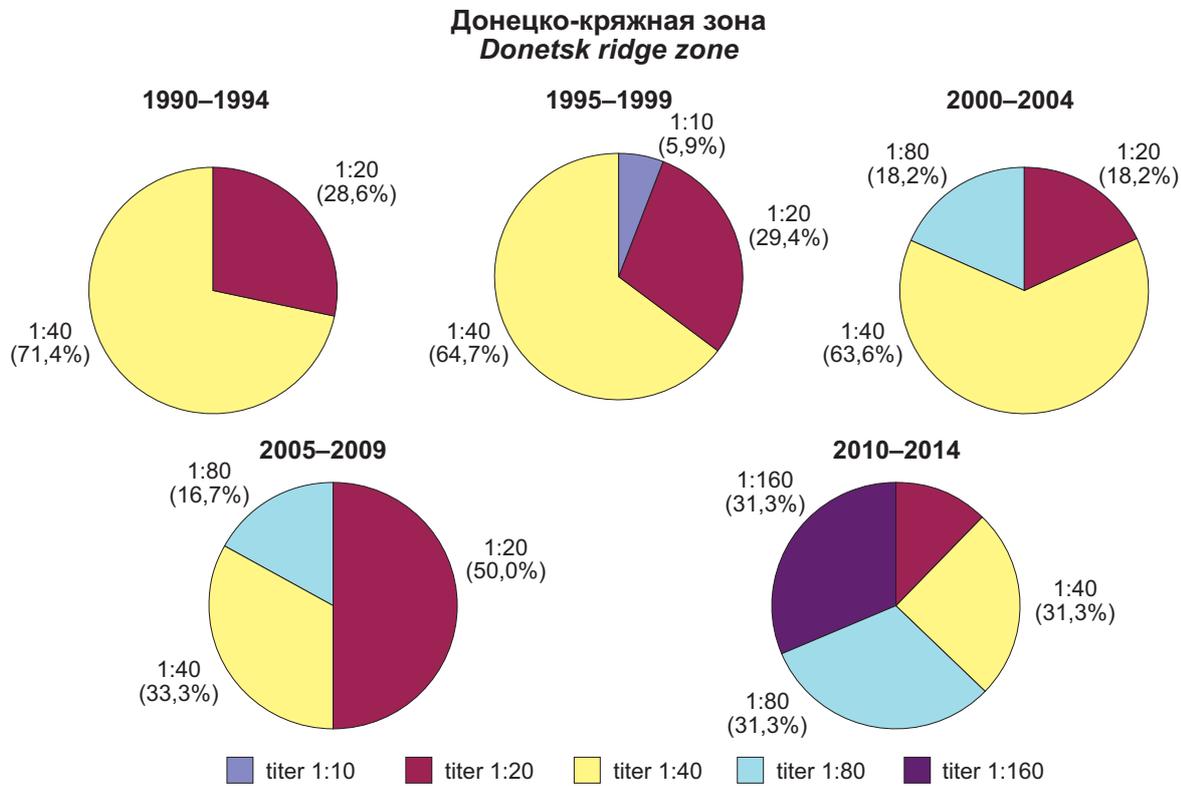


Рисунок 2. Структура положительных результатов исследования внешней среды в Донецко-кряжной зоне
Figure 2. The structure of the positive results of the study of the external environment in the Donetsk ridge zone

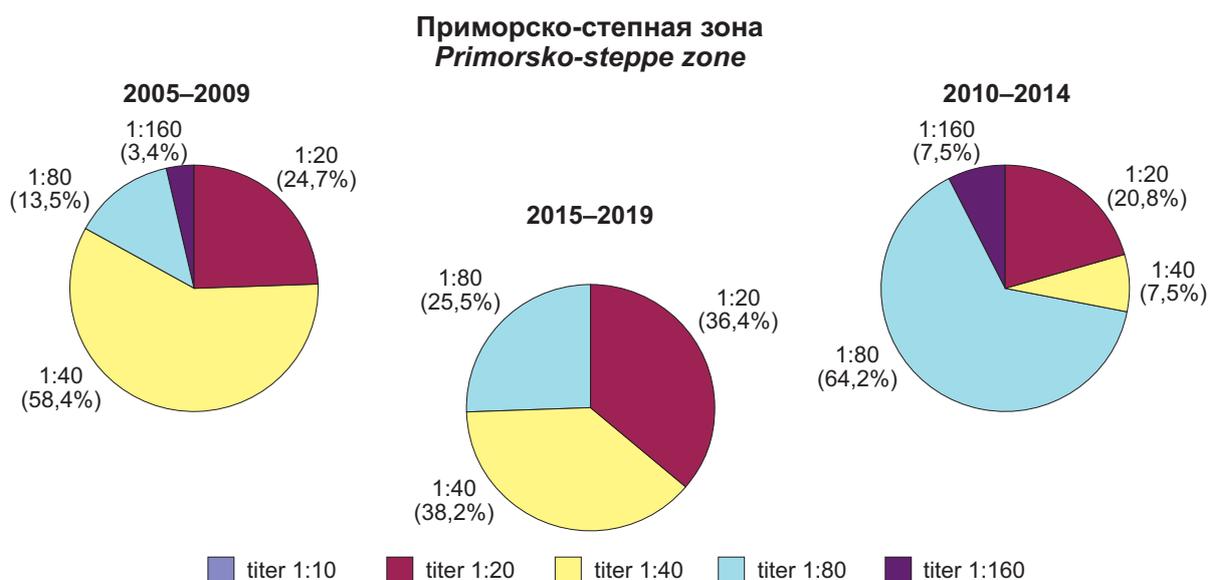


Рисунок 3. Структура положительных результатов исследования внешней среды в Приморско-степной зоне
Figure 3. The structure of the positive results of environmental research in the Primorsko-steppe zone

в 2015–2019 гг. (5,8%), наибольшая — в 1990–1994 гг. (43,8%). При этом единичные случаи заболеваний туляремией регистрировались в периоды с удельным весом позитивных находок от 5,8% до 13,1%.

В целом за изучаемые периоды в этих двух зонах можно говорить о выраженной тенденции к снижению показателя зараженности грызунов.

В Приморско-степной зоне наименьший удельный вес позитивных находок составил 10,7% в 2005–2009 гг. и максимальный (23,8%) — в 2015–2019 гг. В последнем периоде впервые за последние 30 лет было зарегистрировано максимальное количество заболевших — 13.

В данной зоне отмечается выраженная негативная тенденция к увеличению показателя зараженности грызунов (рис. 3).

Обсуждение

Ежегодный эпизоотологический мониторинг выявил неравномерное распределение положительных находок в результате исследования основных источников туляремии на территории Донецкого региона. В анализ были включены районы, в которых результаты серологических исследований внешней среды были не ниже 1:20. По ежегодно предоставляемой информации

ветеринарной службы случаи туляремии среди животных не регистрировались.

Выше среднего многолетнего процент положительных находок в объектах внешней среды отмечен в Тельмановском, Новоазовском и Амвросиевском районах — от 30% до 50%. Активизация эпизоотических процессов преимущественно наблюдаются в западных и юго-западных районах Донецкого региона. Регистрация случаев заболевания туляремией и положительных результатов эпизоотологического мониторинга позволяют говорить о постоянной активности природных очагов туляремии на территории Донецкого региона.

Выводы

Активизация эпизоотических процессов туляремии в ДНР связана с проведением боевых действий. Высокие титры антител к туляремии в пробах внешней среды отмечаются на юге Донецкого региона. Несмотря на возможность улучшения эпидемической ситуации за счёт специфической профилактики, полученные результаты свидетельствуют о том, что для составления эпидемиологического прогноза и планирования противоэпидемических мероприятий необходимо проведение полноценно эпизоотологического мониторинга [12–14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Верхозина М.М., и др. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;5:137-143. Danchinova G.A., Khasnatinov M.A., Zlobin V.I., Kozlova I.V., Verkhozina M.M., et al. Ixodid ticks in Southern part of Eastern Siberia and Mongolia and their spontaneous infectiveness by infectious agents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006;5:137-143. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--137-143>
2. Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularemia in France. *Euro Surveill*. 2014;19(45):20956. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20956>
3. Janse I, van der Plaats RQJ, de Roda Husman AM, van Passel MWJ. Environmental Surveillance of Zoonotic Francisella tularensis in the Netherlands. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:140. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00140>
4. Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А.Н. Туляремия в мире. *Инфекция и иммунитет*. 2020;11(2):249-264. Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N. Tularemia in the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;11(2):249-264. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TTW-1380>
5. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany-A Re-emerging Zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00040>
6. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Мазепа А.В., Окунев Л.П., и др. Эпидемиологический и эпизоотологический анализ ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017;(2):13-18. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Mazepa A.V., Okunev L.P., et al. Epidemiological and epizootiological analysis of the situation on tularemia in the Russian Federation in 2016 and forecast for 2017. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017;(2):13-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-13-18>
7. Русев И.Т., Закусило В.Н. Эпидемиологические вспышки и эпизоотии туляремии, как последствия авиационных бомбардировок в Косово. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина*. 2012;2(3):71-80. Rusev I.T., Zakusilo V.N. Tularaemia epidemic outbreaks and epizootics as a consequence of the aircraft bombing in Kosovo. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology. Medicine*. 2012;2(3):71-80. (In Russ.)
8. Романенко Т.А., Скрипка Л.В. Анализ заболеваемости туляремией населения Донецкого региона. *Университетская клиника*. 2021;4(41):100-107. Romanenko T.A., Skrypka L.V. The analysis of the incidence of tularemia in the population of the Donetsk region. *University Clinic*. 2021;4(41):100-107. (In Russ.) [https://doi.org/10.26435/uc.v0i4\(41\).750](https://doi.org/10.26435/uc.v0i4(41).750)
9. Михайлова Т.В., Демидова Т.Н., Кормилицына М.И., Квасов Д.А., Козорезов А.В., Транквилевский Д.В. Эпизоотическая активность и эпидемическое проявление природных очагов туляремии в Воронежской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):16-21. Mikhaylova T.V., Demidova T.N., Kormilitsyna M.I., Kvasov D.A., Kozorezov A.V., Trankvilevsky D.B. Epizootic Activity and Epidemic Manifestation of Natural Fod of Tularemia in Voronezh Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):16-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-16-21>
10. Сеничкина А.М., Осина Н.А., Зайцев А.А., Усольцева Н.М., Усманова С.М. Апробация новых генодиагностических препаратов при эпизоотологическом мониторинге территорий Российской Федерации на наличие возбудителя туляремии. *Здоровье населения и среда обитания* - 3НУСО. 2015;(6):43-46. Senichkina A.M., Osina N.A., Zaitsev A.A., Usoltseva N.M., Usmanova S.M. Verification of new gene-diagnostic preparations in the context of epizootiological monitoring over

- tularemia agent in the territory of the Russian Federation. *Public health and life environment - PH&LE*. 2015;(6):43-46. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 23867524 EDN: UCHPWX
11. Куликалова Е.С., Перевалова М.А., Мазепа А.В., Сынгеева А.К., Балахонов С.В., Холин А. В. Туляремия в Сибири и на Дальнем Востоке в период с 2005 по 2016 г. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):115–121.
Kulikalo E.S., Perevalova M.A., Mazepa A.V., Syngееva A.K., Balakhonov S.V., Kholin A.V. Tularemia in Siberia and Far East in 2005–2016. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):115–21. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12014>
 12. Origi FC, König B, Lindholm AK, Mayor D, Pilo P. Tularemia among free-ranging mice without infection of exposed humans, Switzerland, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):133-135.
<https://doi.org/10.3201/eid2101.140906>
 13. Арутюнов Ю.И., Мишанькин Б.Н., Пичурина Н.Л., Перспективы изучения природных очагов туляремии в Южном федеральном округе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011;16(1):51-55.
Arutyunov Y.I., Mishan'kin B.N., Pichurina N.L., Prospects for the study of natural foci of tularemia in the South Federal District. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;16(1):51-55. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/EID40589>
 14. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;(1):9.
Evstegneeva V.A., Chestnova T.V., Smolyaninova O.L. On neural network modeling and prediction of epizootics of tularemia in the Tula region. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2014;(1):9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.12737/7240>

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Financing

The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Информация об авторе

Скрипка Лилия Владимировна, заместитель главного врача по противоэпидемическим вопросам, Центр гигиены и эпидемиологии в ДНР, Донецк, ДНР, Россия, <http://orcid.org/0009-0005-1177-9245>, skripka.lili@mail.ru

Information about the author

Liliya V. Skrypka, Deputy Chief Physician for Anti-epidemic Issues, Center for Hygiene and Epidemiology of the DPR, Donetsk, DPR, Russia, <http://orcid.org/0009-0005-1177-9245>, skripka.lili@mail.ru

Поступила в редакцию / Received: 11.09.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 18.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.01.2024

УДК: 616.98:578.833.28

Обмен опытом

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-66-73>

Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Волгоградской области в 2023 г.

В.П. Смелянский¹, К.В. Жуков¹, С.А. Каргашин¹, Д.Н. Никитин¹, И.А. Климина², М.Н. Таратутина²,
Е.И. Ромасова³, Е.В. Кондратенко³, В.Г. Божко⁴

¹Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия

³Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области, Волгоград, Россия

⁴Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Владимир Петрович Смелянский, vari2@sprint-v.com.ru

Аннотация. Цель: анализ эпизоотологических и эпидемиологических проявлений природно-очаговых инфекций (ПОИ), а именно: чумы, туляремии, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), Ку-лихорадки, лептоспироза, бешенства) на территории Волгоградской области за 10 месяцев 2023 года. **Материалы и методы:** использованы официальные статистические данные учреждений Роспотребнадзора Волгоградской области по ПОИ за 2023 г., основной метод исследования — эпидемиологический анализ. **Результаты:** показатели численности мелких млекопитающих, потенциальных носителей ПОИ, на территории Волгоградской области в сезон 2023 г. были в пределах аналогичных показателей прошлого года (АППГ), при этом численность клещей в весенне-летний период была выше АППГ, однако осенью количество членистоногих в стационарных точках было ниже, чем в предыдущие сезоны. Численность комаров, переносчиков арбовирусных инфекций, превышала среднесезонные показатели. При исследовании объектов внешней среды на наличие маркеров возбудителей ПОИ отмечено незначительное снижение доли положительных проб по сравнению с АППГ по всем нозологическим формам. За 10 месяцев текущего года наблюдается ухудшение по сравнению с аналогичным периодом 2022 г. эпидобстановки на территории Волгоградской области по нескольким инфекциям. Зарегистрированы 18 случаев лихорадки Западного Нила (ЛЗН), 10 — иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) и 6 — геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Не выявлено больных чумой, туляремией, бешенством, лептоспирозом, Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) и лихорадкой Ку. **Выводы:** наличие природных очагов опасных инфекционных болезней различной степени активности на территории Волгоградской области требует постоянного мониторинга и адекватного реагирования на изменения в очагах с целью предотвращения осложнения эпидситуации по ПОИ.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, переносчики патогена, эпидемиологическая ситуация.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смелянский В.П., Жуков К.В., Каргашин С.А., Никитин Д.Н., Климина И.А., Таратутина М.Н., Ромасова Е.И., Кондратенко Е.В., Божко В.Г. Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Волгоградской области в 2023 г. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):66-73. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-66-73.

Epidemiological situation of natural focal infections in the Volgograd region in 2023

V.P. Smelyansky¹, K.V. Zhukov¹, S.A. Kargashin¹, D.N. Nikitin¹, I.A. Klimina², M.N. Taratutina²,
E.I. Romasova³, E.V. Kondratenko³, V.G. Bozhko⁴

¹Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

²Department of Rosпотребнадзор for the Volgograd region, Volgograd, Russia

³Center of Hygiene and Epidemiology in the Volgograd region, Volgograd, Russia

⁴FGBOU VO Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Vladimir P. Smelyansky, vari2@sprint-v.com.ru.

Annotation. Objective: analysis of epizootiological and epidemiological aspects of natural focal infections, namely plague, tularemia, HFRS, West Nile fever, Crimean hemorrhagic fever, Ixodic tick-borne borreliosis, Cu fever, leptospirosis and rabies,

in the Volgograd region over 10 months in 2023. **Materials and methods:** the article analyzes the epidemiological manifestations of natural focal infections (NFI) in the Volgograd region for 10 months of 2023. The work uses official statistical data from institutions of Rospotrebnadzor of the Volgograd region on NFI for 2023. The main research method is epidemiological analysis. **Results:** the numbers of small mammals, potential carriers of NFI, on the territory of the Volgograd region in the 2023 season were within the same indicators of the previous year (SIPY), while the number of ticks in the spring-summer period was higher than the SIPY, but in the fall the number of arthropods in stationary points was lower than in previous seasons. The number of mosquitoes carrying arbovirus infections exceeded the long-term average. When studying environmental objects for the presence of markers of NFI pathogens, a slight decrease in the proportion of positive samples was noted compared to SIPY for all nosological forms. Over the 10 months of this year, there has been a deterioration in the epidemiological situation in the Volgograd region for several infections compared to the same period in 2022. There were 18 cases of West Nile fever (WNF), 10 cases of ixodid tick-borne borreliosis (ITB), and 6 cases of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). No patients with plague, tularemia, rabies, leptospirosis, Crimean hemorrhagic fever (CHF) and Q fever were identified. **Conclusion:** the presence of natural foci of dangerous infectious diseases of varying degrees of activity on the territory of the Volgograd region requires constant monitoring and an adequate response to changes in the foci in order to prevent complications of the epidemiological situation due to NFI.

Keywords: natural focal infections, pathogen vectors, epidemiological situation.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Kargashin S.A., Nikitin D.N., Klimina I.A., Taratutina M.N., Romasova E.I., Kondratenko E.V., Bozhko V.G. Epidemiological situation of natural focal infections in the Volgograd region in 2023. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):66-73. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-66-73.

Введение

Природно-очаговые инфекции (ПОИ) — это болезни, общие для человека и животных, возбудители которых способны длительное время сохраняться в природе в определённых климатических условиях в пределах ограниченного географического ландшафта, образуя природный резервуар инфекции.

Актуальность проблемы природно-очаговых инфекций связана с их широким распространением и часто — с тяжёлым клиническим течением. Следует отметить, что на основании действующих СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» ряд ПОИ относится к особо опасным инфекциям, что определяет повышенное внимание к ним со стороны эпидемиологов и инфекционистов.

Мониторинг за ПОИ осуществляется на территориальном, региональном и федеральном уровнях, что позволяет оперативно реагировать на изменения эпидемиологической ситуации [1, 2, 3, 4, 5].

В Российской Федерации под постоянным надзором учреждений Роспотребнадзора находятся такие инфекции, как чума, туляремия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), лихорадка Западного Нила (ЛЗН), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), бешенство и другие [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

В Волгоградской области в настоящее время все районы эндемичны по туляремии, ЛЗН, ГЛПС, лихорадке Ку, 25 районов — по КГЛ и 11 — по ИКБ [13]. Заболеваемость ПОИ населения в течение длительного периода находится на уровне спорадических проявлений и не превышает показателей по Российской Федерации, за исключением ЛЗН и КГЛ [14].

Цель исследования — анализ эпизоотологических и эпидемиологических проявлений ПОИ (чума, туляремия, ГЛПС, ЛЗН, КГЛ, ИКБ, Ку-лихорадка, лептоспироз, бешенство) на территории Волгоградской области за 10 месяцев 2023 г.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили официальные статистические данные Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области, обзоры Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Центр гигиены и эпидемиологии (ФБУЗ ЦГиЭ) в Волгоградской области, отчёты Федеральных казенных учреждений здравоохранения (ФКУЗ) Элистинская и Астраханская противочумные станции по ПОИ за 2023 г. Анализ проведён с использованием метода эпидемиологического анализа.

Результаты

Анализ динамики эпизоотологических и эпидемиологических проявлений ПОИ в 2023 г. показал различную степень активности природных очагов на территории Волгоградской области.

Важным показателем для оценки актуальной ситуации по ПОИ является состояние популяций носителей и переносчиков инфекции.

Численность мелких млекопитающих (ММ), по данным ФБУЗ ЦГиЭ в Волгоградской области, в зимне-весенний период 2023 г. составила 5,6 на 100 ловушкочерод, что превышает показатель аналогичного периода прошлого года (4,7), но ниже среднееголетнего — 6,9. Установлено, что в зимний период произошло сокращение численности мелких млекопитающих в 2,8 раза. Средняя численность ММ в летне-осенний период 2023 г. оказалась ниже аналогичных показателей прошлого года (АППГ) (15,6) и составила 11,8 на 100 ловушко-суток, при средней многолетней в 11,9 (рис. 1).

Доминирующим видом по-прежнему является лесная мышь (36,0%, АППГ — 41,2%), содоминантом — домовая мышь (25,8%, АППГ — 12,9%). Среди прочих видов следует отметить рост доли обыкновенной полевки на 3,6% и снижение долей полевой мыши на 10,4%, желтогорлой мыши на — 2,3%, рыжей полевки — на 2,2% по сравнению с АППГ (рис. 2).

Начало активности иксодовых клещей на маршрутах в природных биотопах зафиксировано в центральных

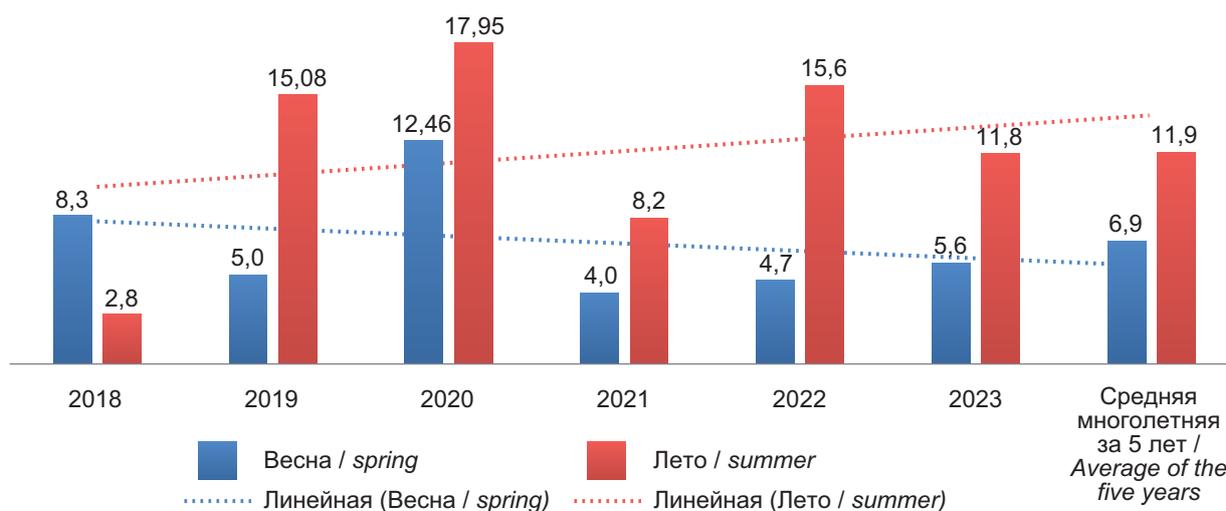


Рисунок 1. Сравнительные показатели численности мелких млекопитающих в Волгоградской области за период 2018–2023 гг.
 Figure. 1. Comparative indicators of the number of small mammals in the Volgograd region for the period 2018–2023

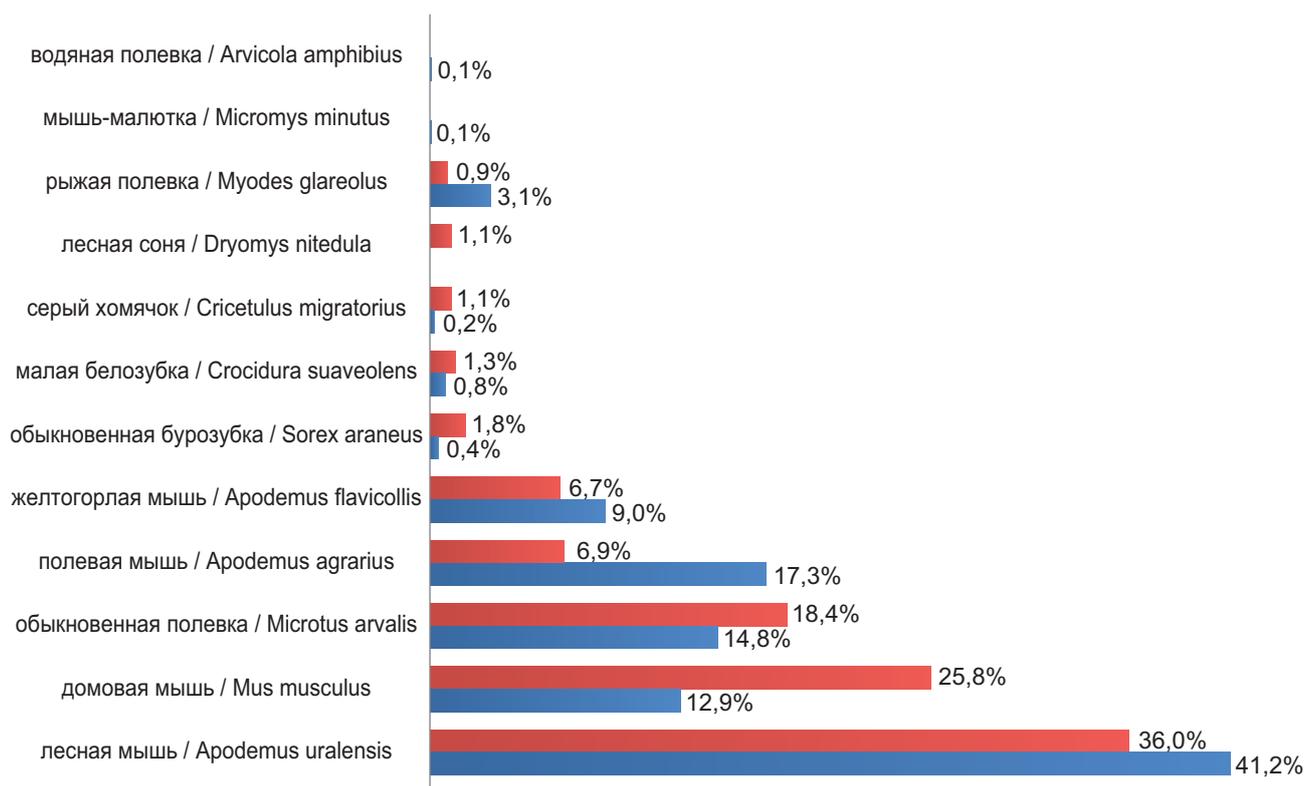


Рисунок 2. Долевое распределение видов мелких млекопитающих на территории Волгоградской области в 2022–2023 гг.
 Figure. 2. Proportional distribution of small mammal species in the Volgograd region in 2022–2023

районах Волгоградской области 13 марта 2023 г. (АППГ — 1 апреля 2022 г.). Средняя численность иксодовых клещей в природе на флаг была выше предыдущего года и составила 21,4 на 1 флага-час (АППГ — 16,0). При обследовании животных индекс обилия составил 6,5 экз. иксодовых клещей на 1 особь хозяина. В первом полугодии

2023 г. по сравнению с АППГ отмечается увеличение численности клещей при обследовании как животных, так и природных биотопов в 1,8 и 1,3 раз соответственно. В центральных и южных районах отмечается рост индекса доминирования *Rh. rossicus*, что, вероятно, связано с прошлогодним ростом численности прокормителей.

H. marginatum, основные переносчики вируса ККГЛ, обнаружены не только в южных районах, но и в двух северных (Руднянском и Жирновском).

В осенний период численность клещей оказалась значительно ниже АППГ (4,1 при 45,3 в 2022 г.), ввиду резкого снижения численности клещей рода *Dermacentor*. Наблюдается снижение индекса обилия клещей при обследовании животных до 2,7 (АППГ — 3,0).

Окрыленные комары I генерации в 2023 г. появились во II декаде мая, пик их численности пришелся на 15.05.2023 г., на месяц раньше, чем в 2022 г. (13.06.2022 г.), численность имаго составила 1024 за 20 мин. (АППГ 798 экз. за 20 мин.). Вылет был многочисленный, на что повлияла ранняя весна с высокими температурами и хорошим прогревом береговой зоны водоёмов.

Чума

Два природных очага чумы частично располагаются на территории Волгоградской области (Прикаспийский Северо-Западный степной в пределах Октябрьского и Светлоярского районов и Волго-Уральский степной на землях Ленинского и Палласовского районов). В течение длительного периода в природных очагах на территории Волгоградской области эпизоотии чумы не регистрировались. По данным Элистинской и Астраханской противочумных станций, закреплённых за очаговыми территориями Волгоградской области, численность малого суслика, основного носителя чумы, находится на низком уровне и не превышает 2,8 особи на 1 га, эпизоотических проявлений чумы в сезон 2023 г. не выявлено.

Туляремия

В Волгоградской области все 33 района, а также города Волгоград и Волжский являются эндемичными по туляремии. В разные годы доля положительных результатов при исследовании объектов внешней среды варьировалась в широких пределах. Процент положительных результатов на наличие маркеров возбудителя туляремии в 2023 г. (19%) оказался ниже аналогичных показателей 2022 г. (22%).

Следует отметить отсутствие регистрации больных туляремией жителей области с 2008 года, что связано, в том числе с эффективностью проводимой специфической профилактики инфекции. В 2023 г. от туляремии привит 21701 человек, что составляет 87,44% от плана.

С учётом эндемичности по туляремии всей территории области, а также многочисленных носителей и переносчиков инфекции не исключены локальные эпизоотии туляремии в местах концентрации ММ, возможна спорадическая заболеваемость людей.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Волгоградская область относится к территориям с низким уровнем заболеваемости ГЛПС. В то же время в последние годы наблюдается незначительный рост случаев ГЛПС с 1 в 2021 г. до 4 в 2022 г. (в Руднянском районе — 3 случая, в Жирновском районе — 1).

В 2023 г. выявлено 6 случаев ГЛПС, в том числе два завозных, остальные четыре произошли в разных районах области и не имеют связи между собой. По возрасту все больные ГЛПС относились к категории взрослых от 19 лет до 55 лет. По гендерному признаку преобладали мужчины (67%).

В двух случаях инфицирование произошло во время отдыха на природе, в одном — при проживании в частном доме, где обнаружены мышевидные грызуны, в одном месте инфицирования не установлено. Определённой сезонности не наблюдается, заражения произошли весной, летом и зимой. Все случаи протекали в среднетяжёлой форме с госпитализацией в инфекционные стационары. Клинические диагнозы подтверждены результатами лабораторных исследований.

Эпидемиологическая обстановка по ГЛПС на территории Волгоградской области относительно благополучная. В 2023 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом доля положительных проб при исследовании ММ, основных носителей хантавирусов (с 3,4 % в 2022 г. до 1,8% в 2023 г.).

Скрининговые обследования групп риска (сельскохозяйственные работники из четырех районов области) показали наличие антител (АТ) в 4,5% проб (АППГ — 4,0%).

Рост доли серопозитивных проб и числа случаев ГЛПС в последние годы требует дополнительных мер, в том числе по снижению численности ММ в природных очагах.

Лихорадка Ку

Природные очаги Ку-лихорадки в настоящее время описаны в 33 районах Волгоградской области, а случаи заболевания регистрируются с 1957 г. Носителями кокциелл Бернета в природных очагах являются мелкие теплокровные животные, в основном грызуны, в антропоургических — домашние животные, в том числе крупный и мелкий рогатый скот, а переносчиками — иксодовые клещи.

Эпидемиологическая обстановка по лихорадке Ку на территории Волгоградской области относительно благополучная. За последние 5 лет было зарегистрировано 2 случая заболевания (по одному в 2019 и 2022 гг.).

В 2023 г. доля положительных проб при исследовании носителей и переносчиков кокциелл практически не изменилась по сравнению с предыдущим годом (с 8,3% в 2022 г. до 8,5% в 2023 г.).

При скрининговом обследовании 200 работников животноводства из 4 районов области в 33 сыворотках крови (16,5%) выявлены АТ к кокциеллам Бернета, что значительно выше АППГ (2,4%). Данный факт свидетельствует о перенесённых без регистрации случаях кокциеллеза. Больных лихорадкой Ку за 10 месяцев 2023 г. не выявлено.

С учётом достаточно высокого процента положительных проб при исследовании носителей и переносчиков кокциеллеза на территории Волгоградской области не исключена спорадическая заболеваемость людей.

Иксодовый клещевой боррелиоз

Природные очаги и первые случаи заболевания ИКБ на территории Волгоградской области были выявлены в 1999 г. В настоящее время энзоотичными по ИКБ являются 11 административных территорий.

Доля положительных проб при исследовании объектов окружающей среды в 2023 г. составила 0,6%.

При скрининговом обследовании 200 жителей 4 районов области в сыворотке крови восьми человек выявлены АТ к *Borrelia burgdorferi* (4,0%, АППГ — 0,9%).

Эпидемиологические проявления ИКБ ежегодно характеризуются спорадическими случаями болезни.

В 2020 и 2021 гг. было зарегистрировано по 1 случаю заболевания ИКБ, в 2022 г. число больных возросло до 4 (из них 2 — завозные из других регионов страны).

За 10 месяцев 2023 г. диагноз ИКБ был поставлен 10 жителям области. Из них 3 случая заражения произошли за пределами региона, остальные 7 — в районах области. Местные случаи связаны с отдыхом на природе (3 случая), 3 — в частном секторе и 1 — на дачном участке. Завозные случаи произошли во время отдыха на природе.

Среди заболевших дети до 18 лет составили 50% (5 случаев), взрослые до 60 лет — 3 больных и старше 60 лет — 2 человека.

Большинство больных лечилось амбулаторно (6 человек), четверо получили стационарную помощь в инфекционных больницах.

Первый случай ИКБ выявлен в апреле, большинство (7 случаев) произошло в мае, по одному — в июне и августе. У всех больных в анамнезе отмечен укус клеща. Типичная кольцевая эритема наблюдалась у 2 пострадавших, у остальных — гиперемия и болезненность в месте присасывания клеща. Все клинические случаи ИКБ подтверждены результатами лабораторных исследований.

Значительное увеличение числа случаев ИКБ, наблюдаемое в 2023 г., требует принятия дополнительных мер по снижению численности основного переносчика возбудителя боррелиоза — иксодовых клещей — на эндемичных территориях.

Лихорадка Западного Нила

В эпидемический сезон 2023 г. в России произошёл значительный рост заболеваемости населения ЛЗН. Выявлены 209 случаев, что в 6,3 раза выше значений прошлого эпидемического сезона (в 2022 г. были выявлены 33 больных ЛЗН).

В Волгоградской области в 2023 г. также отмечен рост числа больных ЛЗН по сравнению с предыдущими годами.

В 2023 г. обследовано на наличие анamnестических АТ к ВЗН 1039 человек. Положительные результаты получены в 222 случаях (21,4% по сравнению с 15,9% в 2022 г.), что подтверждает широкое распространение ЛЗН среди населения области и наличие значительной доли нерегистрируемых случаев заболеваний.

За последние 5 лет было выявлено 55 случаев заболевания населения области: 28 — в 2018 г., 12 — в 2019 г., 0 — в 2020 г., 13 — в 2021 г., 1 — в 2022 г.

В 2023 г. диагностировано 18 случаев ЛЗН. Из них 56% случаев инфицирования произошло на дачах (10 случаев), 3 человека заразились на частном подворье в сельской местности, 3 — во время отдыха в рекреационных зонах и 2 — по месту жительства в городах. Среди заболевших большинство были лица старше 60 лет (9 человек) и взрослые до 60 лет (8 человек), также заболел 1 ребенок 15 лет. По гендерному признаку большинство составили мужчины (67%). По клиническим проявлениям 15 случаев протекали в среднетяжёлой форме и 3 — в тяжёлой. В 9 случаях отмечена нейроинвазивная симптоматика: 2 менингоэнцефалита и 7 менингитов. В общей сложности 17 заболевших были госпитализированы и 1 проходил лечение амбулаторно. Летальным исходом закончился 1 случай ЛЗН, протекавший в менингоэнцефалитической форме. Практически все случаи инфицирования (16 из

18) были отмечены в августе, в пик активности основных переносчиков ВЗН (комаров *Cx. pipiens*), в 2 случаях начало заболевания пришлось на июль и сентябрь соответственно.

Значительный процент официально зарегистрированных случаев, протекающих в среднетяжёлой и тяжёлой формах, возможно, связан с низкой выявляемостью лёгкой формы ЛЗН.

В ходе проведенных в 2023 г. исследований проб основных переносчиков ВЗН в 3,0% исследуемых образцов выявлена РНК ВЗН, что незначительно ниже показателя 2022 г. (3,4%).

По данным углублённых молекулярно-генетических исследований, изоляты из клинического материала, от птиц, комаров, клещей принадлежали ко 2-му генотипу ВЗН, в материале от озёрных лягушек определён 4 генотип ВЗН.

Крымская геморрагическая лихорадка

В Волгоградской области Крымская геморрагическая лихорадка со времени вспышки 2000 г. занимает ведущее место среди инфекций, передающихся клещами (ИПК). Эндемичными по КГЛ в настоящее время являются 25 районов области, причём наблюдается постепенное смещение границы очага на север.

В 2022 г. в Волгоградской области были зарегистрированы 2 случая КГЛ в южных районах области, где доминируют клещи *H. marginatum* — основные носители вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ). В 2023 г. больных КГЛ в Волгоградской области не выявлено.

Доля положительных проб при исследовании носителей и переносчиков вируса ККГЛ в 2023 г. составила 2,8%.

Генотипирование РНК изолятов вируса ККГЛ, полученных из гомогенатов пулов клещей, собранных в 2022 г. на территории Волгоградской области, проведённое в 2023 г. референс-центром по мониторингу за возбудителем КГЛ (ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора), позволило установить принадлежность данных изолятов к подгруппе Va (Ставрополь-Ростов-Астрахань) и подгруппе Vb (Волгоград-Ростов-Ставрополь) геноварианта Европа-1, характерным для нашей области.

Лептоспироз

Волгоградская область на протяжении многих лет являлась территорией, неблагоприятной по заболеваемости лептоспирозами. Причём регистрировались как сельскохозяйственные, так и природные очаги инфекции.

Планомерное комплексное проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий позволило в последнее десятилетие оздоровить значительное количество хозяйственных (антропогенных) очагов и ликвидировать групповую и вспышечную заболеваемость лептоспирозной инфекцией населения, проживающего на энзоотичной территории.

Последний случай лептоспироза был диагностирован в 2019 г. Результаты скрининговых обследований объектов окружающей среды свидетельствуют о низком уровне активности природных очагов инфекции. Положительные пробы при исследовании носителей и переносчиков лептоспир в 2023 г. составили 1,1%.

При обследовании 200 человек (животноводы, ветеринарные работники) из 4 районов области лишь у 2 человек (1,0%) обнаружены АТ к возбудителю лептоспироза. В 2023 г. случаев заболевания лептоспирозом, как и в предыдущие 3 года, не зарегистрированы.

Бешенство

После обострения эпидемиологической ситуации в Волгоградской области по бешенству в 2021 г., когда были зарегистрированы два случая заболевания людей из 6 по Российской Федерации, в 2022 г. ситуация значительно улучшилась, до 11 снизилось число лабораторно подтверждённых случаев бешенства животных, заболевания людей не были зарегистрированы.

За 10 месяцев 2023 г. выявлено 22 случая лабораторно подтверждённого бешенства среди животных (АППГ — 11 случаев): собаки — 8, кошки — 4, КРС — 1, МРС — 3, лошади — 2, лисы — 3, волк — 1.

За медицинской помощью в ЛПО Волгоградской области обратились 9876 человек, пострадавших от нападения животных (укусы, ослушение) (АППГ — 8516 человек), в том числе от нападения диких животных — 278 человек (АППГ — 336). В 2023 г. случаев бешенства не выявлено.

Ситуация по бешенству в области остается напряженной и требует комплексного подхода для снижения потенциальной опасности заражения людей от больных животных.

Профилактические (противоэпидемические) мероприятия

Следует отметить активно проводимую работу по профилактике ПОИ. В 2023 г. в местах массового пребывания

людей в Волгоградской области проведены дезинсекционные обработки водных объектов (2814,60 га) и прибрежной растительности (1165,00 га), в местах массового пребывания населения (96,658 га), на территории детских оздоровительных лагерей (ДОЛ, 197,3475 га), на промышленных объектах (18678,10 м²). Акарицидные обработки в местах массового пребывания населения составили 259,3916 га, на территории ДОЛ — 654,0675 га, в детских садах — 12,9811 га. Дератизационные обработки проводились на территории ДОЛ: в помещениях — 104,31 тыс. м², на открытой территории — 130,725 га, в местах массового пребывания населения — 59,7778 га.

Выводы

В 2023 г. на территории Волгоградской области сохранялась относительно стабильная эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям. Показатели численности и инфицированности основных носителей и переносчиков ПОИ были на уровне АППГ. Отмечен рост заболеваемости населения лихорадкой Западного Нила, иксодовым клещевым боррелиозом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, не регистрировались случаи заболевания чумой, туляремией, лихорадкой Ку, лептоспирозом, Крымской геморрагической лихорадкой, бешенством.

Таким образом, анализ эпидситуации в 2023 г. подтвердил наличие различной степени активности природных очагов опасных инфекционных болезней на территории Волгоградской области, что требует постоянного мониторинга и адекватного реагирования на изменения в очагах с целью предотвращения осложнения эпидситуации по ПОИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пеневская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., и др. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):35-48. Penëvskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., et al. Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):35-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-35-48>
2. Тришина А.В., Березняк Е.А., Пичурина Н.Л., Егизарян Л.А., Симонова И.Р., и др. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):160-166. Trishina A.V., Bereznyak E.A., Pichurina N.L., Egizaryan L.A., Simonova I.R., et al. Current State of the Issue of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Rostov Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):160-166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-160-166>
3. Иванова А.В., Сафронов В.А., Зубова А.А., Попов Н.В., Кожанова О.И., и др. Методические подходы к оценке экономического ущерба, связанного с заболеваемостью геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):96-104. Ivanova A.V., Safronov V.A., Zubova A.A., Popov N.V., Kozhanova O.I., et al. Methodological Approaches to Assessing the Economic Damage Associated with the Incidence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):96-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-96-104>
4. Полещук Е.М., Тагакова Д.Н., Сидоров Г.Н., Орлова Т.С., Гордейко Н.С., Кайсаров А.Ж. Случаи летальной лиссавирусной инфекции у людей после контактов с рукокрыльями на Дальнем Востоке России в 2019–2021 гг. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(1):45-58. Poleshchuk E.M., Tagakova D.N., Sidorov G.N., Orlova T.S., Gordeiko N.S., Kaisarov A.Z. Lethal cases of lyssavirus encephalitis in humans after contact with bats in the Russian Far East in 2019–2021. *Problems of Virology*. 2023;68(1):45-58. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-156>
5. Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Компанец Г.Г., Здановская Н.И., Карташов М.Ю. Хантавирусы (Hantaviridae: Orthohantavirus), циркулирующие среди насекомых на Дальнем Востоке России. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(1):79-85. Yashina L.N., Ivanov L.I., Kompanets G.G., Zdanovskaya N.I., Kartashov M.Y. Shrew-borne hantaviruses (Hantaviridae: Orthohantavirus) in the Far East of Russia. *Problems of Virology*. 2023;68(1):79-85. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-165>
6. Попов Н.В., Карнаузов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., и др. Совершенствование

- эпидемиологического надзора за природными очагами чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):67-74.
- Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., et al. Improvement of Epidemiological Surveillance of Natural Plague Foci of the Russian Federation and the Forecast of Their Epizootic Activity for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):67-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-67-74>
7. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., и др. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):37-47.
- Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., et al. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):37-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>
8. 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.Sh., 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>
9. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Батуринов А.А., и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):75-84.
- Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Baturin A.A., et al. West Nile Fever in the Russian Federation in 2022, the Incidence Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):75-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-75-84>
10. Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Малецкая О.В., Скударева О.Н., Тищенко И.В., и др. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):6-12.
- Volyunkina A.S., Tkachenko N.O., Maletskaya O.V., Skudareva O.N., Tishchenko I.V., et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2022, Incidence Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):6-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-6-12>
11. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пеньевская Н.А., Блох А.И., и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):75-87.
- Rudakova S.A., Teslova O.E., Motalinova N.E., Penevskaya N.A., Blokh A.I., et al. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):75-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-75-87>
12. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Савкина Е.С. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):49-60.
- Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Savkina E.S. Epizootiological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):49-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-49-60>
13. Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В., Никитин Д.Н., Таратутина М.Н., Кондратенко Е.В. Современное состояние проблемы природно-очаговых инфекций на территории Волгоградской области. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;29(11):83-93.
- Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Boroday N.V., Nikitin D.N., Taratutina M.N., Kondratenko E.V. The problem of natural focal infectious diseases in the Volgograd Region: A state-of-the-art review. *Public Health and Life Environment – PHL&LE*. 2021;29(11):83-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-11-83-93>
14. Молчанова Е.В., Мачнева А.Ю., Герасимова А.Д., Гусев Е.А., Чigareва Т.С., Лучинин Д.Н. Предикторы формирования и функционирования природных очагов арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):20-28.
- Molchanova E.V., Machneva A.Y., Gerasimova A.D., Gusev E.A., Chigareva T.S., Luchinin D.N. Predictors for the formation and functioning of natural foci of arboviral infections in the territory of the Volgograd region. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):20-28. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-20-28>

Информация об авторах

Смелянский Владимир Петрович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории и противозидемического обеспечения (ЛСО-ТиПО), Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>, smelyanskiyv@mail.ru

Жуков Кирилл Вадимович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ЛСОТиПО, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>, vari2@sprint-v.com.ru

Information about the authors

Vladimir P. Smelyanskiy, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, senior researcher of the laboratory of sanitary protection of the territory and anti-epidemic support (LSOTiPO), Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>, smelyanskiyv@mail.ru

Kirill V. Zhukov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, LSOTiPO, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>, vari2@sprint-v.com.ru

Dmitry N. Nikitin, Researcher, Laboratory of Epidemiological Analysis and Entomological Monitoring (LEAiEM),

Никитин Дмитрий Николаевич, научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и энтомологического мониторинга (ЛЭАиЭМ), Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Каргашин Станислав Александрович, м.н.с. ЛСОТиПО, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Климина Ирина Анатольевна, заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>, sanohrana@34.rosпотребнадzor.ru

Таратутина Мария Николаевна, начальник отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Ромасова Елена Ивановна, заместитель главного врача, Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области, Волгоград, Россия, epidooi@fguz-volgograd.ru

Кондратенко Евгения Валерьевна, заведующая отделением по обеспечению надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями, Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Божко Валерий Григорьевич, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-9260-0865>, post@volgmed.ru

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Stanislav A. Kargashin, junior researcher of the LSOTiPO, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Irina A. Klimina, Deputy Head of the Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd Region, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>, sanohrana@34.rosпотребнадzor.ru

Maria N. Taratutina, Head of the Department of Transport Supervision and Sanitary Protection Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd region, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Elena I. Romasova, Deputy Chief Center of Hygiene and Epidemiology in the Volgograd region, Volgograd, Russia, epidooi@fguz-volgograd.ru

Evgenia V. Kondratenko, Head of the Department for Supervision of Especially Dangerous and Natural Focal Infections Center of Hygiene and Epidemiology in the Volgograd region, Volgograd, Russia.

Valery G. Bozhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with Tropical Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-9260-0865>, post@volgmed.ru

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в создание рукописи.

Authors' contribution

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

Поступила в редакцию / *Received*: 30.11.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 08.02.2024

УДК: 616-071+616.98:578.833.28 (470)
Обмен опытом
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-74-81>

Результаты скринингового обследования на наличие маркеров лихорадки Западного Нила населения центральных и южных территорий России

С.К. Удовиченко, Е.В. Путинцева, А.А. Батурич, Л.А. Рябинина, А.В. Топорков

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия
Автор, ответственный за переписку: Удовиченко Светлана Константиновна, vari2@sprint-v.com.ru

Аннотация. Цель: изучение интенсивности контакта с возбудителем лихорадки Западного Нила (ЛЗН) жителей отдельных центральных и южных территорий России. **Материалы и методы:** скрининговым обследованием было охвачено 1230 человек в 11 субъектах Российской Федерации. В работе использованы молекулярно-генетические, иммунологические и статистические методы. **Результаты:** маркеры ЛЗН, свидетельствующие об острой инфекционном процессе, выявлены в 1,4 % образцов. Впервые подтверждены местные случаи заболевания в 9 субъектах центральной части России и Северного Кавказа. Показана циркуляция вируса Западного Нила 1 генотипа на территории Республик Ингушетия и Мордовия, 2 генотипа — Ивановской, Нижегородской областей, Чувашской и Кабардино-Балкарской Республик. Результаты изучения иммунной прослойки выявили наличие антител к вирусу Западного Нила класса IgG у 4,5 % обследованного местного населения с наиболее высокими показателями в Чеченской Республике (10 %) и Республике Северная Осетия-Алания (14 %). Максимальный уровень популяционного иммунитета отмечен среди лиц возрастных групп 20–29 лет (9,7 %), 30–39 лет — 7,8 %. **Заключение:** полученные результаты существенно дополняют наши представления о распространении ЛЗН в России и активности очагов болезни и могут быть использованы при планировании и проведении мониторинговых исследований.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, случай заболевания, иммунная прослойка к вирусу Западного Нила, интенсивность циркуляции возбудителя лихорадки Западного Нила.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Удовиченко С.К., Путинцева Е.В., Батурич А.А., Рябинина Л.А., Топорков А.В. Результаты скринингового обследования на наличие маркеров лихорадки Западного Нила населения центральных и южных территорий России. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):74-81. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-74-81.

Results of a screening examination for the presence of markers of West Nile fever in the central and southern territories of Russia

S.K. Udovichenko, E.V. Putintseva, A.A. Baturin, L.A. Ryabinina, A.V. Toporkov

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia
Corresponding author: Svetlana K. Udovichenko, vari2@sprint-v.com.ru

Abstract. Objective: to study the intensity of contact with the causative agent of West Nile fever (WNV) of the population of certain central and southern territories of Russia. **Materials and methods:** the screening survey covered 1,230 people in 11 regions of the Russian Federation. The work used molecular genetic, immunological and statistical methods. **Results:** WNV-markers, indicating an acute infectious process, were detected in 1.4% of samples. For the first time, local cases of the disease were confirmed in 9 regions of central Russia and the North Caucasus. The circulation of West Nile virus genotype 1 in the territory of the Republics of Ingushetia and Mordovia, genotype 2 in the Ivanovo and Nizhny Novgorod regions, Chuvash and Kabardino-Balkarian Republics is shown. The results of studying the immune layer revealed the presence of antibodies to the West Nile virus of the IgG class in 4.5% of the examined local population, with the highest rates in the Chechen Republic (10%) and the Republic of North Ossetia-Alania (14%). The maximum level of population immunity was noted among people in the age groups 20–29 years old and amounted to 9.7%, 30–39 years old – 7.8%. **Conclusion:** the results obtained significantly supplemented our understanding of the spread of WNV in Russia and the activity of disease foci, and can be used in planning and conducting monitoring studies.

Keywords: West Nile fever, case of disease, immune layer to West Nile virus, intensity of circulation of the West Nile fever pathogen.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Udovichenko S.K., Putintseva E.V., Baturin A.A., Ryabinina L.A., Toporkov A.V. Results of a screening examination for the presence of markers of West Nile fever in the central and southern territories of Russia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):74-81. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-74-81.

Введение

Циркуляция вируса Западного Нила (ВЗН) впервые подтверждена на территории России в 1963 г. специалистами Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР и Астраханской областной санитарно-эпидемиологической станции [1]. Вплоть до конца XX в. заболеваемость этой новой для нашей страны природно-очаговой инфекцией периодически регистрировалась только в Астраханской области. Вспышка 1999 г., затронувшая отдельные территории юга России с тяжёлым течением и высокой (до 10 %) летальностью, стала поворотным событием в изучении ЛЗН и организации системы мониторинга за циркуляцией возбудителя [2]. В последующие годы заболеваемость ЛЗН неуклонно увеличивалась, как и количество территорий, на которых были диагностированы случаи заболевания. Так, в 2000 г. заболеваемость ЛЗН впервые официально зарегистрирована в Ростовской области, в 2006 г. — в Ульяновской области, 2010 г. — в Воронежской, Челябинской областях, Республике Калмыкия, Краснодарском крае (по литературным данным — с 1999 г.), 2011 г. — в Республике Татарстан, 2012 г. — в Республике Адыгея, Ставропольском крае, Белгородской, Липецкой, Курской, Самарской, Саратовской, Омской, Новосибирской областях, 2013 г. — в Калужской области, 2018 г. — в Республиках Крым и Дагестан, 2021 г. — в Тульской области и г. Москва, в 2022 г. — в Тамбовской, Владимирской, Тверской областях, Карачаево-Черкесской Республике и в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре [2–5].

На основании представленных сведений можно говорить о достаточно широком территориальном распространении ЛЗН в России, вместе с тем ареал болезни остается по-прежнему малоизученным. На территориях, прилегающих к субъектам с зарегистрированной заболеваемостью, при сходных климатогеографических условиях отсутствуют убедительные доказательства циркуляции ВЗН. В получении новых и уточнении имеющихся данных о характере эпизоотических и эпидемических проявлений болезни определяющее значение имеют прицельные поисковые исследования, поскольку плановый мониторинг, проводимый в России более 10 лет, не позволяет достоверно оценить активность очагов ЛЗН.

Цель исследования — изучение интенсивности контакта с возбудителем ЛЗН жителей отдельных центральных и южных территорий России.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись образцы крови, отобранные в июле-августе 2023 г. от населения, проживающего в 11 субъектах Российской Федерации (Республики Ингушетия, Северная Осетия-Алания, Марий Эл, Мордовия, Чеченская, Кабардино-Балкарская и Чувашская Республики, Нижегородская, Ивановская, Ярославская, Костромская области). Выбор данных территорий был обусловлен отсутствием достоверных сведений о

циркуляции ВЗН за многолетний (с 2009 г.) период проведения мониторинговых исследований или наличием свидетельств, косвенно указывающих на эндемичность территории (наличие иммунной прослойки среди населения при отсутствии зарегистрированных случаев заболевания).

В число обследованных лиц были включены пациенты соматических и инфекционных стационаров, в том числе отделений интенсивной терапии и реанимации, а также амбулаторно-поликлинических учреждений, с лихорадочной неясной этиологии на момент обращения за медицинской помощью или возникшей после госпитализации. Возраст обследованных варьировался от 1 года до 97 лет.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 25.04.2022 г.).

Отбор проб крови осуществлен персоналом медицинских организаций в вакутейнеры с ЭДТА в объёме 5 мл. Всего было отобрано 1230 образцов крови. Полученные в результате центрифугирования образцы сывороток крови исследовали на стационарной лабораторной базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител классов IgM и IgG к ВЗН с использованием наборов реагентов «ВектоНил-IgG», «ВектоНил-IgM» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В пробах, положительных на наличие антител класса IgG к ВЗН, определяли индекс avidности с помощью набора «ВектоНил-IgG-avidность» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

На территориях, эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту, все сероположительные образцы к ВЗН тестировали на наличие антител к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) с помощью наборов реагентов «ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Значительное превышение титров антител, направленных к антигенам ВЗН по сравнению с антителами к ВКЭ (в 4 и более раз), считали положительными на наличие антител к ВЗН. Для подтверждения специфичности полученных результатов образцы сывороток, содержащие антитела класса IgM, дополнительно исследовали в реакции нейтрализации со штаммом ВЗН Volgograd 601/18, депонированном в государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

На наличие РНК ВЗН, учитывая относительно короткий период вирусемии в организме больного [6], тестировали не все образцы крови, а выборочные пробы, взятые от пациентов, продолжительность лихорадки у которых на момент забора материала не превышала 7 дней. Постановку ПЦР с целью обнаружения РНК ВЗН проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс®WNV-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), генотипирование

ВЗН — «Амплиген-WNV-генотип-1/2/4» (ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Россия).

Источниками информации о зарегистрированной заболеваемости ЛЗН являлись формы статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Российской Федерации за 2009–2022 гг., структуре заболеваемости и величине иммунной прослойки к ВЗН среди населения обследованных территорий — отчётные данные, представленные Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации в Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН, материалы научных публикаций.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием средств табличного процессора Microsoft Excel 2016.

Результаты

Выявление случаев заболевания ЛЗН. Антитела класса IgM к ВЗН, являющиеся маркером острого инфекционного процесса, обнаружены в образцах сывороток крови 10 человек (0,8 %), проживающих на территории 6 субъектов Российской Федерации (табл. 1). Сыворотки жителей Республик Марий Эл, Мордовия, Нижегородской, Ивановской, Костромской областей, содержащие антитела класса IgM к ВЗН, параллельно обследованы на наличие антител класса IgM к КВЭ с отрицательным результатом. Специфичность выявленных антител к ВЗН также подтверждена в реакции нейтрализации. Все заболевшие ЛЗН в сроки возможного инкубационного периода не покидали мест своего постоянного проживания.

Присутствие IgM в сыворотках крови у всех 10 выявленных больных было установлено в период со 2-го по 18-й день заболевания и согласуется с литературными данными о сроках появления и продолжительности циркуляции IgM [7, 8]. В 9 из 10 образцов сывороток крови IgG не обнаружены, что указывало на ранний период заболевания. Отсутствие IgG к ВЗН на 18-й день от начала заболевания отмечено у одного пациента с установленным диагнозом «COVID-19». Данное наблюдение могло быть обусловлено запаздыванием или функциональной недостаточностью иммунного ответа пациента и требовало проведения повторных исследований в динамике. В 1 пробе от больного из Ивановской области, наряду с регистрируемым гуморальным иммунным ответом (антитела классов IgM и IgG), **выявлена РНК ВЗН.** Данные анамнеза заболевания пациента свидетельствовали, что забор крови на исследование был осуществлен на 7-й день от появления клинических симптомов и укладывались в картину динамики IgG [9].

РНК ВЗН обнаружена в образцах крови от 8 человек (1,8 %) из 6 субъектов (табл. 1). При этом в 7 пробах (87,5 %) значение порогового цикла (threshold cycle, Ct) находилось в пределах от 30 до 32, в 1 пробе (12,5 %) — в пределах 27, что свидетельствовало о низкой вирусной нагрузке. По результатам типирования положительных проб установлена принадлежность выделенных фрагментов РНК ВЗН ко 2 генотипу в образце крови от больного из Ивановской области, 1 генотипа ВЗН — в образце крови от 1 больного из Республики Мордовия, 2 больных — Республики Ингушетия. В остальных пробах определить генотип ВЗН не

удалось, поскольку концентрация РНК ВЗН в исследуемых пробах была ниже порога чувствительности используемого набора реагентов (1×10^4 копий/мл). Весь клинический материал, положительный на наличие РНК ВЗН, взят в вирусологическое исследование с целью получения изолятов вируса и изучения их свойств. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о принадлежности изолятов ВЗН из Чувашской и Кабардино-Балкарской Республик, Нижегородской области ко 2 генотипу.

Представляет интерес подтверждение в 2023 г. циркуляции ВЗН 1 генотипа, присутствие которого не регистрировалось на территории Российской Федерации с 2020 г. Согласно ретроспективным данным, известная область распространения ВЗН 1 генотипа включает отдельные территории юга европейской части России (Астраханская, Волгоградская области, Ставропольский край), Западной и Восточной Сибири (Омская, Новосибирская, Томская области), Дальнего Востока (Приморский край) [3, 10, 11]. Циркуляция ВЗН 1 генотипа в центральной части России не описана.

Суммируя результаты молекулярно-генетических и иммунологических методов исследования, общий удельный вес выявления маркеров ЛЗН, свидетельствующих об острой фазе заболевания, составил 1,4 %.

Все субъекты, где лабораторно подтверждены случаи ЛЗН в 2023 г., ранее не представляли в статистические отчётные формы данные о регистрации случаев заболевания этой инфекционной болезнью. Вместе с тем, подтверждение местных заболеваний ЛЗН на сопредельных с обследуемыми территориях позволяло предполагать здесь активный, но недиагностированный контакт населения с ВЗН. Так, в Северо-Кавказском федеральном округе спорадическая заболеваемость ЛЗН отмечена в Ставропольском крае в 2012, 2018, 2019 и 2022 гг., в Республике Дагестан — в 2018, 2021 и 2022 гг., в Карачаево-Черкесской Республике — в 2022 г. [4, 5]. Завозные случаи из Чеченской Республики при отсутствии официально зарегистрированной заболеваемости неоднократно выявляли в других субъектах Российской Федерации (в 2011, 2013, 2018 гг. в Астраханской области, в 2016 г. — Саратовской области) [12].

На территории Приволжского федерального округа проявления эпидемического процесса ЛЗН отмечены в Республике Татарстан (2011 г. — 4 случая, 2012 г. — 3, 2018 г. — 1) [13], прилегающей к обследуемым нами Республике Марий Эл и Чувашской Республике, а также в Ульяновской области (2009 г. — 1 случай, 2012 г. — 4, 2022 г. — 2), граничащей с Республикой Мордовией и Чувашской Республикой. В центральной части России заболеваемость ЛЗН верифицирована в Тверской области (2022 г. — 7 случаев), приграничной с Ярославской, и Владимирской области (2022 г. — 1 случай) — Ярославской и Ивановской [5].

У 7 из 17 (41,2 %) больных ЛЗН медицинскими специалистами выставлен предварительный диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция», у 5 (29,4 %) — другие болезни инфекционного генеза (корь, COVID-19, гастроэнтероколит, внебольничная пневмония, лихорадка неясной этиологии). В остальных случаях ЛЗН диагностирована среди пациентов с соматической, включая хирургическую, патологией.

Таблица / Table 1

Результаты лабораторного обследования лихорадящих пациентов медицинских организаций в субъектах
Российской Федерации
*Results of laboratory examination of febrile patients of medical organizations in the constituent entities of the Russian
Federation*

№	Название субъекта <i>Name of the constituent entity</i>	Обследовано человек методом ИФА/ПЦР <i>A person was examined using ELISA/PCR</i>	Выявлена РНК ВЗН <i>Detection of RNA WNV</i>		Выявлены антитела к ВЗН <i>Detection of antibodies to WNV</i>					
					IgM		IgG		Низкоавидные IgG <i>Low avidity IgG</i>	
			n	%	n	%	n	%	n	%
1	Чеченская Республика <i>Chechen Republic</i>	100/30	0	0	1	1	10	10	6	6
2	Республика Северная Осетия-Алания <i>Republic of North Ossetia-Alania</i>	100/29	0	0	0	0	14	14	12	12
3	Кабардино-Балкарская Республика <i>Kabardino-Balkarian Republic</i>	100/29	1	1	0	0	4	4	2	2
4	Республика Ингушетия <i>The Republic of Ingushetia</i>	100/59	2	2	0	0	2	2	2	2
5	Республика Марий Эл <i>Mari El Republic</i>	102/30	0	0	1	1	2	2	2	2
6	Чувашская Республика <i>Chuvash Republic</i>	100/33	1	1	0	0	3	3	2	2
7	Нижегородская область <i>Nizhny Novgorod Region</i>	221/61	1	1	3	1,4	7	3,2	6	2,7
8	Республика Мордовия <i>The Republic of Mordovia</i>	100/40	2	2	2	2	5	5	0	0
9	Костромская область <i>Kostroma region</i>	100/41	0	0	2	2	2	2	0	0
10	Ярославская область <i>Yaroslavl region</i>	107/36	0	0	0	0	1	0,9	0	0
11	Ивановская область <i>Ivanovo region</i>	100/49	1	1	1	1	5	5	3	3
Всего <i>Total</i>		1230/437	8	1,8	10	0,8	55	4,5	35	2,8

Во всех диагностированных случаях ЛЗН протекала без поражения центральной нервной системы. На долю лёгких форм заболевания пришлось 88,2 % случаев, среднетяжёлых — 11,8 %. Такое распределение случаев по тяжести клинического течения ЛЗН нехарактерно для России, поскольку в 71,4 % случаях, зарегистрированных в 2009–2022 гг., отмечалось среднетяжёлое течение заболевания, 17,9 % — лёгкое, 10,7 % — тяжёлое.

Анализ особенностей структуры выявленных случаев установил преобладание среди заболевших женщин, на долю которых пришлось 70,6 % от всех случаев (в среднем по России — 43,3 %). Заболевания ЛЗН выявлены во всех возрастных группах за исключением детей до 1 года, с превалированием заражений в категории «60 лет и старше» (35,3 %, по России — 31,9 %). Удельный вес детей до 14 лет среди заболевших ЛЗН составил 5,9 % (по

России — 6 %). Случай заболевания ЛЗН ребенка лабораторно подтверждён только в Нижегородской области.

Профессиональный состав заболевших был достаточно неоднородным, однако можно отметить доминирование таких групп, как неработающие лица трудоспособного возраста и пенсионеры, на которые пришлось 35,3 % и 23,5 % соответственно (по России — 20,5 % и 27 %).

Больные ЛЗН преимущественно выявлены среди населения городов — 58,8 % (в среднем по России — 76,1 %). По результатам эпидемиологического расследования случаев заболевания ЛЗН установлено, что удельный вес заражений населения по месту проживания в городе составил 47,1 % (в среднем по России — 28,9 %), по месту проживания в сельской местности — 29,4 % (25,1 %), при выезде в природные места отдыха — 23,5 % (21,2 %). Случаи заражения при посещении дачных участков не выявлены.

Изучение иммунной прослойки к ВЗН. Наличие иммунной прослойки к ВЗН установлено у населения всех обследованных субъектов (табл. 2). Общий уровень серопревалентности к ВЗН среди жителей центральных и южных регионов России составил 4,5 % с наиболее высокими показателями в Чеченской Республике (10%) и Республике Северная Осетия-Алания (14 %).

Частота выявления антител у мужчин и женщин существенно не отличались (табл. 2). Распределение положительных находок по возрастным группам показало, что IgG к ВЗН обнаружены во всех исследуемых группах. Наиболее высокий удельный вес положительных находок отмечен у лиц 20–29 лет и 30–39 лет (табл. 3), однако различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

При сопоставлении результатов наших исследований и величины иммунной прослойки, выявленной в результате планового серологического мониторинга сходные значения уровня серопревалентности к ВЗН установлены для населения Кабардино-Балкарской Республики

(в среднем за период 2010–2022 гг. — 4,5 %), Костромской (3 %), Ивановской (3,1 %), Нижегородской (4,2 %), Ярославской областей (1,5 %).

В Республике Марий Эл антитела к ВЗН ранее были выявлены однократно среди выборочной группы «животноводы» (10 % в 2011 г.). Более высокий удельный вес положительных находок по сравнению с нашими результатами, вероятно, обусловлен как перекрёстной реактивностью сывороток к вирусу клещевого энцефалита, циркулирующему на территории Республики, при отсутствии проведения дифференцирующих диагностических исследований, так и принадлежностью животноводов к группе высокого риска заражения ВЗН.

В Республике Мордовия частота встречаемости антител к ВЗН в нашем исследовании была выше по сравнению с отчетными данными (2020 г. — 0,7 %, 2021 г. — 1,5 %), что может быть связано с выбором разных «индикаторных» групп населения для изучения популяционного иммунитета.

Таблица / Table 2

Показатели обнаружения антител к ВЗН среди мужчин и женщин
Detection rates of antibodies to WNV among men and women

Пол <i>Gender</i>	Количество обследованных <i>The number of the evaluated</i>	Количество серопозитивных лиц <i>The number of seropositive individuals</i>	Доля положительных находок, % (95% ДИ) <i>Proportion of positive findings, % (95% confidence interval)</i>
Мужчины <i>Men</i>	626	29	4,6 (2,96–6,24)
Женщины <i>Women</i>	601	26	4,3 (2,68–5,92)
Неизвестен <i>Unknown</i>	3	-	-
Всего <i>Total</i>	1230	55	4,5 (3,34–5,66)

Таблица / Table 3

Частота выявления антител к ВЗН в различных возрастных группах
Antibodies are often associated with WNV in different age groups

Возрастная группа, лет <i>Age, years</i>	Количество обследованных <i>The number of the evaluated</i>	Количество серопозитивных лиц <i>The number of seropositive individuals</i>	Доля положительных находок, % (95% ДИ) <i>Proportion of positive findings, % (95% confidence interval)</i>
1–14	178	5	2,8 (0,38–5,22)
15–19	53	2	3,8 (0–8,95)
20–29	103	10	9,7 (3,98–15,42)
30–39	143	11	7,8 (3,33–12,07)
40–49	161	11	6,8 (2,91–10,69)
50–59	141	9	6,4 (2,36–10,44)
60–69	202	4	2 (0,07–3,93)
70 и старше <i>70 and older</i>	221	3	1,4 (0–2,95)
Неизвестно <i>Unknown</i>	28	0	0

Информация о наличии иммунной прослойки к ВЗН среди населения Республик Северная Осетия-Алания и Ингушетия, Чеченской и Чувашской Республик при плановом серологическом обследовании отсутствовала.

Представляют интерес данные о выявлении низкоавидных IgG к ВЗН у населения 8 субъектов, свидетельствующие о недавно перенесённой (не более 3 месяцев назад) болезни. При этом в Республиках Ингушетия, Марий Эл и Чувашской Республики все выявленные антитела класса IgG к ВЗН относились к категории низкоавидных, в Нижегородской области и Республике Северная Осетия-Алания 86 % положительных находок, что подтверждает активный эпидемический процесс ЛЗН на этих территориях.

Обсуждение

По результатам проведённых исследований впервые лабораторно подтверждены местные случаи заболевания ЛЗН на территории 9 субъектов центральной части России и Северного Кавказа, что дополнило наши представления об ареале этой инфекционной болезни. Отметим, что подтверждение здесь фактов местной передачи ВЗН человеку, не расценивается нами как продолжающееся территориальное распространение ЛЗН в России, поскольку ареал болезни остался в пределах ранее установленной границы на уровне Тверской области [5]. Отсутствие регистрации среди населения изучаемых субъектов случаев заболевания ЛЗН за период 2009–2022 гг., по всей видимости, может быть следствием недостаточно эффективной (несистемной) работы по активному выявлению больных ЛЗН среди пациентов с лихорадкой, этиологически неустановленных менингитов, менингоэнцефалитов, тяжёлых форм «респираторных» инфекций.

ЛЗН была наиболее часто верифицирована в группе больных с предварительным диагнозом «ОРВИ», что свидетельствует о низкой настороженности в отношении ЛЗН медицинских специалистов среди пациентов с респираторными и гриппоподобными проявлениями. Вместе с тем на гриппоподобный вариант течения ЛЗН приходится до 90 % всех клинически выраженных случаев заболевания [2, 3]. Требуется внимания со стороны медицинских специалистов появление у больных с соматической патологией лихорадки, что не исключает течение инфекционного процесса.

Полученные данные о распределении диагностированных случаев по полу, возрасту, социальному статусу, клиническим проявлениям заболевания, местам заражения, отличаются от таковых в России за многолетний период наблюдения, поскольку скрининговому обследованию подлежала определенная группа населения — преимущественно пациенты стационарных медицинских учреждений инфекционного и соматического профиля. Среди больных ЛЗН не подтверждены случаи тяжёлого (нейроинвазивного) течения, что можно объяснить низким удельным весом пациентов с диагнозом «менингит», «менингоэнцефалит», «энцефалит», подвергшихся скрининговому обследованию (3,2 %).

Результаты генотипирования нуклеотидных последовательностей ВЗН в пробах клинического материала позволили сделать вывод о более широком распространении ВЗН 1 генотипа на территории России. Изучение

вероятных путей заноса этого геноварианта ВЗН (из «старых» очагов в Астраханской области или эндемичных регионов мира) является предметом дальнейшим углубленных молекулярно-генетических исследований.

Впервые получены современные данные об уровне иммунной прослойки к ВЗН среди жителей 4 субъектов: Республик Северная Осетия-Алания, Ингушетия, Чеченской и Чувашской Республик. Отсутствие положительных результатов при проведении планового мониторинга среди населения Республик Северная Осетия-Алания и Чувашской Республики, вероятно, связано с качеством организации сбора и доставки материала и проведения лабораторных исследований. В Чеченской Республике и Республике Ингушетия серологическое обследование выборочных групп здорового населения на наличие антител к ВЗН в течение 2009–2022 гг. не проводилось. Единственные имеющиеся в доступных публикациях данные, полученные более 30 лет назад (1991 г.), свидетельствуют о том, что удельный вес положительных находок в образцах сывороток крови населения Чеченской Республики составил 0,3 % (1 из 288 проб) [14]. Данные нашего исследования, выявившие 14 % серопозитивных образцов, позволяют думать о существенно возросшей за прошедший период интенсивности циркуляции ВЗН в Чеченской Республике.

Между результатами обследования сывороток крови мужчин и женщин не было выявлено достоверных различий. Возрастная структура гуморального иммунитета к ВЗН продемонстрировала, что наиболее активно латентная иммунизация происходит среди лиц молодого возраста в связи с их высокой мобильностью и возможностью контакта с природно-очаговыми комплексами. При этом низкий удельный вес положительных находок у лиц в группах «60–69 лет» и «70 и более лет», вероятно, можно объяснить возрастными изменениями иммунного ответа.

Присутствие низкоавидных антител класса IgG в образцах сывороток крови в совокупности с данными о лабораторном подтверждении острых случаев заболевания, позволяет сделать вывод об интенсивной частоте контакта населения с возбудителем ВЗН на большинстве изучаемых территориях.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии активной циркуляции ВЗН в центральных регионах европейской части России и на Северном Кавказе и необходимости существенного повышения на этих территориях качества мониторинговых исследований за возбудителем ЛЗН. В связи с впервые установленной заболеваемостью на ряде территорий первостепенной задачей является разработка комплексного плана организационных, противоэпидемических и профилактических мероприятий в отношении ЛЗН, организация обследования лихорадящих больных с неустановленным диагнозом, проявлениями менингитов, менингоэнцефалитов, подготовка медицинских специалистов по вопросам клиники, эпидемиологии и диагностики ЛЗН, обеспечения лабораторной базы медицинских организаций и учреждений Роспотребнадзора необходимыми средствами этиологической верификации ЛЗН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьева Н.В. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг. Волгоград; 2004. Lvov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A., Grigoryeva N.V. *West Nile Fever: Following the Outbreaks in the Volgograd Region in 1999–2002*. Volgograd; 2004. (In Russ.)
2. Сборник материалов по вспышке лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2010 году. Под ред. Онищенко Г. Г. Волгоград: Волга-Паблицер; 2011. Onishchenko G. G. editor. *Collection of Materials on West Nile Fever Outbreak in the Russian Federation in 2010*. Volgograd: Volga-Publishing; 2011. (In Russ.)
3. Лихорадка Западного Нила. Под ред. Топоркова А.В. Волгоград: Волга-Пресс; 2017. Toporkov A.V., ed. *West Nile Fever*. Volgograd: Volga-Press; 2017. (In Russ.)
4. Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Таран Т.В., Платонов А.Е., Дубянский В.М. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Лихорадка Западного Нила. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):109–114. Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Taran T.V., Platonov A.E., Dubynsky V.M., et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of European Part of Russia. West Nile Fever. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):109–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-109-114>
5. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Батурич А.А. и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):75–84. Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Baturin A.A. et al. West Nile Fever in the Russian Federation in 2022, the Incidence Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):75–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-75-84>
6. Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liunbruno GM. West Nile Virus in Europe and Safety of Blood Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):158–167. <https://doi.org/10.1159/000446219>
7. Rizzoli A, Jimenez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveill*. 2015;20(20):21135. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.20.21135>
8. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and "One Health" Implications. *Pathogens*. 2020;9(7):589. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070589>
9. De Filette M, Ulbert S, Diamond M, Sanders NN. Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet Res*. 2012;43(1):16. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-43-16>
10. Терновой В.А., Протопопова Е.В., Сурмач С.Г., Газетдинов М.В., Золотых С.И. и др. Генотипирование вируса Западного Нила, выявленного у птиц на юге Приморского края в течение 2003–2004 гг. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2006;(4): 30–35. Ternovoy V.A., Protopopova E.V., Surmach S.G., Gazetdinov M.V., Zolotykh S.I., et al. *Genotyping of West Nile virus detected in birds in the south of Primorsky Krai in 2003–2004*. *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol.* 2006;(4):30–35.
11. Кононова Ю.В., Терновой В.А., Щелканов М.Ю., Протопопова Е.В., Золотых С.И. и др. Генотипирование вируса Западного Нила в популяциях диких птиц наземного и древесно-кустарникового комплексов на территории Барабинской лесостепи и Кулундинской степи (2003–2004 гг.). *Вопросы вирусологии*. 2006;51(4):19–23. Kononova Yu.V., Ternovoy V.A., Shchelkanov M.Yu., Protopopova E.V., Zolotykh S.I., et al. West Nile virus genotyping among wild birds belonging to ground and tree-brush bird populations in the territories of the Baraba forest-steppe and Kulunda steppe (2003–2004). *Voprosy virusologii*. 2006; 51(4):19–23. (in Russ.)
12. Ковалевская А.А., Василькова О.Л., Агапов Б.Л., Куклева Е.В., Сафронов В.А. и др. Риск-ориентированная характеристика современной эпидемиологической обстановки в Астраханской области по лихорадке Западного Нила. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(2):74–78. Kovalevskaya A.A., Vasil'kova O.L., Agapov B.L., Kouklev E.V., Safronov V.A. et al. Risk-Oriented Characteristics of the Current Epidemiological Situation on West Nile Fever in the Astrakhan Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):74–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-74-78>
13. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Агафонова Е.В., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в Республике Татарстан. *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;(1):15–20. Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Agafonova E.V., Tyurin Yu.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D. Serological monitoring in the system of epidemiological surveillance of natural focal infections in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2018;(1):15–20. (In Russ.)
14. Козлова А.А., Бутенко А.М., Ларичев В.Ф., Азарян А.Р., Гришанова А.П., и др. Изучение ареала вируса Западного Нила на территории европейской части России; результаты сероэпидемиологических исследований. Сообщение 1: Астраханская область, Краснодарский край, Ставропольский край, Саратовская область. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(5):244–252. Kozlova A.A., Butenko A.M., Larichev V.F., Azarian R.A., Grishanova A.P., et al. The study of the area of distribution of West Nile virus in the territory of the Euro-pean part of Russia; the results of seroepidemiological research. Report 1: Astrakhan region, Krasnodar region, Stavropol region, Saratov region. *Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal*. 2016; 21(5): 244–252. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/EID40929>

Информация об авторах

Удовиченко Светлана Константиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>, vari2@sprint-v.com.ru;

Information about the authors

Svetlana K. Udovichenko, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>, vari2@sprint-v.com.ru

Путинцева Елена Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>.

Батурич Артем Александрович, научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9510-7246>.

Рябинина Любовь Анатольевна, научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7912-6145>.

Топорков Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, директор, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>.

Вклад авторов

С.К. Удовиченко, Е.В. Путинцева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, организация сбора клинического материала, взаимодействие с учреждениями Роспотребнадзора, написание текста рукописи;

Батурич А.А. — проведение молекулярно-генетических исследований, написание текста рукописи;

Л.А. Рябинина — проведение серологических исследований, написание текста рукописи;

А.В. Топорков — концепция и дизайн исследования, организация взаимодействия с учреждениями Роспотребнадзора.

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность руководителям и сотрудникам медицинских организаций, Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elena V. Putintseva, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>.

Artem A. Baturin, researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9510-7246>.

Lyubov A. Ryabinina, researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7912-6145>.

Andrey V. Toporkov, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Director, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>.

Authors' contribution

S.K. Udovichenko, E.V. Putintseva — concept and design of the study, data collection and processing, organizing the collection of clinical material, writing the text of the manuscript, interaction with the institutions of Rospotrebnadzor;

A.A. Baturin — conducting molecular genetic research, writing the text of the manuscript;

L.A. Ryabinina — conducting serological studies, writing the text of the manuscript;

A.V. Toporkov — the concept and design of the study, organizing interaction with the institutions of Rospotrebnadzor.

Acknowledgements

The team of authors expresses sincere gratitude to the heads and employees of the medical organization, Office of Rospotrebnadzor on the subject of the Russian Federation and FBHI «Center for Hygiene and Epidemiology in the subject of the Russian Federation».

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 01.11.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 10.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 11.01.2024

УДК: 618.39-079.7

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93>

«Белые пятна» в диагностическом поиске причин невынашивания беременности

Е.Ю. Лебеденко, Ар.А. Михельсон, А.А. Михельсон, В.А. Змиенко, А.С. Сагамонов, Х.Ю. Кормануков

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

Автор, ответственный за переписку: Вера Андреевна Змиенко, vesazonova@yandex.ru

Аннотация. невынашивание беременности — не только медицинская, но и социальная проблема, носящая мультифакториальный характер, которая остается нерешаемой несмотря на постоянный поиск и применение новых диагностических и терапевтических стратегий. В представленном обзоре рассматриваются данные литературы о доказательных аспектах причин невынашивания беременности, а также методах, использование которых остается дискуссионным. Особое внимание уделяется иммунологическим основам формирования нормальной беременности, нарушение которых создает предпосылки для привычного выкидыша. Также в работе проанализированы современные данные о роли рецептивности эндометрия и вклада мужского фактора в проблему невынашивания, представлены перспективы дальнейших исследований по проблеме рецидивирующих репродуктивных потерь ранних сроков.

Ключевые слова: привычный выкидыш, невынашивание беременности, рецептивность эндометрия, иммунологические механизмы, мужской фактор невынашивания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лебеденко Е.Ю., Михельсон Ар.А., Михельсон А.А., Змиенко В.А., Сагамонов А.С., Кормануков Х.Ю. «Белые пятна» в диагностическом поиске причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):82-93. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93.

“White spots” in the diagnostic search for the causes of recurrent miscarriage

E.Yu. Lebedenko, Ar.A. Mikhelson, A.A. Mikhelson, V.A. Zmienko, A.S. Sagamonov, H.Yu. Kormanukov

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

Corresponding author: Vera A. Zmienko, vesazonova@yandex.ru

Abstract. Recurrent pregnancy loss is not only a medical, but also a social problem of a multifactorial nature. This problem remains unsolvable despite the constant search and application of new diagnostic and therapeutic strategies. The presented review examines the literature data on evidence-based methods for diagnosing the causes of miscarriage, as well as methods whose use remains controversial. Special attention is paid to the immunological foundations of a normal pregnancy formation, the violation of which creates the prerequisites for a recurrent miscarriage. The paper also analyzes current data on the role of endometrial receptivity and the contribution of the male factor to the problem of miscarriage, and presents prospects for further research on the problem of recurrent pregnancy loss.

Keywords: recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, endometrial receptivity, immunological mechanisms, male factor of recurrent miscarriage.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Lebedenko E.Yu., Mikhelson Ar.A., Mikhelson A.A., Zmienko V.A., Sagamonov A.S., Kormanukov H.Yu. “White spots” in the diagnostic search for the causes of recurrent miscarriage. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):82-93. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93.

Введение

Невынашивание беременности — не только медицинская, но и социальная проблема, носящая мультифакториальный характер и остающаяся актуальной несмотря на постоянный поиск и применение новых диагностических и терапевтических стратегий. До 50%

случаев привычного выкидыша считаются идиопатическими, так как даже рекомендованное полное клинико-лабораторное обследование не выявляет потенциальных причин. В связи с этим продолжается изучение дополнительных факторов риска, которые могли бы «пролить свет» на неизученные звенья патогенеза невынашивания.

Наибольший интерес в настоящее время представляет оценка иммунологических предикторов рецидивирующей потери беременности, а также вклада отцовских факторов в репродуктивные неудачи.

Материалы и методы

Первоначально был проведён поиск публикаций с использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, The Cochrane Database с 1991 по 2023 гг. В процессе поиска литературы использованы ключевые слова и термины: «**recurrent pregnancy loss**», «**recurrent miscarriage**», «невынашивание беременности», «привычный выкидыш». Полученный перечень исследований был проанализирован вручную с целью отбора релевантных публикаций. Данный обзор включил 69 источников литературы (отечественные и зарубежные систематические обзоры, мета-анализы, оригинальные исследования), в которых представлены существующие подходы к проблеме невынашивания беременности, а также вопросы, которые остаются на сегодняшний день нерешенными.

3.1. Проблема невынашивания беременности в современном мире и нерешенные вопросы в диагностическом поиске

Дефиниции невынашивания беременности — отсутствие консенсуса. На сегодняшний день профессиональные сообщества применяют различные трактовки термина «невынашивание беременности», что в конечном итоге приводит к различному объёму диагностических мероприятий. Поэтому для наилучшего понимания того, какие вопросы в теме невынашивания беременности остаются открытыми, необходимо начать с терминов и определений.

В соответствии с определением Европейской Ассоциации Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE), повторяющейся потерей беременности считается прерывание двух и более беременностей подряд [1].

Непосредственно в руководстве ESHRE подчеркивается необходимость дальнейшего проведения эпидемиологических исследований для формирования однозначных дефиниций, а также для оценки степени влияния определения на диагностику, прогноз и лечение.

Американское Общество Специалистов Репродуктивной Медицины (ASRM) также определяет невынашивание беременности как потерю двух и более клинических беременностей подряд [2].

Существует несколько иное определение, данное Королевской Коллегией Акушеров-гинекологов Великобритании, которое звучит как «потеря трёх и более последовательных беременностей, встречающаяся у 1% пар, пытающихся зачать» [3].

Российские федеральные клинические рекомендации «Привычный выкидыш», разработанные Российской Ассоциацией Акушеров-гинекологов и утвержденные в 2021 г., определяют привычный выкидыш как наличие у женщины 2-х и более клинических потерь беременности в сроке до 22-х недель [4].

Трактовка «невынашивания» при последовательных потерях двух беременностей позволяет начать обследование, не дожидаясь третьего эпизода. При этом разделение привычного выкидыша на первичный и повторный оптимизирует поиск причин невынашивания и построения

адекватной тактики ведения супружеской пары, что благоприятно сказывается не только на прогнозе, но и на психологическом аспекте репродуктивных неудач, формирующегося при невынашивании беременности.

3.2. Эпидемиология невынашивания беременности

Распространённость привычного выкидыша в популяции составляет от 1 до 5%, при этом мета-анализы не выявляют значимых различий в зависимости от географических факторов [5,6,7].

Несмотря на кажущуюся невысокую частоту встречаемости, невынашивание беременности — большая проблема. Каждый год в мире происходит порядка 23 миллионов потерь беременности. Это значит, что каждую минуту прерываются 44 беременности [8].

В ходе многих исследований доказано, что с увеличением количества потерь беременности в анамнезе риск повторного выкидыша возрастает. Так, у женщин с одним выкидышем в анамнезе риск повторного сопоставим с общепопуляционным и составляет 13–17%. В то же время после двух спонтанных прерываний риск третьего возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38% [9]. Также была выявлена зависимость рисков повторных потерь у пациенток с увеличением возраста и количества предшествующих выкидышей [10]. Так, у женщин в возрасте от 25 до 29 лет с тремя и более выкидышами в анамнезе риск повторной неудачи составляет 40–42%, а в возрастной категории 40–44 года он достигает 65%. В исследовании оценки взаимосвязи между количеством и последовательностью предшествующих выкидышей и антифосфолипидным синдромом (АФС) [11] установлено, что такие клинические параметры как количество выкидышей и их очередность, а также возраст матери статистически значимо не отличают супружеские пары с невынашиванием беременности при наличии АФС. Таким образом, тестирование на АФС оправдано для всех пациенток с двумя или более последовательными или непоследовательными выкидышами в анамнезе.

Хорошо известны и другие факторы риска привычного выкидыша. В их числе генетические тромбофилии высокого риска, врождённые аномалии развития матки, а также приобретенные нозологии мио- и эндометрия (полипы, синехии, миомы, хронический эндометрит и нарушения децидуализации), клинический гипотиреоз и другие эндокринные причины, аномальный кариотип родителей, ожирение, стресс, курение, чрезмерное употребление алкоголя [12]. Однако и в отношении многих доказанных факторов риска в литературе систематически появляются новые сведения. Например, известно, что при сочетании субклинического гипотиреоза и наличия антител (АТ) к тиреопероксидазе беременной необходимо назначить препараты L-тироксина [13], однако это не позволяет ответить на вопрос о том, необходимо ли назначение данных препаратов женщинам с невынашиванием беременности и наличием АТ к тиреопероксидазе при значениях ТТГ в пределах нормы. Так, в исследовании van Dijk M.M et al. показано, что назначение левотироксина женщинам с повторной потерей беременности при наличии АТ к ТПО в состоянии эутиреоза не приводило к увеличению показателей живорождения [14].

Мощное развитие молекулярных технологий позволяет выявлять новые грани в генетических причинах

невынашивания беременности [15]. Рутинными диагностическими инструментами становятся кариотипирование родителей и цитогенетическое исследование тканей эмбриона. В то же время подходить к данному исследованию нужно достаточно аккуратно во избежание гипердиагностики тех генетических причин, которые имеют минимальные риски повтора репродуктивных потерь [16]. Активно идут исследования, основанные на секвенировании генома, целью которых является поиск генов, потенциально ответственных за привычный выкидыш, а также наличие общих «генов-кандидатов» у женщин с первичным бесплодием и пациенток с неоднократными потерями беременности [17]. Дискутабельна эффективность применения предимплантационной генетической диагностики в программах ВРТ в сравнении с выжидательной тактикой у пар с аномальными кариотипами [18].

3.3. Существующие подходы в диагностике причин привычного выкидыша

В ведущих руководствах четко регламентирован порядок обследования женщин при диагностированном невынашивании беременности. Перечень исследований, рекомендованных паре с привычным выкидышем клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, представлен в таблице.

Несмотря на то, что перечень диагностических мероприятий достаточно обширен, зачастую в клинической практике даже при полном обследовании установить причину невынашивания и преодолеть её удается далеко не всегда. До 50% случаев рецидивирующей потери беременности считают идиопатическими, что наводит на мысль о существовании множества неизученных факторов, способных привести к данной проблеме.

Таблица / Table

Диагностические мероприятия, рекомендованные при невынашивании беременности
Diagnostic measures recommended for miscarriage

Лабораторные исследования <i>Laboratory examinations</i>	Инструментальные исследования <i>Instrumental examinations</i>
Кариотипирование супругов. При изменениях в кариотипе показана консультация генетика для определения дальнейшей тактики <i>Parental karyotyping. If there are changes in the karyotype, a consultation with a genetics is recommended to determine a treatment plan</i>	Ультразвуковое исследование матки и придатков в раннюю фолликулярную и секреторную фазу менструального цикла с целью выявления патологии внутренних половых органов, определения толщины эндометрия. Предпочтительным диагностическим методом оценки состояния матки является УЗИ матки и придатков с 3D, при возможности <i>All women with recurrent pregnancy loss could have an ultrasound of uterus and ovaries in the early follicular and secretory phase of the menstrual cycle to identify pathology of the internal genitals and determine endometrial thickness. Three-dimensional ultrasound is preferred.</i>
Маркеры антифосфолипидного синдрома: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 <i>Antiphospholipid syndrome screening: antiphospholipid antibodies associated with thrombosis are lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies (IgG and IgM), and $\beta 2$-glycoprotein-1 antibodies (IgG and IgM)</i>	Пациентку с привычным выкидышем неясного генеза рекомендовано направлять на проведение гистеросальпингографии с целью оценки аномалий развития матки и образований в полости матки (субмукозная миома, полипы, внутриматочные синехии) <i>Hysterosalpingography is recommended in women with unexplained recurrent pregnancy loss to exclude uterus abnormalities and intrauterine pathology (submucose fibroids, polyps, adhesions)</i>
Скрининг патологии щитовидной железы: исследование уровня тиреотропного гормона и содержания антител к тиреопероксидазе в крови <i>Thyroid dysfunction screening: Thyroid-stimulating hormone and Thyroid peroxidase antibodies are recommended in women with recurrent pregnancy loss</i>	При беременности — ультразвуковая цервикометрия с 15-16 недель до 24 недель с кратностью 1 раз в 1-2 недели для своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности <i>Ultrasound cervicometry is recommended once in 1-2 weeks from 15-16 to 24 weeks of pregnancy for timely diagnosis of cervical incompetence</i>
Определение концентрации пролактина у пациенток с невынашиванием беременности и признаками гиперпролактинемии <i>Prolactin testing is recommended in women with recurrent pregnancy loss in the presence of clinical symptoms of hyperprolactinemia</i>	
Исследование уровня глюкозы крови натощак <i>Fasting glucose is recommended in women with recurrent pregnancy loss</i>	

Таблица / Table (окончание)

Лабораторные исследования <i>Laboratory examinations</i>	Инструментальные исследования <i>Instrumental examinations</i>
С целью исключения анемии и латентного дефицита железа рекомендована оценка общего анализа крови и уровня ферритина в крови <i>To exclude anemia and latent iron deficiency, it is recommended to evaluate a complete blood count and ferritin level</i>	
Микроскопическое исследование влагалищных мазков с целью диагностики инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний <i>Microscopic examination of vaginal smears</i>	
Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители ИППП (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>) <i>Biomolecular analysis of vaginal or cervical swabs to diagnose sexually transmitted infections (Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)</i>	
Рекомендовано направлять партнера пациентки с установленным невынашиванием беременности на выполнение спермограммы <i>Semen analysis is recommended in couples with recurrent pregnancy loss</i>	
С целью диагностики наследственной тромбофилии выполняется молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови <i>Screening for hereditary thrombophilia are included Factor V Leiden variant (G1691A), Prothrombin variant G20210A, Protein S deficiency</i>	

Учитывая тот факт, что формирование эмбриона и экстраэмбриональных структур возможно только в условиях адекватного иммунного ответа материнского организма, нельзя отрицать, что формирование нормально развивающейся беременности, а также проблема потери беременности во многом зависят именно от иммунных механизмов. Ведь перед иммунной системой матери стоит непростая задача: сформировать иммунологически благоприятную среду для развития эмбриона и плаценты, сохраняя при этом адекватный ответ по отношению к чужеродным микроорганизмам. В этом контексте весьма интересно сравнение толерантности материнской иммунной системы к экспрессируемым плодом чужеродным (отцовским) антигенам с толерантностью к антигенам, экспрессируемым комменсальными микробами [19].

Для понимания иммунологических основ невынашивания беременности необходимо обсудить механизмы формирования нормальной беременности.

3.4. Иммунологические основы формирования нормальной беременности

Во время беременности формируется иммунное микроокружение, ответственное за специфическую материнскую толерантность к полуаллогенному (или полностью аллогенному в случае донорства ооцитов) плоду [20]. Наиболее важные изменения происходят в таких иммунных клетках, как макрофаги, маточные естественные киллеры, дендритные клетки и Т-клетки. Антигенами трофобласта активируются материнские иммунные эффекторы, такие

как Т-хелперы, Т-киллеры, Т-регуляторы и В-клетки, участвующие в регуляции адаптивного иммунитета. Идентификация активного сигнала через рецепторы Т-клеток стимулирует дифференцировку естественных CD3+, CD4+ Т-клеток в специфические подмножества Т-клеток, такие как Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и фолликулярные Т_h-клетки (T_{fh}). Особая роль в развитии беременности есть у каждого из данных подмножеств [21].

Иммунитет Th1, характеризующийся иммунновоспалительными реакциями, становится доминирующим в преимплантационном периоде, и «контролируемый» иммунитет Th1 положительно влияет на инвазию трофобласта. Вскоре после имплантации в норме происходит сдвиг иммунного ответа от Th1 в сторону противовоспалительного Th2. Преобладающий иммунитет Th2, который подавляет иммунитет Th1 в зоне имплантации, защищает эмбрион, уравнивая иммунитет Th1 и координирует развитие плаценты и плода. Клетки Treg и Th9 регулируют местные воспалительные иммунные реакции, потенциально вредные для плода. Клетки Th17 потенцируют развитие иммунного ответа против внеклеточных микроорганизмов во время беременности. При этом избыточный Th-17-иммунитет может вызвать неконтролируемую нейтрофильную инфильтрацию на границе между эмбрионом и материнским организмом. Другие подмножества Т-клеток, такие как T_{fh}-клетки, также вносят свой вклад в течение беременности, создавая благоприятный гуморальный иммунитет. Нарушение

регуляции **Th-клеточного иммунитета во время беременности** может привести к акушерским осложнениям, таким как привычный выкидыш и преэклампсия [22].

4. Иммунологические факторы невынашивания беременности

Считается, что значительная доля случаев невынашивания беременности связана с иммунной этиологией [23]. Условно можно разделить иммунологические факторы на две основные группы: причины эндометриального происхождения и факторы, связанные с элементами периферической крови, однако нередко невынашивание имеет смешанную этиологию [24]. Как известно, важную роль в процессе имплантации и последующего развития беременности играет эндометрий, так как изменения в нём у некоторых млекопитающих и человека происходят задолго до появления эмбриона в полости матки [25,26].

Среди иммунологических факторов эндометриального происхождения могут быть выделены 3 основные и 4 второстепенные популяции клеток. Основные включают в себя маточные **НК-клетки, Т-клетки и макрофаги**, второстепенные — моноциты, тучные клетки, дендритные клетки и В-клетки [27].

4.1 Иммунологические факторы эндометриального происхождения

4.1.1 Маточные НК-клетки

Маточные **НК-клетки формируются преимущественно** из НК-клеток периферической крови [28], являются короткоживущими высокодифференцированными клетками, играющими одну из решающих ролей в преобразовании спиральных артерий. По данным Tang A.W. et al., количество маточных естественных киллеров резко возрастает после овуляции, остаётся существенной в ранней децидуальной оболочке, но при отсутствии беременности исчезает перед менструацией. Маточные НК-клетки в большом количестве находятся вокруг спиральных артерий, около эндометриальных желез и прилегают к неворсинчатому трофобласту на ранних сроках беременности, однако их относительно мало в строме, лежащей в основе просветного эпителия [29].

По данным некоторых исследований, у женщин с невынашиванием беременности отмечается увеличение содержания маточных естественных киллеров в эндометрии в позднюю секреторную фазу менструального цикла [30, 31, 32].

Другие исследования говорят о том, что количества маточных естественных киллеров у здоровых женщин и пациенток с привычным выкидышем не различаются, однако наблюдается изменение качественного соотношения их подклассов, что вызывает выраженный цитотоксический эффект, приводящий к потере беременности [33].

4.1.2 Регуляторные Т-клетки

Если маточные **НК-клетки ответственны за адекватный** ответ по отношению к чужеродным антигенам, регуляторные Т-клетки предотвращают аутоиммунные реакции против собственных антигенов. Кроме того, данный тип клеток играет большую роль в регулировке деятельности Т-киллеров, а именно в ограничении их активности, создавая наиболее оптимальное микроокружение для имплантирующегося эмбриона. Регуляторные Т-клетки наиболее необходимы в преимплантационном периоде, а также в первые недели беременности. Изучается их роль не

только в невынашивании беременности, но и в формировании акушерских осложнений, в частности гестационного сахарного диабета [34]. К тому же, научный интерес представляет и определение соотношения подтипов регуляторных Т-клеток (в частности, CD4⁺ и CD8⁺). В вышеуказанном исследовании Wang W. et al. отмечено, что диспропорция в сторону преобладания CD8⁺ Т-клеток чаще встречается у женщин с привычным выкидышем.

4.1.3. Дендритные клетки

Дендритные клетки могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на развитие беременности в связи с возможностью активации как Т-киллеров, так и регуляторных Т-клеток. В связи с этим дендритные клетки можно условно разделить на два типа: толерогенные и воспалительные. Причём, по данным Mor G. et al., во время нормально протекающей беременности необходимо присутствие дендритных клеток обоих типов [35].

Действие дендритных клеток начинается ещё в доимплантационном периоде. Семенная жидкость обладает способностью рекрутировать дендритные клетки в децидуальную оболочку. Данные клетки выступают в роли антигенпрезентирующих и представляют отцовские антигены в регионарных лимфатических узлах, запуская тем самым расширение популяции регуляторных Т-клеток. К моменту имплантации повышается толерантность иммунной системы эндометрия к наполовину чужеродному эмбриону [36]. Недостаточно качественная «работа» дендритных клеток или aberrантная активность могут приводить к снижению этой толерантности и, как следствие, к отторжению эмбриона на ранних сроках гестации. Существует связь дисфункции дендритных клеток не только с рецидивирующей потерей беременности, но и с преждевременными родами, развитием преэклампсии, кардиомиопатии и инфекционными осложнениями беременности. Перспективы будущих исследований в этом направлении могут заключаться в разработке препаратов для лечения и профилактики (посредством вакцинации) на основе дендритных клеток.

4.1.4 Стромальные фибробласты

Остановимся на некоторых описанных механизмах патогенеза невынашивания беременности эндометриального происхождения [37]. Одним из них является нарушение трансформации стромальных фибробластов в децидуальный фенотип [38], что приводит, с одной стороны, к нарушению восприимчивости эмбриональных сигналов даже от эмбрионов надлежащего качества, с другой — к извращению чувствительности и увеличению шансов на имплантацию некачественных эмбрионов, которые будут отторгнуты организмом в более поздние сроки гестации.

Необходимо отметить, что, несмотря на обилие научных исследований и разработок, рутинное проведение иммунологических и иммуногенетических исследований у пациенток с невынашиванием беременности в настоящее время не рекомендовано в связи с отсутствием разработанных и утвержденных терапевтических стратегий при том или ином виде иммунологических нарушений.

4.1.5 Хронический эндометрит и микробиом эндометрия

Хронический эндометрит — местное постоянное воспаление эндометрия — «загадочное» заболевание, которое зачастую не имеет четких диагностических критериев

и клинических проявлений. Хронический эндометрит может быть вызван изменением качественных и количественных показателей микробиома эндометрия, а также являться абактериальным, что значительно затрудняет диагностику, а также оценку вклада данной нозологии в генез привычного выкидыша и акушерских осложнений беременности.

В настоящий момент в клинических рекомендациях МЗ РФ существует спорный момент. Так, не рекомендовано рутинно направлять пациентку с привычным выкидышем на биопсию эндометрия с целью уточнения причины невынашивания беременности. В то же время факт того, что эндометрий является индикатором качества эмбриона, неоспорим [39, 40], поэтому потеря пластичности эндометрия может быть одной из причин идиопатического невынашивания беременности [41].

В соответствии с теми же отечественными клиническими рекомендациями с целью уточнения причин невынашивания беременности необходимо проведение иммуногистохимического исследования эндометрия, полученного при биопсии. Цель его состоит в определении экспрессии поверхностного антигена плазматических клеток CD-138. Данное исследование рекомендовано пациенткам с идиопатическим привычным выкидышем, повторными неудачами имплантации после переноса эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий и/или УЗ-признаками хронического эндометрита. Препятствием к внедрению гистероскопии с биопсией эндометрия или пайпель-биопсии в рутинную практику может служить отсутствие стандартизированных критериев диагностики хронического эндометрита [42]. Так, дискуссионным остаётся вопрос о методе идентификации плазматических клеток (гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилином-эозином или иммуногистохимическое исследование с окрашиванием на syndecan-1), а также о способе подсчёта эндометриальных плазматических клеток (во всем образце, в определённом количестве полей зрения, по расчётным формулам).

В настоящее время оценка микробиома эндометрия затруднительна и в рутинной практике не применяется, в связи с чем антибактериальная терапия либо носит эмпирический характер, либо основывается на результатах бактериологического исследования материала, полученного из цервикального канала. При этом существуют исследования, демонстрирующие несовпадение микробного пейзажа в цервикальном канале и полости матки [43], что стимулирует к поиску новых способов получения материала из полости матки с минимальной контаминацией влагалищной микрофлоры для оценки микробиома, в частности использование двухпросветных катетеров, изначально предназначенных для переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий [44]. Также разработаны катетеры для отбора проб эндометрия со специальной оболочкой, защищающей пробу при прохождении шейки матки и влагалища.

В соответствии с данными Moreno I. et al., наиболее «здоровой» является микробиота, представленная преимущественно лактобактериями [45], а дисбиотические нарушения микробиома влагалища чаще встречаются у женщин с рецидивирующей потерей беременности, чем у здоровых [46, 47, 48]. Активно изучается влияние

условно-патогенных микроорганизмов на развитие различных заболеваний репродуктивной системы, в том числе на невынашивание беременности и повторные неудачи имплантации. Так, в проспективном исследовании Shi Y. et al. (2022) отмечена взаимосвязь между доминированием различных видов уреоплазм и количеством предыдущих выкидышей, а также риском преждевременных родов [49]. В противоположность данному исследованию работа Reschini M et al. говорит о возможном благоприятном влиянии более высокого биоразнообразия на рецептивность эндометрия и, соответственно, вероятность наступления беременности [44].

Интересно, что роль полипов эндометрия в генезе невынашивания беременности остается дискуссионной. Отчасти это можно объяснить тем, что формирование полипов может иметь воспалительную природу: при хроническом эндометрите происходит сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1b, интерферон-g и фактор некроза опухолей-α. Последний в свою очередь увеличивает местный биосинтез эстрогенов, что в конечном итоге приводит к формированию полипов и полиповидной гиперплазии эндометрия [50, 51].

4.1.6. Рецептивность эндометрия.

Интерес представляет определение иммуногистохимических характеристик экспрессии рецепторов к половым гормонам в эндометрии у пациенток с привычным выкидышем в сравнении с пациентками без данной проблемы. Исследование Т.Г. Траль и соавт. продемонстрировало несоответствие гистологического строения эндометрия у женщин с невынашиванием беременности, десинхронизацию рецепторного профиля эндометрия, снижение иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита, детерминирующего нарушение структурно-функциональных и молекулярных механизмов, что может явиться причиной потери беременности ранних сроков [52].

5. Факторы, связанные с периферической кровью

5.1 Аутоиммунные причины невынашивания беременности — не только антифосфолипидный синдром

Для выявления аутоиммунных причин привычного выкидыша в первую очередь проводится определение маркеров АФС. Антифосфолипидный синдром — это системное аутоиммунное заболевание, относящееся к приобретенным тромбофилиям. Он характеризуется возникновением рецидивирующих сосудистых тромбозов (артериальных или венозных), акушерской патологии (чаще синдрома потери плода) и связан с образованием антифосфолипидных антител — антикардиолипидных антител и/или антител к β2-гликопротеину-1, и/или волчаночного антикоагулянта [53].

Разработаны эффективные схемы терапии акушерского АФС, однако и в этой области существует ряд нерешённых проблем. Во-первых, это серонегативный антифосфолипидный синдром, значительно затрудняющий постановку диагноза и назначение соответствующего лечения. Во-вторых, назначение рекомендованной терапии при подтверждённом АФС не даёт 100% результата в виде преодоления невынашивания беременности, что приводит к активному исследованию эффективности и безопасности применения препаратов других групп. Так, существует ступенчатая стратегия лечения

антифосфолипидного синдрома, рефрактерного к «золотому стандарту» терапии низкомолекулярными гепаринами и низкими дозами аспирина, включающая в себя применение гидроксихлорохина, преднизолона, выполнения плазмафереза, а также рассмотрение возможности использования ингибиторов фактора некроза опухолей и гидрофильных статинов [54]. Однако применение всех вышеуказанных методов не всегда приводит к благополучному исходу беременности, что диктует необходимость поиска других возможных аутоиммунных причин невынашивания беременности.

5.1.2 Иммуноглобулины к транслугтаминазе

Целиакия — хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена с развитием гиперрегенераторной потенциально обратимой атрофии слизистой тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Имеются данные о том, что частота идиопатической повторной потери беременности в два раза выше у женщин, страдающих целиакией, по сравнению со здоровыми женщинами [55].

Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии происходит в основном за счёт белка глиадина, который поступает в организм в составе глютена. В состав глиадина в большом количестве входит аминокислота глутамин.

В соответствии с рекомендациями German Society of Gynecology and Obstetrics (DGOG), the Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGG) and the Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG) для диагностики аутоиммунного компонента привычного выкидыша рекомендовано исследование иммуноглобулинов класса А к транслугтаминазе у женщин с пищевой чувствительностью (целиакией) в анамнезе с последующей биопсией проксимальных отделов тонкой кишки в случае положительного результата [56].

При наличии генетической предрасположенности к целиакии представляет интерес состав кишечного микробиома в связи с тем, что молекулы HLA-DQ, ответственные за генетическую предрасположенность и располагающиеся в главном комплексе гистосовместимости, участвуют в иммунной активации, что приводит к селекции микробиоты. В связи с этим качественные и количественные характеристики микробиома влагалища и эндометрия у HLA-DQ2/DQ8-положительных женщин (то есть с наличием генетической предрасположенности к целиакии) так же могут отличаться от здоровых.

Исследование Masucci L. et al. продемонстрировало различие в семействе лактобацилл в эндометриальных и влагалищных пробах женщин с невынашиванием беременности и наличием/отсутствием генетической предрасположенности к целиакии по сравнению с контрольной группой. Так, у женщин с привычным выкидышем *Lactobacillus acidophilus* отсутствовали как во влагалищных, так и в эндометриальных образцах. Наиболее характерным представителем микробиоты влагалища и эндометрия женщин с привычным выкидышем (независимо от генетической предрасположенности к целиакии 26,4% пациенток — с положительным HLA DQ2 / DQ8 и 22,1% — с отрицательным HLA DQ2 / DQ8) были *Lactobacillus iners* [57].

5.1.3 Антиядерные антитела.

Антиядерные антитела — группа антител против ядерных и цитоплазматических антигенов, которые являются основным маркером аутоиммунной патологии, в частности системной красной волчанки [58]. Установлены 4 возможных механизма влияния данных антител на отторжение плодного яйца:

- 1) активация внутриплацентарного каскада комплемента;
- 2) снижение качества ооцитов;
- 3) отложение иммунных комплексов в плацентарной ткани;
- 4) активация плазматических и дендритных клеток, приводящая к увеличению продукции воспалительных цитокинов.

В исследовании Chen S. et al. был проведён мета-анализ, согласно которому пациентки с привычным невынашиванием беременности, связанным как с аутоиммунными заболеваниями, так и с «необъяснимыми» причинами гестационных потерь, имеют значительно более высокий уровень положительных антиядерных антител, чем здоровые женщины [59]. Представлены исследования с контраверсионными данными, согласно которым повышенный уровень антиядерных антител не является специфичным для пациенток с привычным выкидышем [60]. Неоднозначность результатов диктует необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между этиологической причастностью уровня антиядерных антител к привычным потерям беременности. Данные о результатах иммуноterapiи при положительных антиядерных антителах в сочетании с невынашиванием беременности также противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

6. Мужской фактор невынашивания беременности и роль оксидативного стресса в его формировании

В настоящее время роль мужского фактора в развитии привычного выкидыша доказана. Факторы мужского бесплодия классифицированы на генетические, негенетические и другие, потенциально приводящие к потере беременности. Генетические маркёры включают в себя аномалии количества и структуры хромосом, микроделеции Y-хромосом, эпигенетические факторы и полиморфизмы генов. Негенетические факторы представлены в первую очередь ДНК-фрагментацией сперматозоидов, возрастом отца, отклонениями в параметрах спермограммы и образом жизни (ожирением, курением и наличием хронических заболеваний) [61]. И если генетические факторы непосредственно влияют на риски потери беременности, то роль фрагментации ДНК сперматозоидов остается спорной в связи с отсутствием стандартизированного определения «высокой» фрагментации [62]. Существуют исследования, направленные на оценку эффективности путей преодоления невынашивания беременности, связанного с повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов, в первую очередь с помощью различных вариантов ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). В одном из таких исследований, проведённых Lepine S. et al., установлено, что ИКСИ с гиалуроновой кислотой показывает большую вероятность наступления клинической беременности у пар с привычным выкидышем в программах вспомогательных репродуктивных технологий в сравнении с классической

методикой ИКСИ. Однако показатели желаемого результата (живорождения) не имеют достоверных различий в этих группах [63].

Изучение негенетических факторов показало относительно более высокое количество провоспалительных цитокинов в семенной плазме мужчин из пар, страдающих привычным выкидышем. Эти пациенты были значительно старше, чем представители контрольной группы, и имели большее количество неблагоприятных факторов образа жизни [64].

Еще одно новое направление в оценке вклада мужского фактора в привычный выкидыш — количественная протеомика — метод, позволяющий идентифицировать ключевые белки, от уровня экспрессии которых зависят качественные характеристики сперматозоидов, а также развитие эмбриона на ранних сроках беременности. Одним из них является кластерин — белок, обладающий противовоспалительным эффектом за счёт влияния на работу системы комплемента и регуляции функционирования эндотелиальной выстилки сосудов. Снижение экспрессии кластерина в образцах спермы может приводить к нарушениям компенсаторного метаболического перепрограммирования на ранних сроках беременности и служить предиктором невынашивания беременности [65].

Сперматозоиды значительно подвержены оксидативному стрессу в связи со слабостью антиоксидантных систем, недостаточно активной репарацией ДНК, а также по причине большого количества полиненасыщенных жирных кислот в плазматической мембране — основной мишени активных форм кислорода. Лейкоциты спермы, выполняя свою основную функцию по защите от инфекционных агентов, вырабатывают агрессивные химические вещества, инициируют воспалительный ответ и, как следствие, сами по себе являются источником оксидативного стресса [66].

В исследовании Al-Sheikh Y.A. et al, посвящённом определению концентрации ключевых молекул

антиоксидантов/окислителей, продемонстрировано значительное увеличение количества супероксид-анион-радикала в образцах плазмы и плацентарной ткани у пациенток с невынашиванием беременности в сравнении со здоровыми женщинами [67]. Так же опубликованы работы, демонстрирующие взаимосвязь окислительного стресса и антифосфолипидного синдрома, а также уменьшение концентрации сывороточных маркеров последнего при проведении терапии антиоксидантами [68, 69].

Заключение

Многофакторность и полиэтиологичность привычного выкидыша, точные механизмы которого полностью не изучены, — одна из самых сложных проблем в современной репродуктивной медицине. При этом стратегия поиска причин нарушений фертильности должна основываться на принципах доказательной медицины, максимально повышая комплаенс для супружеской пары, столкнувшейся с данной проблемой.

Перед клиницистами, занимающимися проблемой невынашивания, ежедневно встаёт ряд вопросов. Какие исследования должны быть признаны «обязательным минимумом» при идиопатическом невынашивании? Как относиться к потерям беременности, сочетающимся с доношенными беременностями и родами в срок? Стоит ли трактовать привычным выкидышем потерю двух и более беременностей, прервавшихся в результате различных этиологических факторов? Каков объём диагностического поиска, сроки и методы реабилитации, а также возможности восстановления фертильности у супружеской пары при сочетанном бесплодии?

Перспективы будущих исследований кроются в получении ответов на эти и многие другие вопросы, решение которых на фоне рациональной прегравидарной подготовки будет способствовать преодолению привычного невынашивания, успешному зачатию, благоприятному течению беременности и рождению здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ESHRE «Recurrent pregnancy loss». 2019.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
3. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. *RCOG Green-top Guideline*. 2011;(17):1-18.
4. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации «Привычный выкидыш»*. М.; 2022. Russian society of obstetricians and gynaecologists. *Clinical guideline «Recurrent pregnancy loss»*. Moscow; 2022. (In Russ.)
5. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-367. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
6. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Häberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>
7. Rasmak Roepke E, Matthesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(11):1365-1372. <https://doi.org/10.1111/aogs.13210>
8. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
9. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidgaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):37-43. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823c0413>
10. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
11. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Visserberg R, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid

- syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188-192.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.002>
12. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
 13. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(6):488-494.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2063831>
 14. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):322-329.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00045-6)
 15. Tise CG, Byers HM. Genetics of recurrent pregnancy loss: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(2):106-111.
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000695>
 16. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, Mastenbroek S, Goddijn M, van Wely M. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6):867-879.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.001>
 17. Maddirevula S, Awartani K, Coskun S, AlNaim LF, Ibrahim N, et al. A genomics approach to females with infertility and recurrent pregnancy loss. *Hum Genet*. 2020;139(5):605-613.
<https://doi.org/10.1007/s00439-020-02143-5>
 18. Li S, Zheng PS, Ma HM, Feng Q, Zhang YR, et al. Systematic review of subsequent pregnancy outcomes in couples with parental abnormal chromosomal karyotypes and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2022;118(5):906-914.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.008>
 19. Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:185-210.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743>
 20. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Redirecting reproductive immunology research toward pregnancy as a period of temporary immune tolerance. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(4):425-430.
<https://doi.org/10.1007/s10815-017-0874-x>
 21. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5332.
<https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
 22. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
 23. Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(3):159-169.
<https://doi.org/10.4103/0974-1208.142475>
 24. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):509-523.
<https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000215>
 25. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):258-265.
<https://doi.org/10.1111/jog.13837>
 26. Makieva S, Giacomini E, Ottolina J, Sanchez AM, Papaleo E, Viganò P. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway: Mind the Gap(s). *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2477.
<https://doi.org/10.3390/ijms19092477>
 27. Chen P, Zhou L, Chen J, Lu Y, Cao C, et al. The Immune Atlas of Human Deciduas With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Front Immunol*. 2021;12:689019.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689019>
 28. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005;26(1):44-62.
<https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>
 29. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1743-1752.
<https://doi.org/10.1093/humrep/det117>
 30. Kuon RJ, Weber M, Heger J, Santillán I, Vomstein K, et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(4).
<https://doi.org/10.1111/aji.12721>
 31. El-Azzamy H, Dambaeva SV, Katukurundage D, Salazar Garcia MD, Skariah A, et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e13024.
<https://doi.org/10.1111/aji.13024>
 32. Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, et al. The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):73.
<https://doi.org/10.1186/s12958-017-0290-1>
 33. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(3):262-269.
<https://doi.org/10.1111/aji.12259>
 34. Wang W, Zhao Y, Zhou X, Sung N, Chen L, et al. Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes. *J Reprod Immunol*. 2022;150:103492.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103492>
 35. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469-482.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
 36. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5332.
<https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
 37. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851-905.
<https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
 38. Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, Webster Z, Sućurović S, et al. Disordered IL-33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2012;7(12):e52252.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052252>
 39. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod*. 2014;91(4):98.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.122846>
 40. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One*. 2010;5(4):e10258.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010258>
 41. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346-356.
<https://doi.org/10.1002/stem.2222>
 42. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined

- by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-839. Erratum in: *Fertil Steril*. 2019;111(2):411. PMID: 29778382. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>
43. Лызикова Ю.А., Осипкина О.В., Зятков А.А., Рубаник Н.Н. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S РРНК. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(4):24-30. Lyzikova Yu.A., Osipkina O.V., Zyatkov A.A., Rubanik N.N. The Results of Identification of Microorganisms from the Uterine Cavity by Means of the Method of 16s Rrna Gene Fragment Sequencing. *Health and Ecology Issues*. 2018;(4):24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-5>
 44. Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, Borroni R, Ferrari S, et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep*. 2022;12(1):8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>
 45. 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>
 46. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Стольников И.И., Досова С.Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности. *Тверской медицинский журнал*. 2021;(2):33-43. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Stolnikova I.I., Dosova S.Y. The features of vagina microbiota in women with habitual miscarriage. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2021;(2):33-43. (In Russ.)
 47. Peuranpää P, Holster T, Saqib S, Kalliala I, Tiitinen A, et al. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(5):1021-1031. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.008>
 48. Ефремова Н.В., Румянцева З.С., Резниченко Н.А. Анализ микробиологических предикторов невынашивания беременности. *Вопросы устойчивого развития общества*. 2022;(3):838-842. Efremova N.V., Rumyantseva Z.S., Reznichenko N.A. Analysis of microbiological predictors of miscarriage. *Voprosy ustoychivogo razvitiya obshchestva*. 2022;(3):838-842. (In Russ.) eLIBRARY ID: 48251228 EDN: FJENXC
 49. Shi Y, Yamada H, Sasagawa Y, Tanimura K, Deguchi M. Uterine endometrium microbiota and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;152:103653. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103653>
 50. Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):285-293. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1389>
 51. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1386-1389. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh779>
 52. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(5):18-25. Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Structural, functional, and molecular mechanisms of endometrial transformation in habitual pregnancy failure. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25>
 53. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. *Федеральные клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома*. М.: 2013. Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Federal clinical guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome*. Moscow; 2013.
 54. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>
 55. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernel O, Hammarström ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease – impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One*. 2013;8(1):e53414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053414>
 56. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-381. <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>
 57. Masucci L, D'Ippolito S, De Maio F, Quaranta G, Mazzarella R, et al. Celiac Disease Predisposition and Genital Tract Microbiota in Women Affected by Recurrent Pregnancy Loss. *Nutrients*. 2023;15(1):221. <https://doi.org/10.3390/nu15010221>
 58. Mierendorf SM, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. *Hospital Med Clin*. 2012;1(3):e370-e377. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2011.11.001>
 59. Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534-543. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.016>
 60. Cavalcante MB, Cavalcante CTMB, Sarno M, da Silva ACB, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(3):e13215. <https://doi.org/10.1111/aji.13215>
 61. Yu W, Bao S. Association of male factors with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103758. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103758>
 62. Klimczak AM, Patel DP, Hotaling JM, Scott RT Jr. Role of the sperm, oocyte, and embryo in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;115(3):533-537. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.005>
 63. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
 64. du Fossé NA, Lashley EELO, van Beelen E, Meuleman T, le Cessie S, et al. Identification of distinct seminal plasma cytokine profiles associated with male age and lifestyle characteristics in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2021;147:103349. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103349>
 65. Mohanty G, Jena SR, Nayak J, Kar S, Samanta L. Quantitative proteomics decodes clusterin as a critical regulator of paternal factors responsible for impaired compensatory metabolic reprogramming in recurrent pregnancy loss. *Andrologia*. 2020;52(2):e13498. <https://doi.org/10.1111/and.13498>

66. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский Совет*. 2021;(3):19-27.
Gamidov S.I., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):19-27. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
67. Al-Sheikh YA, Ghneim HK, Alharbi AF, Alshebly MM, Aljaser FS, Aboul-Soud MAM. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4450-4460.
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.8082>
68. Zussman R, Xu LY, Damani T, Groom KM, Chen Q, et al. Antiphospholipid antibodies can specifically target placental mitochondria and induce ROS production. *J Autoimmun*. 2020;111:102437.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102437>
69. Nocella C, Bartimoccia S, Cammisotto V, D'Amico A, Pastori D, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome: Implications for the Atherothrombotic Process. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1790.
<https://doi.org/10.3390/antiox10111790>

Информация об авторах

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>, lebedenko08@mail.ru

Михельсон Артур Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>, artur.mikhelson@gmail.com

Михельсон Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>, michelson_aa@mail.ru

Змиенко Вера Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>, vesazonova@yandex.ru

Сагамонов Артур Сергеевич, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-3668-3417>, a.sagamonov@gmail.ru

Кормануков Хачерес Юрьевич, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>, po4tayashik715@yandex.ru

Вклад авторов

Е.Ю. Лебеденко — формирование идеи, разработка концепции исследования, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта текста статьи для публикации;

Ар.А. Михельсон — разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания;

А.А. Михельсон — разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания;

В.А. Змиенко — получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление библиографии;

Information about the authors

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr. Sc. (Med.), associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>, lebedenko08@mail.ru

Artur A. Mikhelson, C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>, artur.mikhelson@gmail.com

Aleksandr A. Mikhelson, C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>, michelson_aa@mail.ru

Vera A. Zmienko, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>, vesazonova@yandex.ru

Artur S. Sagamonov, resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-3668-3417>, a.sagamonov@gmail.ru

Hacheres Yu. Kormanukov, 5th year student of the Faculty of Treatment and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>, po4tayashik715@yandex.ru

Authors' contribution

E.Yu. Lebedenko — forming an idea, developing a research concept, performing research, preparing and editing the text, significant revision of important scientific and intellectual content, approval of the final version of the article;

A.A. Mikhelson, — developing a research concept, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, significant revision of important scientific and intellectual content;

A.A. Mikhelson — developing a research concept, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, significant revision of important scientific and intellectual content;

V.A. Zmienko — data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, preparation of a list of references;

A.S. Sagamonov — data acquisition and analysis, preparation of a list of references;

А.С. Сагамонов — получение и анализ данных, оформление библиографии;

Х.Ю. Кормануков — получение и анализ данных, оформление библиографии.

H.Yu. Kormanukov — data acquisition and analysis, preparation of a list of references.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.06.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.08.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 19.09.2023

УДК 618.11-006.363.03-021.3-06:618.14-006.363.03
Клинический случай
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-94-97>

Первичная лейомиома яичника у пациентки с лейомиомой матки

В.Б. Цхай^{1,2}, Э.К. Гребенникова^{1,2}, И.С. Брехова¹, Н.М. Яметова¹, Э.Ш. Джунагова²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Гребенникова Эльвира Константиновна, ilay_m@mail.ru

Аннотация. Односторонняя опухоль небольшого размера. Большинство лейомиом яичников имеют доброкачественную природу, но могут варьироваться от доброкачественных до пограничных со злокачественным перерождением. У многих пациенток лейомиома яичников (ЛМЯ) протекает бессимптомно и обнаруживаются случайно во время оперативного вмешательства. В редких случаях ЛМЯ могут сопровождаться выраженной симптоматикой по мере увеличения их размеров, что диктует необходимость дифференцировать эти образования от злокачественных опухолей яичников, что чаще наблюдается в перименопаузальном и менопаузальном периодах. Обсуждается, что источником ЛМЯ являются гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, поэтому можно ожидать большего числа недиагностированных небольших бессимптомных ЛМЯ. В данной статье представлен клинический случай ЛМЯ у женщины 39 лет, оперированной по поводу миомы матки. В описанном случае мы представили сосуществование миомы матки и лейомиомы яичника, что в последующем получило диагностическое подтверждение.

Ключевые слова: лейомиома матки, лейомиома яичника, опухоль яичника, лапароскопия, оперативное лечение.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Яметова Н.М., Джунагова Э.Ш. Первичная лейомиома яичника у пациентки с лейомиомой матки. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):94-97. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-94-97.

Primary ovarian leiomyoma in a patient with uterine leiomyoma

V.B. Tskhay^{1,2}, E.K. Grebennikova^{1,2}, I.S. Brekhova¹, N.M. Yametova¹, E.Sh. Dzhunagova²

¹Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Clinical Center for Motherhood and Childhood, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Elvira K. Grebennikova, ilay_m@mail.ru

Abstract. A small, unilateral tumor. Most ovarian leiomyomas (OLM) are benign, but can range from benign to borderline with malignant degeneration. In many patients, OLM are asymptomatic and are detected accidentally during surgery. In rare cases, OLM can be accompanied by severe symptoms as their size increases. This situation requires differentiation these formations from malignant ovarian tumors, which is more often observed during the perimenopausal and menopausal periods. Being discussed that the source of OLM is smooth muscle blood vessel cells, so more undiagnosed small asymptomatic OLMs can be expected. This article presents a clinical case of OLM in a 39-year-old woman operated for uterine myoma. In the case we presented the coexistence of uterine fibroids and ovarian leiomyoma, which subsequently received diagnostic confirmation.

Keywords: uterine leiomyoma, ovarian leiomyoma, symptomatic uterine fibroids, ovarian tumor, laparoscopy, surgical treatment.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Tskhay V.B., Grebennikova E.K., Brekhova I.S., Yametova N.M., Dzhunagova E.Sh. Primary ovarian leiomyoma in a patient with uterine leiomyoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):94-97. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-94-97.

Введение

Лейомиома матки (ЛММ) является наиболее распространённой доброкачественной мезенхимальной опухолью матки, которая может развиваться в любом месте, где обнаружены гладкомышечные клетки [1]. Широкая связка является наиболее распространённой, а

яичник — одним из самых редких внematочных локализаций для ЛМЯ [2]. Первичная ЛМЯ — очень редкая доброкачественная мезенхимальная опухоль, возникающая из гладкой мускулатуры стенок кровеносных сосудов яичников [3]. На долю ЛМЯ приходится 0,5–1% среди всех доброкачественных опухолей яичника. Макро- и

микроскопически ЛМЯ практически неотличима от простой ЛММ [2, 4]. В большинстве случаев ЛМЯ наблюдается одновременно с лейомиомой матки (78% случаев) [5].

Обычно ЛМЯ — это односторонняя опухоль небольшого размера, которая обнаруживается у пациенток с ЛММ [6, 7]. В то же время описаны случаи двухстороннего поражения яичников этой опухолью. В 2004 г. S. Lim et al. описали случай огромной двусторонней ЛМЯ, которая не была связана с опухолью матки у 17-летней женщины. В 2019 г. T. Asada et al. сообщили о втором случае двусторонней ЛМЯ больших размеров у 21-летней женщины [4].

У многих пациенток ЛМЯ протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно во время оперативного вмешательства. Однако они могут сопровождаться выраженной симптоматикой по мере увеличения их размеров, что диктует необходимость дифференцировать эти образования от злокачественных опухолей яичников [5].

ЛМЯ встречаются у женщин в возрасте от 20 до 65 лет [1, 5]. В доступной литературе были представлены отчёты о клинических случаях ЛМЯ как у возрастных женщин в период постменопаузы [5, 6], так и у пациенток, находящихся в молодом и даже подростковом возрасте. При этом обзор литературы показывает, что в отличие от пожилых пациенток у пациенток подросткового возраста и молодых женщин одновременно с ЛМЯ обычно не отмечается сопутствующая ЛММ.

Среди редких вариантов ЛМЯ, описанных в литературе, следует отметить случай, описанный японскими авторами, в котором сообщалось о ЛМЯ больших размеров с массивными участками некрозов у 51-летней женщины [8]. При этом, по данным результатов компьютерной томографии, доминирующим признаком опухоли был её кистозный компонент с наличием солидного компонента вдоль дорсального края опухоли. Также к крайне редко встречающимся вариантам можно отнести случаи миксоидной лейомиомы яичника. До недавнего времени в англоязычной литературе было описано только два случая миксоидной ЛМЯ [7, 8].

В отечественных источниках мы не нашли статей о случаях ЛМЯ, в связи с чем предполагаем, что данная публикация представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов.

Описание клинического случая

Пациентка, 39 лет, миома матки диагностирована в течение одного последнего года. По данным ультразвукового обследования, на момент поступления в стационар было установлено следующее: матка размерами 68×53×61 мм; миометрий изменён за счёт узлового образования диаметром 84 мм, исходящего из задней стенки в области перешейка, строение узла неоднородное за счёт появления гипоэхогенной зоны с неровными контурами размерами 34×19 мм (7–8-й тип по FIGO) и субсерозного миоматозного узла диаметром 55 мм, локализованного в дне матки (7 тип по FIGO).

По данным пайпель-биопсии эндометрия, проведённой накануне госпитализации, патологии выявлено не было. Онкомаркеры и другие лабораторные показатели находились в пределах нормы.

Показанием для оперативного лечения явилось наличие миомы матки с большими размерами одного из узлов и наличие у пациентки дальнейших репродуктивных планов. В ходе проведения лапаротомической операции было установлено, что тело матки незначительно увеличено в размерах, по задней стенке матки большой субсерозный миоматозный узел размерами 90×80 мм (7-го типа по FIGO), узел на широком основании (рис. 1). Левые придатки и правая маточная труба не изменены. Правый яичник увеличен в размерах до 60×50×65 мм за счёт плотного образования белесоватого цвета размерами 50×40 мм, по своей структуре напоминающее фиброму (рис. 2). Произведён линейный разрез над образованием яичника, через который данное образование удалено путём морцеллирования, проведён биполярный гемостаз.

Гистологическое исследование миоматозного узла матки выявило наличие типичной лейомиомы, состоящей из пучков разнонаправленных гладкомышечных волокон, лейомиоциты без признаков клеточной атипии, с умеренными дистрофическими изменениями, участками гиалиноза.

Гистологическое исследование образования яичника выявило опухоль, состоящую из пучков разнонаправленных гладкомышечных волокон, лейомиоциты без признаков клеточной атипии, нормохромные, с умеренными



Рисунок 1. Интраоперационно: миоматозный узел
Figure 1. Intraoperatively: myomatous node



Рисунок 2. Интраоперационно: лейомиома матки,
лейомиома в яичнике
*Figure 2. Intraoperative: uterine leiomyoma,
ovarian leiomyoma*

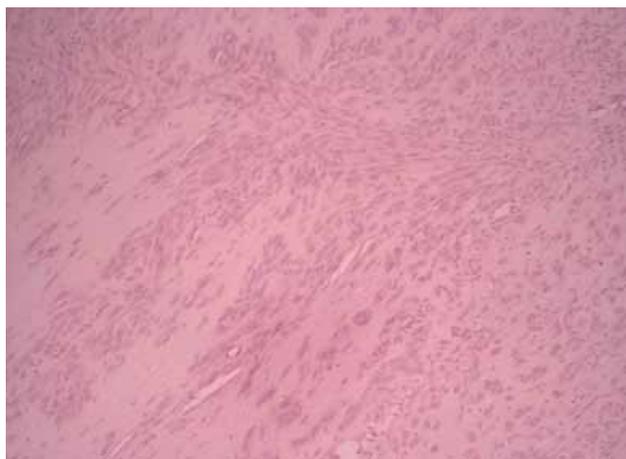


Рисунок 3. Гистологическое строение лейомиомы в яичнике (окраска по Ван-Гизону)
Figure 3. Histological structure of leiomyoma in the ovary (Van Gieson staining)

дистрофическими изменениями, с участками мелкоочагового гиалиноза при окраске по Ван-Гизон с разрастанием фиброзной ткани. Данная гистологическая картина характерна для лейомиомы яичника (рис. 3).

Гистологическое заключение было следующим: морфологическая картина типичной лейомиомы матки и лейомиомы яичника. Окончательный диагноз: «Лейомиома матки и лейомиома в яичнике». Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений. Была выписана из стационара на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Систематический обзор литературы выявил менее 100 сообщений о первичных лейомиомах яичников, при этом в некоторых случаях обнаруживались остаточные ткани яичников. До 85% случаев ЛМЯ выявляются

у женщин в пременопаузе [1, 5, 6]. Клинические проявления ЛМЯ в основном проявляются такими симптомами, как односторонняя боль внизу живота или нарушениями менструального цикла. На сонограммах обычно видны большие опухоли размером 5–15 см с нормальным содержанием онкомаркера СА-125. Обсуждается, что источником ЛМЯ являются гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, поэтому можно ожидать большего числа недиагностированных небольших бессимптомных ЛМЯ.

Лейомиомы яичников часто обнаруживаются случайно либо во время операций по поводу миомы матки, либо по поводу опухоли яичника. Так как клинические симптомы, как правило, развиваются при больших размерах образования, эти симптомы не являются специфичными. В описанном нами случае мы представили сосуществование миомы матки и лейомиомы яичника, что в последующем получило диагностическое подтверждение.

Хирургическое вмешательство имеет большое значение для лечения лейомиомы яичника, и важно учитывать возраст пациентки при выборе объема оперативного вмешательства. Например, у женщин в постменопаузе или среднего возраста, которые не фертильны или не желают сохранять свою фертильность, двусторонняя сальпингоофорэктомия является лучшим вариантом. В нашем случае пациентка находилась в относительно молодом возрасте и выражала желание в последующем деторождении, поэтому мы ограничились максимально щадящим органосберегающим объемом операции как на матке, так и на пораженном яичнике.

Вывод

Большинство лейомиом яичников имеют доброкачественную природу, но могут варьироваться от доброкачественных до пограничных со злокачественным переждением [6, 8]. В литературе описаны редкие случаи злокачественного новообразования яичников, в частности случаи злокачественной первичной лейомиосаркомы яичников, поэтому необходимо проведение тщательных предоперационных диагностических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bharti S, Khera S, Sharma C, Balakrishnan A. Unilateral primary ovarian leiomyoma masqueraded as ovarian fibroma: A histopathological diagnosis. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(9):3494-3497. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2546_20
2. Thombare P, Chheda P, Parikh R, Shetty R, Verma M, Patkar D. Primary ovarian leiomyoma: Imaging in a rare entity. *Radiol Case Rep*. 2020;15(7):1066-1070. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.04.058>
3. Kitamura Y, Ito F, Kokabu T, Mori T, Kusuki I, Kitawaki J. Primary Ovarian Leiomyoma Associated with Multiple Uterine Leiomyomas. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2021;10(1):50-52. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_97_19
4. Asada T, Yamada T, Kumano R. Primary ovarian leiomyoma with predominant cystic change. *Radiol Case Rep*. 2019;14(11):1315-1319. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.08.012>
5. Liang G, Wu Z, Zhu L, Ruan F. Case Report: Primary Ovarian Leiomyoma: A Clinical Analysis of Case Series and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:822339. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822339>
6. Alshwairikh K, Al Otaibi W, Alshammari S, Alshammari T, Hakami R, et al. Cystic Ovarian Leiomyoma in a Patient with Progressive Abdominal Pain. *Am J Case Rep*. 2021;22:e930299. <https://doi.org/10.12659/AJCR.930299>
7. Pervan M, Gembicki M, Princk H, Rody A, Hanker L, et al. Primary ovarian leiomyoma: a rare ovarian tumour. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(4):1379-1380. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06842-4>
8. Wang QM, Zhao Y, Ma Y, Yao LT, Han X. One case report of giant atypical leiomyoma of the ovary. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12526. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012526>

Информация об авторах

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>; tchai@yandex.ru.

Гребенникова Эльвира Константиновна, к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4462-4109>; ilay_m@mail.ru.

Брехова Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7886-9257>; ibrehova@mail.ru.

Яметова Наталья Михайловна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6097-1496>; tejrus@mail.ru.

Джунагова Элиза Шамхановна, врач акушер-гинеколог, отделения гинекологии Красноярского клинического центра охраны Материнства и детства, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-9232-7398>; eliza_kgma@mail.ru.

Вклад авторов

Цхай В.Б. — концепция, дизайн исследования;
Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Яметова Н.М., Джунагова Э.Ш. — написание текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Vitaly B. Tskhay, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>; tchai@yandex.ru.

Elvira K. Grebennikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4462-4109>; ilay_m@mail.ru.

Irina S. Brekhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7886-9257>; ibrehova@mail.ru.

Natalya M. Yametova, assistant at the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6097-1496>; tejrus@mail.ru.

Eliza Sh. Dzhunagova, obstetrician-gynecologist, gynecology department of the Krasnoyarsk Clinical Center for Motherhood and Childhood, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-9232-7398>; eliza_kgma@mail.ru.

Authors' contributions

Tskhay V.B. — concept, research design;
Grebennikova E.K., Brekhova I.S., Yametova N.M., Dzhunagova E.Sh. — writing text.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 20.10.2023
Доработана после рецензирования / *Revised*: 27.12.2023
Принята к публикации / *Accepted*: 30.01.2024

УДК: 612.663.52

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-98-107>

Преодоление бедного овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста

К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, К.А. Арзуманян, М.Н. Мусави

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Кристина Владимировна Урюпина, dddd.jjjj@bk.ru

Аннотация. Цель: повышение результативности экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста путём оптимизации предгравидарной подготовки к программе ЭКО. **Материалы и методы:** в исследование включены 67 пациенток в позднем репродуктивном возрасте с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, разделённые на втором этапе исследования в зависимости от объёма предгравидарной подготовки на две группы: I группа (33 пациентки), II группа (34 пациентки). Контрольную группу (50 пациенток) составили здоровые женщины репродуктивного возраста. Проводились иммуногистохимическое исследование эндометрия и микробиологическое обследование полости матки, определялся гормональный статус периферической крови, исследовались концентрации мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости, антиоксидантный статус фолликулярной жидкости, экспрессия лейкоингибирующего фактора (LIF) в цервикальном секрете. **Результаты:** у пациенток на фоне возрастной дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и нарушения фертильной функции выявлено системное и локальное (в фолликулах) снижение уровня мелатонина. Изученные эффекты мелатонина позволили предположить, что его применение у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным фолликулярным резервом и «бедным» ответом на стимуляцию яичников может повысить результативность ЭКО. **Выводы:** включение в предгравидарную подготовку комплекса водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, стимулирующих выработку эндогенного мелатонина, позволило повысить результативность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток в среднем в 3,1 раза по критерию «клиническая беременность» и в 4,1 раза по критерию «живорождение».

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, исходы ЭКО, живорождение.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Арзуманян К.А., Мусави М.Н. Преодоление бедного овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):98-107. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-98-107.

Overcoming poor ovarian response in assisted reproductive technology programs in patients of late reproductive age

K.A. Uryupina, I.I. Kucenko, E.I. Kravczova, K.A. Arzumanyan, M.N. Musavi

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Kristina V. Uryupina, dddd.jjjj@bk.ru

Abstract. Objective: to increase the effectiveness of in vitro fertilization in patients of late reproductive age by optimizing pre-pregnancy preparation for the IVF program. **Materials and methods:** The study included 67 patients of late reproductive age with a history of unsuccessful IVF attempts, divided into two groups at the second stage of the study, depending on the volume of pre-pregnancy preparation: group 1 (33 patients), group 2 (34 patients). The control group (50 patients) were healthy women of reproductive age. Immunohistochemical examination of the endometrium and microbiological examination of the uterine cavity, hormonal status of peripheral blood, study of the concentration of melatonin in peripheral blood and follicular fluid, antioxidant status of follicular fluid, expression of leukemia inhibitory factor (LIF) in the cervical secretion were performed. **Results:** in patients with age-related dysregulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and impaired fertile function, a systemic and local (in follicles) decrease in melatonin levels was revealed. The studied effects of melatonin suggested that its use in patients of late reproductive age with reduced follicular reserve and a "poor" response to ovarian stimulation may increase the effectiveness of in vitro fertilization (IVF). **Conclusions:** The inclusion in the pre-gravidar preparation of a complex of water-soluble polypeptide fractions of the epiphysis, stimulating the production of endogenous melatonin, made it possible to increase the effectiveness of IVF in patients by an average of 3.1 times according to the criterion of "clinical pregnancy" and 4.1 times according to the criterion of "live birth".

Keywords: infertility, late reproductive age, IVF outcomes, live birth.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Uryupina K.A., Kucenko I.I., Kravczova E.I., Arzumanyan K.A., Musavi M.N. Overcoming poor ovarian response in assisted reproductive technology programs in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):98-107. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-98-107.

Введение

Необходимость осуществления репродуктивных планов женщинами в позднем репродуктивном возрасте является одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. К доминирующим факторам снижения репродуктивного потенциала у женщин позднего репродуктивного возраста, помимо осложнённого акушерского и гинекологического анамнеза, а также и нарастания частоты соматической патологии, относится падение естественной фертильности. С учётом отложенной реализации фертильной функции, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) дают возможность обеспечить деторождение возрастным пациенткам старше 35 лет. Согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека (2020), на долю пациенток позднего репродуктивного возраста приходится около 54,4% стандартных программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Возраст, безусловно, является ключевым патогенетическим фактором неудач ЭКО у данной когорты пациенток, так как на фоне прогрессирующей редукции фолликулярного резерва у них наблюдается «бедный» овариальный ответ, определяемый более чем в 50% случаев [1]. При этом сниженный фолликулярный резерв и бедный овариальный ответ у пациенток в позднем репродуктивном возрасте сопровождаются уменьшением частоты оплодотворения ооцитов вследствие их худшего качества, сниженным качеством получаемых эмбрионов, высокой частотой анеуплоидии и уменьшенной вероятностью имплантации эмбрионов [2]. Кроме низкого овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста отмечается снижение имплантационного потенциала эндометрия. Дестабилизация гормонального фона и цитокинового ответа, в том числе изменение экспрессии фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), десинхронизация фаз маточного цикла свидетельствуют о нарушенной рецептивности эндометрия, что снижает вероятность имплантации даже при хорошем качестве эмбрионов [3, 4]. Несмотря на то, что в настоящее время разработано множество методов, улучшающих исходы программ ЭКО и живорождения, у пациенток позднего репродуктивного возраста, продолжается активный поиск средств повышения качества ооцитов и эндометрия.

Исследования последних десятилетий показали, что мелатонин играет важную роль в синхронизации различных репродуктивных процессов. Регуляторные, антиоксидантные, иммуномодуляторные свойства мелатонина рассматривают как значимые патогенетические факторы, влияющие на практически все уровни оси регуляции репродуктивной системы [5, 6]. Яйцеклетки, гранулезные клетки и лютеиновые клетки синтезируют мелатонин, который концентрируется в фолликулярной жидкости и, являясь мощным прямым поглотителем свободных радикалов, защищает все компоненты яичника от окислительного стресса, усугубляющегося с возрастом женщины [7].

Таким образом, изученные эффекты мелатонина позволяют предположить, что коррекция его уровня при лечении бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным фолликулярным резервом и «бедным» ответом на стимуляцию яичников может обеспечить увеличение фолликулярного резерва и качества яйцеклеток, а также повысить результативность процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Цель исследования — повышение результативности экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста путём оптимизации предгравидарной подготовки к программе ЭКО.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 67 пациенток (основная группа) в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, обратившихся для проведения вспомогательных репродуктивных технологий в клинику репродукции «Эмбрио» (г. Краснодар и г. Сочи). Критерии включения: поздний репродуктивный возраст, сохраняющийся менструальный цикл, сниженный фолликулярный резерв, наличие «бедного» овариального ответа в предыдущих циклах ЭКО. Критерии невключения: наличие существенных соматических и гинекологических пролиферативных и воспалительных заболеваний, трубно-перинеального бесплодия, эндометриоза, миомы матки, иммуногистохимических критериев хронического эндометрита без аутоиммунного компонента, аутоиммунный хронический эндометрит в стадии обострения, наличие патогенной и условно патогенной микрофлоры в полости матки. Контрольную группу (50 пациенток) составили здоровые женщины репродуктивного возраста, наблюдавшиеся в клиниках по программе суррогатного материнства и донорства ооцитов.

Перед проведением повторных программ ЭКО в объём обследования включили иммуногистохимическое исследование эндометрия и микробиологическое обследование полости матки. Проводилось определение уровня экспрессии LIF в цервикальном секрете (методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем фирмы BenderMedSystems (США), исследование концентрации мелатонина в периферической крови (перед и после проведения предгравидарной подготовки в секреторной фазе менструального цикла) и исследование концентрации мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости в ходе цикла ЭКО проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Антиоксидантный статус фолликулярной жидкости оценивали путём расчёта коэффициента отношений между супероксиддисмутазой (SOD) и малоновым диальдегитом (MDA) (SOD/MDA/10 у.е.). Активность SOD (ед/мл) измеряли путем ингибирования автоокисления пиригаллола при 420 нм с помощью УФ/видимого спектрофотометра.

Уровень малонового диальдегида (MDA) (нмоль/мл) измеряли с использованием метода тиобарбитуровой кислоты, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

На основании исследований, с учётом выявленной нами недостаточности мелатонина как в периферической крови, так и в фолликулярной жидкости, в систему предгравидарной подготовки введён препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота, обладающий стимулирующим действием на синтез эндогенного мелатонина. Для оценки эффективности предлагаемой терапии пациентки основной группы методом простой рандомизации были разделены на две клинические группы. Женщинам первой группы (**I группа, 34 женщины**) дополнительно к стандартному эстроген-гестагеновому праймингу (эстрадиол-гель трансдермально 2 мг с 1-го по 25-й день менструального цикла и микронизированный прогестерон с 14-го по 25-й день менструального цикла по 400 мг ежедневно интравагинально в течение 3 циклов до цикла стимуляции) назначали внутримышечное введение низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней с 5 по 15 день менструального цикла, предшествующего стимуляционному. Пациенткам **II группы (33 женщины)** назначали стандартный эстроген-гестагеновый прайминг. В цикле ЭКО с целью поддержки лютеиновой фазы использовали эстроген-гестагеновый прайминг. Стимуляцию суперовуляции, учитывая сниженный фолликулярный резерв пациенток, проводили с первоначальным введением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (р-чФСГ) 225 МЕ и менопаузального гонадотропина в дозе 75 МЕ. С 7-го по 12-й день стимуляции с целью подавления секреции эндогенных гонадотропинов к терапии присоединялся антагонист рецепторов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). В качестве триггера овуляции использовался рекомбинантный хорионический гонадотропин в дозе 250 мкг однократно. Посттрансфертный период поддерживали микронизированным прогестероном (600 мг в сутки).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (2010), STATISTICA 10 (USA). Оценка нормальности распределения оценивалась по методу Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Оценка среднего проводилась путём подсчёта медианы, стандартного отклонения и ошибки среднего, нижнего и верхнего квартиля. Использовали параметрические методы сравнения (Т-тест Стьюдента) и непараметрические — Краскела-Уолисса и Майна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена и Пирсона. После проведённой математической обработки применяли уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $39,5 \pm 2,1$ лет. Средняя длительность бесплодия — $4,6 \pm 1,1$ лет. В анамнезе (42 (62,6%) пациентки женщины имели одну, а 25 (37,4%) — 2 неудачные попытки ЭКО), в ходе которых проводилось стандартное обследование и подготовка к ЭКО.

Результаты исходного ультразвукового исследования выявили у пациенток основной группы снижение

количества антральных фолликулов (КАФ — $3,4 \pm 1,9$) и несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла ($4,5 \pm 1,3$ мм в средней секреторной фазе).

По результатам предыдущей неудачной попытки ЭКО у пациенток основной группы зафиксирован бедный овариальный ответ: количество полученных фолликулов составило $4,3 \pm 1,6$, аспирированных ооцитов — $3,2 \pm 1,4$, среднее число ооцитов в метафазе — $3,1 \pm 1,6$. В итоге среднее число нормально оплодотворившихся ооцитов составило $2,6 \pm 0,9$, частота оплодотворения — $27,3 \pm 5,4$ и среднее число бластоцист на пациентку — $0,7 \pm 0,01$. Перенос эмбрионов состоялся у 35 (52,2%) пациенток, биохимическая беременность наступила у 11 (16,4%), клиническая беременность (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) не состоялась у 100% пациенток.

При анализе гормонального фона у пациенток основной группы по сравнению с результатами группы контроля был выявлен более высокий уровень гонадотропных гормонов (ФСГ — $11,9 \pm 5,2$ МЕ/л, ЛГ — $11,5 \pm 2,6$ МЕ/л, контроль — $5,5 \pm 1,6$ МЕ/л, $p < 0,001$ для обоих показателей). Уровни периферических стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон) находились в пределах референсных промежутков для женщин указанного возраста, однако по сравнению с группой контроля были статистически значимо снижены (основная группа: эстрадиол — $154,6 \pm 42,8$ пг/мл, прогестерон — $28,7 \pm 6,4$ нг/мл, группа контроля: эстрадиол — $250,6 \pm 126,9$ пг/мл, прогестерон — $34,9 \pm 8,4$ нг/мл, $p < 0,001$ для обоих показателей). Видовой состав микробиоты эндометрия, полученный путём проведения культурального и ПЦР исследования, не показал наличия патогенной и условно-патогенной микрофлоры в эндометрии, преимущественно выявляемой микрофлорой была *Lactobacillus spp.* (53 (79,1%) пациентки), степень обсеменённости биоптата составила $4,01/104 \pm 1,02/105$ КОЕ/мл.

Иммуногистохимических критериев хронического эндометрита без выявления аутоиммунного компонента и аутоиммунного хронического эндометрита в стадии обострения у пациенток основной группы выявлено не было, однако у 32 (47,7%) обнаружены критерии, подтверждающие наличие слабо выраженного аутоиммунного хронического эндометрита. При этом у 56 (83,6%) пациенток наблюдалось снижение экспрессии в строме и железах эндометрия рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR). У всех пациенток основной группы выявлено снижение среднего уровня экспрессии LIF (маркер рецептивности эндометрия) в эндометрии ($4,6 \pm 0,3$ балла и $6,0 \pm 0,2$ балла, $p < 0,001$) и в цервикальном секрете ($23,6 \pm 3,3$ пг/мл против $35,8 \pm 7,2$ пг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом отмечалась сильная положительная корреляция между данными показателями ($r(\text{LIF эндометрия/LIF цервикального секрета}) = 0,91$).

По данным исследования, выявлено статистически значимое снижение уровня мелатонина как в периферической крови ($10,9 \pm 2,4$ пг/мл против $28,9 \pm 2,4$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,001$), так и в фолликулярной жидкости ($22,9 \pm 2,1$ пг/мл против $35,6 \pm 1,5$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$).

В нашем исследовании концентрация супероксиддисмутазы (SOD) (основного фермента, входящего в систему антиоксидантной защиты организма) в фолликулярной жидкости в группе пациенток позднего репродуктивного возраста, имеющих овариальную

недостаточность, статистически значимо снижена по сравнению с группой контроля (32,4 [30,6; 34,1] ед/мл против 56,6 [56,5;58,7] ед/мл в контроле, $p < 0,001$). Концентрация малонового диальдегида (MDA), являющегося маркером оксидативного стресса, напротив, была повышена и составила статистически значимую разницу с результатом контрольной группы (0,89 [0,85;0,93] нмоль/мл), $p < 0,001$. Наиболее точно уровень антиоксидантной защиты в фолликулярной жидкости отражает расчётный коэффициент соотношений SOD/MDA составивший в группе здоровых женщин 9,3 [9,3;9,8] у.е. В группе возрастных пациенток с неудачной попыткой ЭКО в анамнезе данный показатель был статистически значимо ниже за счёт как угнетения антиоксидантных свойств фолликулярной жидкости, так и увеличения прооксидантов (3,6 [3,1;4,1] у.е, $p < 0,001$). Показатель уровня оксидативного стресса в фолликуле (SOD/MDA) имел сильную

обратную корреляционную связь с концентрацией мелатонина в фолликулярной жидкости ($r = 0,92$).

В результате комплексной предгравидарной подготовки с применением препарата эпифиза уровень мелатонина в периферической крови у пациенток I группы составил статистически значимую разницу с исходными результатами 34,8±1,6 пг/мл ($p < 0,001$) и практически сравнялся с результатами контрольной группы ($p = 0,066$), тогда как уровень мелатонина во II группе без стимуляции эндогенного мелатонина практически не изменился и составил 11,2±2,1 пг/мл ($p = 0,436$) по сравнению с исходными результатами. Аналогичная динамика содержания мелатонина наблюдалась в фолликулярной жидкости: в I группе — статистически значимое увеличение ($p < 0,001$) практически до результатов группы контроля (25,3±1,2 пг/мл, $p = 0,009$), во II группе статистически значимого увеличения уровня мелатонина не наблюдалось (23,5±1,2, $p = 0,065$) (табл. 1).

Таблица / Table 1

Динамика уровня мелатонина периферической крови и фолликулярной жидкости после предгравидарной подготовки
Dynamics of melatonin levels in peripheral blood and follicular fluid after pregravidar preparation

Параметры <i>Parameters</i>		I группа, n=34 <i>Group 1,</i> n=34	II группа, n=33 <i>Group 2,</i> n=33	III группа (контроль), n=50 <i>Group 3 (control),</i> n=50	p (I группа) исходно/после ПГ <i>p (group 1) initially/</i> <i>after PG</i>	p (II группа) исходно/после ПГ <i>p (group 2) initially/</i> <i>after PG</i>
Мелатонин периферической крови, пг/мл <i>Peripheral blood melatonin, pg/ml</i>	Исходно <i>Initially</i>	11,2±2,8	10,7±2,1	28,9±2,4	<0,001	0,436
	После ПГ <i>After PG</i>	25,3±1,2	11,2±2,1			
Мелатонин фолликулярной жидкости, пг/мл <i>Melatonin of follicular fluid, pg/ml</i>	Исходно <i>Initially</i>	23,5±1,2	22,7±0,5	35,6±1,5	<0,001	0,065
	После ПГ <i>After PG</i>	34,8±1,6	23,5±1,2			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.

Note: *PG — pregravidar preparation.

Таблица / Table 2

Динамика уровня анти- и прооксидантных ферментов в фолликулярной жидкости после предгравидарной подготовки
Dynamics of the level of anti- and pro-oxidant enzymes in the follicular fluid after pregravidar preparation

Параметры <i>Parameters</i>	I группа, n=34 <i>Group 1, n=34</i>	II группа, n=33 <i>Group 2, n=33</i>	III группа (контроль), n=50 <i>Group 3 (control),</i> n=50	p (I группа) исходно/после ПГ <i>p (group 1) initially/after PG</i>	p (II группа) исходно/после ПГ <i>p (group 2) initially/after PG</i>
Исходно <i>Initially</i>	32,4 [30,6;34,1]	32,4 [30,6;34,1]	56,6 [56,8;58,7]	<0,001	0,043
После ПГ <i>After PG</i>	52,7 [51,2;56,4]	33,7 [29,3; 37,7]			
Исходно <i>Initially</i>	0,89 [0,85;0,93]	0,89 [0,83;0,92]	0,59 [0,54;0,69]	<0,001	0,045
После ПГ <i>After PG</i>	0,67 [0,67;0,83]	0,87 [0,84;0,96]			
Исходно <i>Initially</i>	3,6 [3,3;3,9]	3,6 [3,3;3,9]	9,3 [9,3;9,8]	<0,001	0,032
После ПГ <i>After PG</i>	7,4 [7,3;7,8]	3,8 [3,5;3,9]			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.

Note: *PG — pregravidar preparation.

Таблица / Table 3

Динамика уровня гонадотропных и половых гормонов в периферической крови после предгравидарной подготовки
 Dynamics of gonadotropin and sex hormones levels in peripheral blood after pregravidar preparation

Параметры Parameters		I группа, n=34 Group 1, n=34	II группа, n=33 Group 2, n=33	III группа (контроль), n=50 Group 3 (control), n=50	p (I группа) исходно/после ПГ p (group 1) initially/after PG	p (II группа) исходно/после ПГ p (group 2) initially/after PG
ФСГ, МЕ/л FSH, IU/l	Исходно Initially	11,9±3,9	11,8±4,1	5,5±1,6	<0,001	<0,001
	После ПГ After PG	7,1±1,4	9,1±1,8			
ЛГ, МЕ/л LH, ME/l	Исходно Initially	11,4±3,1	11,4±3,4	7,6±1,5	<0,001	<0,001
	После ПГ After PG	7,9±1,7	9,9±1,5			
E2 (эстрадиол), пг/мл E2 (estradiol), pg/ml	Исходно Initially	153,2±141,1	153,2±41,1	250,6±66,9	<0,001	<0,001
	После ПГ After PG	265,1±23,4	208,1±27,2			
Прогестерон, нг/мл Progesterone, ng/ml	Исходно Initially	28,5±6,4	24,5±3,2	34,9±8,4	<0,001	<0,001
	После ПГ After PG	31,2±5,7	30,3±4,8			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.

Note: *PG — pregravidar preparation.

Таблица / Table 4

Динамика параметров ультразвукового исследования после предгравидарной подготовки
 Dynamics of ultrasound parameters after pregravidar preparation

Параметры Parameters		I группа, n=34 Group 1, n=34	II группа, n=33 Group 2, n=33	III группа (контроль), n=50 Group 3 (control), n=50	p (I группа) исходно/после ПГ p (group 1) initially/after PG	p (II группа) исходно/после ПГ p (group 2) initially/after PG
Количество антральных фолликулов Number of antral follicles	Исходно Initially	3,4±1,8	3,4±1,8	12,5±1,8	p<0,001	p<0,001
	После ПГ After PG	7,6±1,1	4,6±1,1			
Толщина эндометрия, мм Endometrial thickness, mm	Исходно Initially	4,4±1,2	4,4±1,2	13,4±1,2	p<0,001	p<0,001
	После ПГ After PG	8,5±1,1	8,2±1,3			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.

Note: *PG — pregravidar preparation.

Коэффициент антиоксидантной активности (SOD/MDA/10) у пациенток I группы увеличился в 2 раза за счёт статистически значимого увеличения SOD (52,7 [51,2;56,4] ед/мл, p<0,001) по сравнению с исходными данными) и уменьшения MDA (0,67 [0,67;0,83] нмоль/мл, p<0,001) по сравнению с исходными данными). При этом, несмотря на значительное и статистически значимое увеличение, коэффициент антиоксидантной активности не достиг результатов группы контроля (7,4 [7,3;7,8] у.е., p<0,001) (табл. 2).

Уровень ФСГ и ЛГ снизился в I группе до 7,1±1,4 МЕ/л и 7,9±1,7 МЕ/л соответственно против 11,9±3,9 МЕ/л

и 11,4±3,4 МЕ/л в исходных измерениях (p<0,001), тогда как во II группе за счёт применения только эстроген-гестагенной терапии тоже произошло статистически значимое снижение, но с меньшей разницей от исходной. Динамика периферических гормонов также была более благоприятна в I группе у пациенток с дополнительным мелатониновым праймингом (табл. 3).

Количество антральных фолликулов, определяемых при ультразвуковом исследовании, увеличилось у пациенток I группы в 2 раза (до 7,6±1,1) по сравнению с КАФ у пациенток II группы (4,6±1,1, p<0,001), однако

Таблица / Table 5

Динамика LIF в цервикальном секрете после предгравидарной подготовки
Dynamics of LIF in the cervical secretion after pregravidar preparation

Параметры <i>Parameters</i>		I группа, n=34 <i>Group 1,</i> <i>n=34</i>	II группа, n=33 <i>Group 2,</i> <i>n=33</i>	III группа (контроль), n=50 <i>Group 3 (control),</i> <i>n=50</i>	p (I группа) исходно/после ПГ <i>p (group 1)</i> <i>initially/after PG</i>	p (II группа) исходно/после ПГ <i>p (group 2)</i> <i>initially/after PG</i>
LIF, пг/мл <i>pg/ml</i>	Исходно <i>Initially</i>	23,6±3,3	22,9±2,9	35,8±7,2	<0,001	<0,001
	После ПГ <i>After PG</i>	29,1±9,4	28,9±6,5		<0,001	<0,001

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.
Note: *PG — pregravidar preparation.

Таблица / Table 6

Параметры индуцированного цикла после проведения предгравидарной подготовки
Parameters of the induced cycle after pregravidar preparation

Параметры <i>Parameters</i>		I группа, n=34 <i>Group 1,</i> <i>n=34</i>	II груп- па, n=33 <i>Group 2,</i> <i>n=33</i>	III группа (контроль), n=50 <i>Group 3 (control),</i> <i>n=50</i>	p (I группа) исходно/после ПГ <i>p (group 1)</i> <i>initially/after PG</i>	p (II группа) исходно/после ПГ <i>p (group 2)</i> <i>initially/after PG</i>
Общее количество фолликулов <i>Total number of follicles</i>	Исходно <i>Initially</i>	4,2±1,3	4,2±1,5	28,3±2,2	p<0,001	p=0,34
	После ПГ <i>After PG</i>	10,3±1,3	4,6±1,3			
Общее количество аспи- рированных ооцитов <i>Total number of aspirated</i> <i>oocytes</i>	Исходно <i>Initially</i>	3,3±1,3	3,3±1,3	17,3±1,5	p<0,001	p=0,53
	После ПГ <i>After PG</i>	10,2±2,3	3,5±1,5			
Среднее число ооцитовМII <i>The average number of</i> <i>oocytes MII</i>	Исходно <i>Initially</i>	3,1±1,1	3,1±1,1	14,2±1,5	p<0,001	p=0,76
	После ПГ <i>After PG</i>	8,2±1,4	3,2±1,4			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.
Note: *PG — pregravidar preparation.

не достигло результатов группы контроля (12,5±1,8, p<0,001).

Толщина эндометрия в обеих группах увеличилась относительно исходных параметров, однако статистически значимой разницы между I и II группами выявлено не было (I группа — 8,5±1,1 мм, II группа — 8,2±1,3 мм, p=0,326) (табл. 4).

В обеих группах концентрация LIF статистически значимо увеличилась по сравнению с исходными параметрами (p<0,001), однако статистически значимая разница уровня LIF между группами отсутствовала (29,1±9,4 пг/мл — I группа, 28,9±6,5 пг/мл — II группа, p=0,721) и показатель не достиг результатов группы контроля (35,8±7,2 пг/мл, p<0,001) (табл. 5).

После проведённой предгравидарной подготовки все пациентки были допущены к циклу стимуляции овуляции по единому протоколу.

В результате у пациенток II группы не наблюдались статистически значимых изменений параметров

индуцированного цикла и параметров оогенеза и эмбриогенеза. У пациенток I группы после дополнительной терапии препаратом, содержащим низкомолекулярные полипептидные фракции эпифиза, более чем в 2 раза увеличилось количество общего числа фолликулов и, соответственно, в 2 раза возросло количество аспирированных фолликулов и среднее число ооцитов в метафазе II (табл. 6).

В результате у пациенток I группы среднее число нормально оплодотворившихся ооцитов повысилось до 7,5±1,2 и составило двукратную разницу по сравнению с идентичным показателем у пациенток II группы (3,0±1,2, p<0,001). Частота оплодотворения увеличилась в I группе до 52,3±6,8%, более чем в 2 раза по сравнению с исходными данными увеличилось среднее число blastocyst и среднее число blastocyst отличного/хорошего качества, что также составило статистически значимую разницу с показателями пациенток II группы (p<0,001) (табл. 7).

Таблица / Table 7

Особенности оогенеза и эмбриогенеза после проведения предгравидарной подготовки
Features of oogenesis and embryogenesis after pregravidar preparation

Параметры <i>Parameters</i>		I группа, n=34 <i>Group 1, n=34</i>	II группа, n=33 <i>Group 2, n=33</i>	III группа (контроль), n=50 <i>Group 3 (control), n=50</i>	p (I группа) исходно/после ПГ <i>p (group 1) initially/after PG</i>	p (II группа) исходно/после ПГ <i>p (group 2) initially/after PG</i>
Среднее число нормально оплодотворившихся ооцитов (2PN) <i>The average number of normally fertilized oocytes (2PN)</i>	Исходно <i>Initially</i>	2,6±0,9	2,6±0,9	11,3±1,4	p<0,001	p=0,5
	После ПГ <i>After PG</i>	7,5±1,2	3,0±1,2			
Частота оплодотворения (%) <i>Fertilization rate (%)</i>	Исходно <i>Initially</i>	27,3±5,4	27,3±5,4	82,2±8,3	p<0,001	p=0,07
	После ПГ <i>After PG</i>	52,3±6,8	32,3±6,8			
Морфологическая оценка эмбрионов на 3-и сутки (баллы) <i>Morphological assessment of embryos on day 3 (points)</i>	Исходно <i>Initially</i>	2,2±0,7	2,2±0,7	3,1±0,9	p=0,035	p=0,35
	После ПГ <i>After PG</i>	2,6±0,5	2,6±0,5			
Среднее число бластоцист на пациентку <i>The average number of blastocysts per patient</i>	Исходно <i>Initially</i>	1,5±0,01	0,7±0,01	11,3±1,4	p<0,001	p=0,15
	После ПГ <i>After PG</i>	4,2±0,02	0,7±0,02			
Среднее число бластоцист отличного/хорошего качества <i>The average number of blastocysts of excellent/ good quality</i>	Исходно <i>Initially</i>	0,5±0,2	0,5±0,2	10,2±0,7	p<0,001	p=0,29
	После ПГ <i>After PG</i>	3,5±0,05	0,4±0,2			

Примечание: *ПГ — предгравидарная подготовка.
Note: *PG — pregravidar preparation.

В итоге перенос эмбрионов состоялся у всех пациенток I группы — 33 (100%). Во II группе перенос эмбрионов состоялся у 14 (41,2%) пациенток (p<0,001, OR=47,1 (5,7–38,8)). Биохимическая беременность в I группе наступила у 22 (66,7%) пациенток на начатый цикл и перенос эмбрионов, тогда как во II группе частота биохимической беременности на начатый цикл составила 26,5%, а на перенос эмбрионов 64,3% (p<0,001, OR=5,5 (1,9–15,6)).

Частота наступления клинической беременности в I группе составила 12 (36,4%) на начатый цикл и 12 (36,4%) на перенос эмбрионов, что статистически значимо превышало показатели II группы (11,8% и 28,6%), соответственно (p<0,001, OR=4,2 (1,2–15,2)). В обеих группах произошло по 1 самопроизвольному выкидышу на сроке 6–7 недель. В итоге живорождение в I группе более чем в 4 раза превышало данный показатель во II группе и составило 33,3% случаев на цикл и на перенос, тогда как во второй осталось на минимальных среднестатистических для данного возраста (РАРЧ) уровнях (8,8%) (p<0,001, OR=5,2 (1,3–20,7)) (рис. 1).

В итоге результативность ЭКО у пациентов позднего репродуктивного возраста при проведенной предгравидарной подготовке с коррекцией пинеальной

дисфункции (I группа) максимально приблизилась к среднестатистической результативности ЭКО, составляющей (30–35%) (РАРЧ 2021 г.), что является достаточно высоким показателем для пациенток позднего репродуктивного возраста.

Обсуждение

Мелатонин играет важную роль в синхронизации и регуляции фертильности, воздействуя на все уровни регуляторной оси менструально-овариального цикла. Топический мелатонин, содержащийся в фолликулярной жидкости, по данным последних исследований, нейтрализует свободные радикалы и защищает репродуктивный материал от окислительного стресса и митохондриальных дисфункций [8].

В настоящем исследовании у основной группы женщин исходно определялось достоверное снижение уровня мелатонина в периферической крови и в фолликулярной жидкости по сравнению с контрольной группой. Снижение концентрации мелатонина опосредовано влияет на фертильную функцию женщины, поскольку старение яичников, как и многие другие дегенеративные процессы в значительной степени определяется уровнем

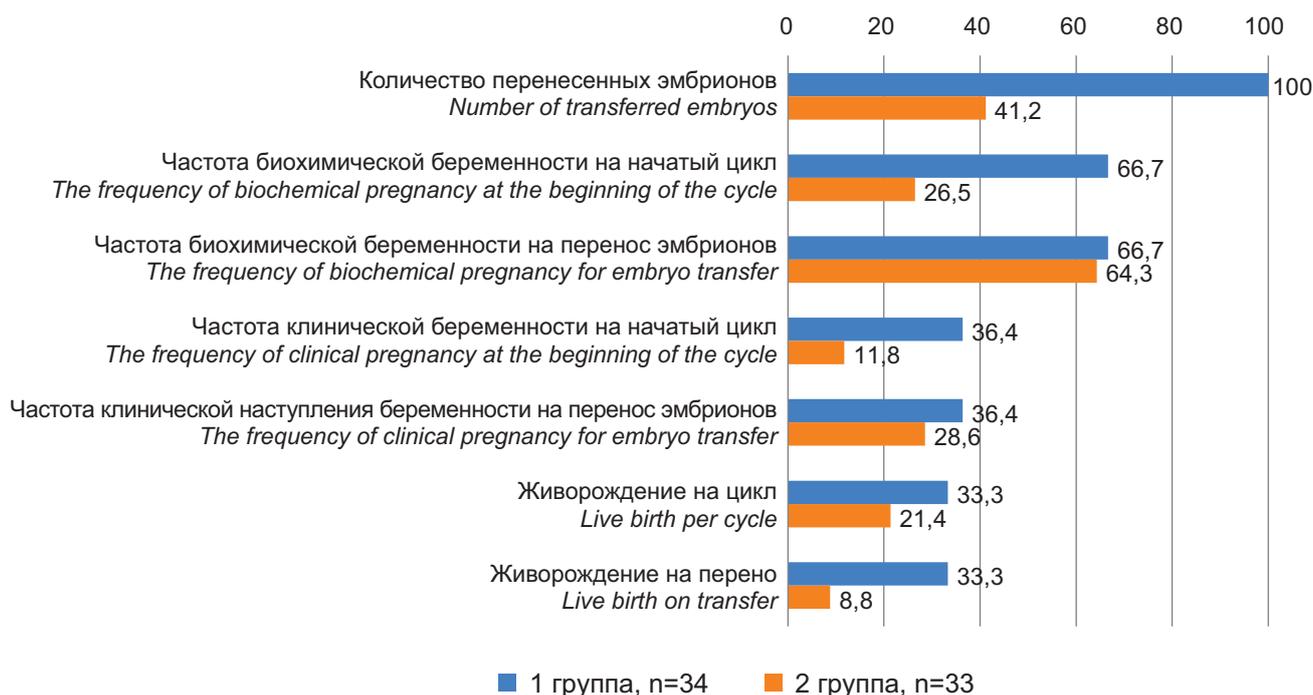


Рисунок 1. Исходы программ ЭКО у пациенток после проведения различной предгравидарной подготовки, %
Figure 1. The outcomes of IVF programs in patients after various pre-pregnancy preparations, %

окислительного стресса, а мелатонин и его метаболиты ингибируют прооксидантные ферменты, предположительно оказывая влияние на созревание и качество яйцеклетки [9].

На фоне проведенного мелатонинового прайминга улучшился оксидантный профиль в фолликулярной жидкости у пациенток позднего репродуктивного возраста. На основании этих данных можно предположить, что одним из дополнительных патогенетических моментов нарушения оогенеза у пациенток позднего репродуктивного возраста, при сочетании ооцитарных дисфункций и имплантационной недостаточности эндометрия, является дефицит пинеальной и экстрапинеальной секреции мелатонина. По этой причине коррекция пинеального дефицита, введенная в комплекс предгравидарной подготовки, может улучшить эффективность программ ЭКО. В качестве стимулятора эндогенного мелатонина пациенткам I группы дополнительно к стандартному эстроген-гестагеновому праймингу вводили внутримышечно низкомолекулярные водорастворимые полипептидные фракции эпифиза. Дополнение стандартной предгравидарной подготовки препаратами эпифиза позволило повысить уровень мелатонина в периферической крови и в фолликулярной жидкости. Вероятно, на фоне увеличения концентрации мелатонина, являющегося модулятором косвенного окислительного повреждения за счёт повышения активности антиоксидантных ферментов и снижения активности прооксидантных ферментов, у пациенток I группы существенно и статистически значимо изменился антиоксидантный статус фолликулярной жидкости.

Стимуляция эндогенного мелатонина, которая привела к его увеличению системно и локально, сопровождалась

более выраженными благоприятными изменениями уровня гонадотропных гормонов, что проявлялось в снижении концентраций ФСГ и ЛГ в периферической крови. Максимальное улучшение гормонального фона при стимуляции пениалоцитов эпифиза как на центральном, так и на периферическом уровнях положительно соотносилось с активацией функции яичников и в меньшей степени — с приростом функционального слоя матки. В частности, увеличилось количество антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании. Однако влияние мелатонина на имплантационный потенциал эндометрия не было столько позитивным. Достоверного увеличения толщины эндометрия не наблюдалось, и уровень экспрессии LIF в цервикальном секрете также менялся незначительно.

Тем не менее, в итоге общая результативность процедуры ЭКО у женщин в позднем репродуктивном возрасте после предгравидарной подготовки с введением пинеальных полипептидов приблизилась к среднестатистической результативности (30–35%), по данным Российской Ассоциации Репродукции человека от 2021 г.

Закключение

Отрицательные попытки ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста объясняются статистически значимым снижением фолликулярного резерва, уменьшением количества зрелых ооцитов и качественных эмбрионов, а также рецепторной недостаточностью имплантационного фактора эндометрия, даже в когорте условно здоровых женщин. Дефекты функционирования всей оси регуляции репродуктивной системы у пациенток позднего репродуктивного возраста при наличии сочетания ооцитарного фактора («бедный ответ») и

имплантационной несостоятельности эндометрия («тонкий эндометрий») сопровождаются снижением уровня мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости. В фолликулярной жидкости у данной когорты наблюдается увеличение оксидативного стресса, коррелирующее со снижением уровня мелатонина.

Включение в комплекс предгравидарной подготовки комплекса водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, стимулирующих выработку эндогенного мелатонина, положительно влияет на нормализацию функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси регуляции репродуктивной системы. На фоне увеличения уровня мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости снижается уровень оксидативного стресса, увеличивается количество антральных фолликулов, постстимулированных и аспирированных фолликулов. Вероятно, данный эффект реализуется за счёт доказанного влияния мелатонина на нейроны гонадоингибирующего гормона (GnIH), при этом мелатонин стимулирует не только синтез GnIH, но и его высвобождение, тем самым снижая концентрацию ЛГ в плазме крови, и опосредовано, влияя на уровень ФСГ и периферические гормоны яичников [10]. Известно, что мелатонин также

косвенно снижает окислительный стресс, повышая уровень антиоксидантных ферментов, снижая уровень прооксидантных ферментов, и стимулирует синтез других эндогенных антиоксидантов, например, глутатиона [8]. Очевидно, данный механизм и объясняет выявленное нами снижение оксидативного стресса в фолликулах, что способствует увеличению среднего числа ооцитов МП и среднего числа бластоцист отличного/хорошего качества. В итоге коррекция пинеальной недостаточности позволила повысить результативность ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста в среднем в 3,1 раза по критерию «клиническая беременность», и в 4,1 раза по критерию «живорождение».

Однако, в нашем исследовании мы не обнаружили заметного влияния коррекции пинеального звена на имплантационный фактор эндометрия, несмотря на значимое увеличение уровня эстрадиола и прогестерона, отсутствие патогенной и условно патогенной инфекции в полости матки и наличия лишь у части пациенток слабо выраженного аутоиммунного хронического эндометрита. Данная проблема требует дальнейшего исследования с целью уточнения и коррекции преимущественно эндометриальных дисфункций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):48-55.
Sugurova A.T., Yashchuk A.G., Khusainov R.I. Clinical and genetic aspects of the problem of ovarian response when using assisted reproductive technologies. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):48-55. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/rosakush20202006148>.
2. Долгушина Н.В., Адамян Л.В., Шешко Е.Л. Поздний репродуктивный возраст женщины: риски нарушения репродуктивной функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):99-106.
Dolgushina N.V., Adamyan L.V., Sheshko E.L. Late reproductive age of a woman: risks of reproductive dysfunction (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):99-106. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/repro20232904199>
3. Посисеева Л.В., Перепечай М.И., Петрова О.А., Петрова У.Л. Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(7):6-9.
Posiseeva L.V., Perepechay M.I., Petrova O.A., Petrova U.L. Opportunities of Pregravid Preparation for Women with Low Ovarian Reserve. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(7):6-9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9>
4. Marron K, Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):837-846.
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01427-8>
5. Gomes PRL, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, Carmo Buonfiglio DD, Camargo LS, et al. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;300:113633.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113633>.
6. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother*. 2021;144:112001.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>
7. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1135.
<https://doi.org/10.3390/ijms21031135>
8. Reiter RJ, Sharma R, Romero A, Manucha W, Tan DX, et al. Aging-Related Ovarian Failure and Infertility: Melatonin to the Rescue. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):695.
<https://doi.org/10.3390/antiox12030695>
9. Yang D, Mu Y, Wang J, Zou W, Zou H, et al. Melatonin enhances the developmental potential of immature oocytes from older reproductive-aged women by improving mitochondrial function. *Heliyon*. 2023;9(9):e19366.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19366>
10. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):6-12.
Adamyan LV, Sibirskaya EV, Shcherina AV. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):6-12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/repro2021270116>

Информация об авторах

Урюпина Кристина Владимировна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>, dddd.jjjj@bk.ru.

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

Кравцова Елена Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>, luzum69@mail.ru.

Арзуманян Камилла Артемовна, студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>, arzumanyan.kamilla@mail.ru.

Мусави Маргарита Николаевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>, musavimargarita@gmail.com.

Вклад авторов

Урюпина К.В. — сбор материала, ведение пациентов, написание статьи;

Куценко И.И. — руководство научной работой, обработка данных, написание статьи;

Кравцова Е.И. — анализ и статистическая обработка данных;

Арзуманян К.А. — сбор материала, анализ данных;

Мусави М.Н. — сбор материала, акушерский осмотр.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Kristina V. Uryupina, Junior Researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Federal state budgetary institution of higher education Kuban state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>, dddd.jjjj@bk.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. Si. (Med.), Professor, head of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Federal state budgetary institution of higher education Kuban state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, iikucenko@mail.ru.

Elena I. Kravtsova, Cand. Si. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Federal state budgetary institution of higher education Kuban state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>, luzum69@mail.ru.

Kamilla A. Arzumanyan, 6th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>, arzumanyan.kamilla@mail.ru.

Margarita N. Musavi, 6th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>, musavimargarita@gmail.com.

Authors' contributions:

Uryupina K.V. — collection of material, patient management, article writing;

Kutsenko I.I. — scientific management, data processing, article writing;

Kravtsova E.I. — analysis and statistical processing of data;

Kamilla A.A. — material collection, data analysis;

Musavi M.N. — collection of material, obstetric examination.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 22.11.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 23.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 08.02.2024

УДК: 617.55-089.844

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-108-114>

Клинико-экспериментальные параллели в обосновании способа герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж

В.Л. Коробка^{1,2}, В.К. Татьянченко¹, Р.О. Даблиз², С.В. Толстопятов^{1,2}, М.В. Гончар^{1,2}, И.С. Клец^{1,2}

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

²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Михаил Викторович Гончар, gonchar_mv@rostgmu.ru

Аннотация. Цель: разработка, клиническое применение нового оригинального метода герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж и биомеханическое экспериментальное обоснование эффективности данного способа. **Материалы и методы:** разработан и клинически апробирован на 63 пациентах метод герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж с укреплением рубцово-измененных структур грыжевых ворот. В рамках анатомического эксперимента исследованы биомеханические показатели укрепленных тканей срединных отделов передней брюшной стенки по оригинальной методике. **Результаты:** установлено повышение биомеханических показателей срединных структур, укрепленных по оригинальной методике каркасной нитью в сравнении с рубцово-измененной фасцией у грыженосителей. Предел прочности фасции увеличился на 59,4%, а модуль упругости — на 40,2%. Данные результаты позволяют предположить уверенную профилактику рецидивов грыжеобразования при применении данной методики. Данное предположение подтверждено после внедрения методики в клиническую практику. У всех 63 наблюдаемых пациентов отсутствует рецидив грыженосительства в течение 1–5 лет. Отсутствовали значимые осложнения течения раннего послеоперационного периода, связанные с примененным способом пластики. Способ характеризуется материальной и финансовой доступностью, отсутствием сложных технических манипуляций, увеличивающих продолжительность герниопластики. **Выводы:** эффективность в профилактике рецидивов грыжеобразования, доступность и простота исполнения предложенного способа хирургического лечения послеоперационных и рецидивных вентральных грыж позволяет рекомендовать его к широкому клиническому применению.

Ключевые слова: вентральная грыжа, ненатяжная герниопластика, укрепление швов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Коробка В.Л., Татьянченко В.К., Даблиз Р.О., Толстопятов С.В., Гончар М.В., Клец И.С. Клинико-экспериментальные параллели в обосновании способа герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):108-114. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-108-114.

Clinical and experimental parallels in the substantiation of the method of hernioplasty of postoperative ventral hernias of median localization

V.L. Korobka^{1,2}, R.O. Dabliz², V.K. Tatyanchenko¹, S.V. Tolstopyatov^{1,2}, M.V. Gonchar^{1,2}, I.S. Kletz^{1,2}

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

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Mikhail V. Gonchar, gonchar_mv@rostgmu.ru

Abstract. Objective: development, clinical application of a new original method of hernioplasty of median postoperative ventral hernias and biomechanical experimental substantiation of the effectiveness of this method. **Materials and methods:** the method of hernioplasty of median postoperative ventral hernias with strengthening of fascial-aponeurotic structures of the anterior abdominal wall was developed and clinically tested on 63 patients. An anatomical experiment was performed in which the biomechanical parameters of the reinforced scar-altered structures of the median parts of the anterior abdominal wall were studied according to the method developed by us. **Results:** an increase in the biomechanical parameters of the median structures reinforced by the original method with a frame thread was found: the strength limit of the fascia — by 59.4%, and the modulus of elasticity — by 40.2%, compared with the scar-altered fascia in herniators. These results suggest a confident prevention of recurrence of herniation when using this technique. This assumption was confirmed after the introduction of the technique into clinical practice. In all 63 observed patients, there is no recurrence of herniation for 1-5 years. There were no significant complications of the course of the early postoperative period associated with the applied method of plastic surgery. The method is characterized by material and financial accessibility, the absence of complex technical manipulations that increase the duration of hernioplasty.

Conclusions: the effectiveness in preventing recurrence of herniation, accessibility and simplicity of the proposed method of surgical treatment of postoperative and recurrent ventral hernias allows us to recommend it for wide clinical use.

Keywords: ventral hernia, non-tensioning hernioplasty, suture strengthening.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Korobka V.L., Dabliz R.O., Tatyanchenko V.K., Tolstopyatov S.V., Gonchar M.V., Kletz I.S. Clinical and experimental parallels in the substantiation of the method of hernioplasty of postoperative ventral hernias of median localization. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):108-114. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-108-114.

Введение

Послеоперационная вентральная грыжа — заболевание передней брюшной стенки, возникающее после лапаротомных операций. Представляет собой выход органов брюшной полости через дефект мышечно-апоневротического слоя в области послеоперационного рубца, покрытый париетальной брюшиной^{1, 2}. Данное осложнение является одним из самых частых (от 2 до 28%) после операций на органах брюшной полости [1, 2, 3].

Причинами образования послеоперационных вентральных грыж являются ошибки ушивания лапаротомной раны и выбора оперативного доступа (выполнение необоснованно больших разрезов, не учитывающих особенности топографо-анатомического строения передней брюшной стенки, пересечение мышц, магистральных сосудов и нервов) [4, 5]. Следует отметить, что зачастую послеоперационные грыжи, причиняют больному больше страданий, чем первоначальное заболевание, которое послужило причиной лапаротомии, тем самым являясь причиной повторных хирургических вмешательств [6, 7].

Лечение послеоперационных вентральных грыж в настоящее время невозможно представить без применения сетчатых эндопротезов и соблюдения принципов ненапряжной аллопластики, особенно при больших размерах грыжевых выпячиваний [2, 7]. Одним из важных моментов ненапряжной герниопластики является расположение и фиксация аллотрансплантата, так как именно он определяет эффективность создаваемой конструкции и профилирует риск рецидива грыженосительства [7, 8].

Цель исследования — разработка, клиническое применение нового оригинального метода герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж и биомеханическое экспериментальное обоснование эффективности данного способа.

Материал и методы

Работа учитывает результаты собственного анатомо-морфологического экспериментального исследования [9] целевых фасциальных структур срединного отдела брюшной стенки, проведённых по методике Татьянченко В.К.³ [10]. Нами ранее проведены

биомеханические исследования нативных препаратов фасциально-анатомических образований области прямых мышц живота, а также препаратов рубцово-изменённых фасциально-анатомических структур грыжевых ворот на стенде ИСС-500 (государственный реестр №16540-97) с помощью датчика силы Scaima ZF-500 (Франция). Были определены предел прочности (σ) и модуль упругости (E). Расчёты этих параметров проводили по формулам

$$\sigma = P/F, E = \sigma/e, e = \Delta L/L,$$

где P — нагрузка на образец исследования, F — площадь поперечного сечения образца, L — длина образца, ΔL — абсолютное удлинение, e — продольная деформация. Установлено, что у грыженосителей предел прочности рубцово-изменённых участков передней брюшной стенки был снижен в 1,5–1,9 раза, а модуль упругости — в 1,9–2,5 раза по сравнению с аналогичными показателями нативных препаратов. Таким образом, в проведённом ранее исследовании определена необходимость повышения прочности рубцово-изменённых тканей у грыженосителей при выполнении герниопластики для профилактики рецидива грыжеобразования.

Нами разработан и клинически апробирован метод герниопластики срединных послеоперационных вентральных грыж с укреплением фасциально-апоневротических структур передней брюшной стенки (патент РФ №2685682)⁴.

Основными этапами предложенного способа являются иссечение послеоперационного рубца, выделение и обработка грыжевого мешка, ушивание брюшины, пластика грыжевого дефекта сетчатым протезом, который фиксируют П-образными швами, дополнительно предбрюшинно на расстоянии 1,5–2 см от края грыжевых ворот в виде петли проводят толстую нить из синтетического нерассасывающегося материала (далее каркасная нить), концы нити выводят в углы раны, по обе стороны грыжевых ворот через мышцы в проекции петли каркасной нити накладывают П-образные швы таким образом, чтобы захватить расположенную под мышцами каркасную нить, при этом расстояние между швами должно быть не менее 1,5 см и не более 2,5 см, поверх мышц укладывают сетчатый эндопротез, продольный размер которого соответствует продольному размеру грыжевого дефекта, а поперечный — выступает на 0,5 см от линии П-образных швов, протез фиксируют ранее наложенными П-образными швами, по мере завязывания которых

¹ Григорян Р.А. *Абдоминальная хирургия*: В 2 т. Том 1. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.

² Иванова Т. Е., Жидков С. А. *Послеоперационные грыжи живота: метод. Рекомендации*. Минск: БГМУ; 2007.

³ Патент №2271740 Российская Федерация, А61В 5/103 (2006.01), Способ исследования фасций и клетчаточных пространств: № 2004115696: заявл. 25.05.2004: опубл. 20.03.2006 / Татьянченко В.К., Саркисян В.А., Андреев Е.В., Чубарян К.А.; заявитель Татьянченко В.К., Саркисян В.А., Андреев Е.В., Чубарян К.А. – 4 с. – Текст: непосредственный.

⁴ Патент №2685682 Российская Федерация, А61В 17/00 (2019.02), Способ хирургического лечения послеоперационных и рецидивных вентральных грыж: № 2018116827: заявл. 04.05.2018: опубл. 22.04.2019 / Коробка В.Л., Коробка А.В., Даблиз Р.О., Данильчук О.Я., Шаповалов А.М.; заявитель Коробка В.Л. – 14 с.: ил. – Текст: непосредственный.

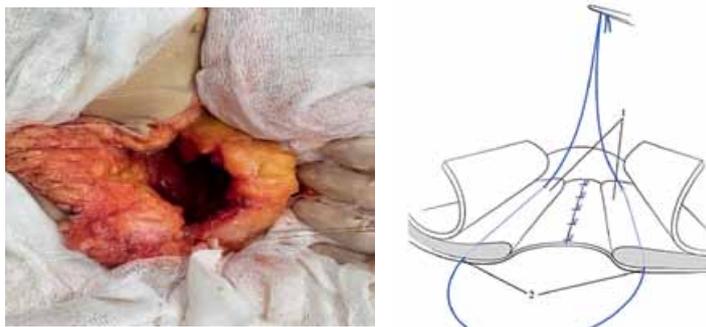


Рисунок 1. Анатомический эксперимент и схема. Проведение нерассасывающейся каркасной нити и создание петли по окружности грыжевых ворот
Figure 1. Anatomical experiment and diagram. Carrying out a non-absorbable frame thread and creating a loop around the circumference of the hernial gate

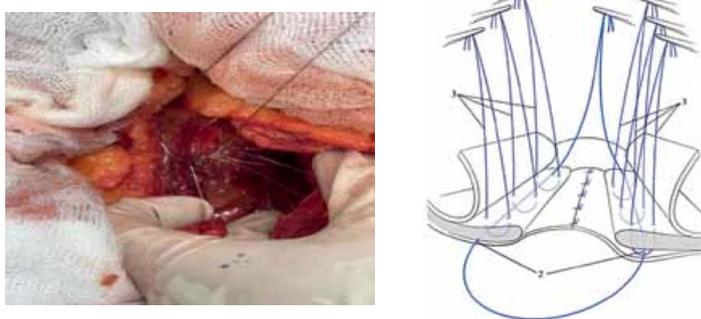


Рис. 2. Анатомический эксперимент и схема. Проведение нитей П-образных швов с захватом каркасной нити
Figure 2. Anatomical experiment and diagram. Carrying out threads of U-shaped seams with the capture of the frame thread

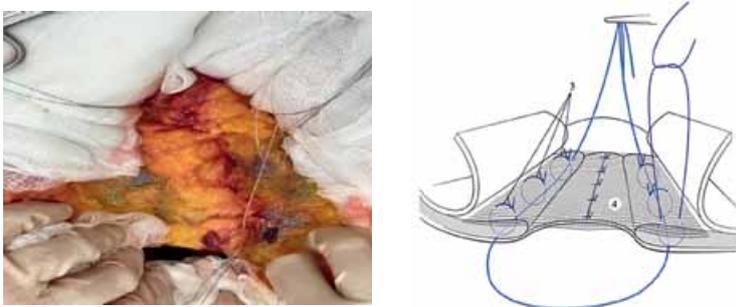


Рисунок 3. Анатомический эксперимент и схема. Фиксация сетчатого эндопротеза П-образными швами
Figure 3. Anatomical experiment and diagram. Fixation of the mesh endoprosthesis with U-shaped sutures

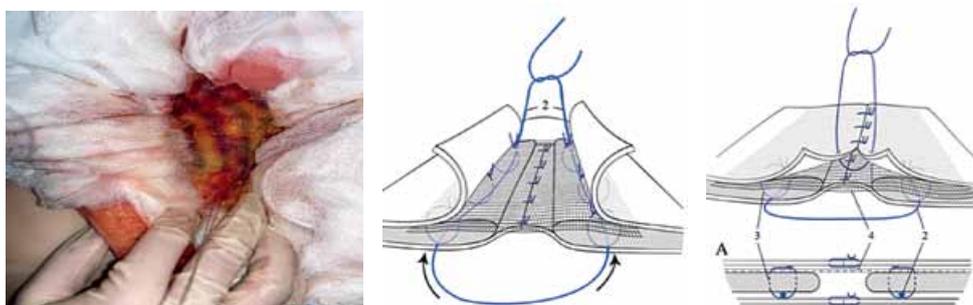


Рисунок 4. Анатомический эксперимент и схема. Подтягивание каркасной нити и её фиксация.
Окончательный вид операции. А: поперечный срез передней брюшной стенки
Figure 4. Anatomical experiment and diagram. Tightening of the frame thread and its fixation. The final type of operation. A: cross section of the anterior abdominal wall

петлю каркасной нити подтягивают, а по завершении фиксации сетчатого протеза — завязывают. Указанные этапы иллюстрируются на рис. 1–4.

Итоговый вид создаваемой конструкции представлен на рисунке 4. Каркасная нить, проведенная через П-образные швы, фиксирующие сетчатый эндопротез, не даёт прорезываться им и распределяет внутрибрюшное давление на всю линию данных швов. Этим достигается повышенная упругость и прочность пластики по оригинальному способу.

На завершающем этапе анатомического эксперимента нами исследованы предел прочности и модуль упругости рубцово-измененных структур срединных отделов передней брюшной стенки, укрепленных по разработанной нами технологии на стенде ИСС-500 в сравнении с нативными и рубцово-измененными препаратами (табл. 1).

По итогам сравнительного анализа результатов эксперимента выявлено повышение биомеханических параметров препаратов, укрепленных каркасной нитью. Предел

прочности превысил аналогичный показатель рубцово-измененной фасции на 59,4%, а нативной фасции — на 22,6%. Модуль упругости препаратов, укрепленных по оригинальной методике, был выше, чем у рубцово-измененной и нативной фасции соответственно на 40,2% и 14,1%.

По оригинальной методике в 2018–2022 гг. в центре хирургии Ростовской областной клинической больницы были прооперированы 63 пациента со срединными послеоперационными вентральными грыжами. Средний возраст больных составил 63 года (P_{25} 51; P_{75} 73), 18 (28,6%) мужчин и 45 (71,4%) женщин, 19 человек (30,2%) нормостенического и 44 (69,8%) — гиперстенического типа телосложения.

Средняя продолжительность заболевания составила в среднем 22,6 месяца (P_{25} 1,8; P_{75} 44,3), что представлено в таблице 2.

Первый раз грыжа рецидивировала у 34 человек (54,0%), повторные рецидивы наблюдались у 29

Таблица / Table 1

Сравнительная оценка биомеханических параметров различных видов фасциальных структур передней брюшной стенки
Comparative evaluation of biomechanical parameters of various types of fascial structures of the anterior abdominal wall

Вид ткани <i>Type of tissue</i>	Биомеханический параметр <i>Biomechanical parameter</i>	
	Предел прочности, кгс/см ² <i>Tensile strength, kgf/cm²</i>	Модуль упругости, кгс/см ² <i>Modulus of elasticity, kgf/cm²</i>
Нативная фасция <i>Native fascia</i>	3,04±0,35	5,83±0,61
Рубцовая фасция* <i>Scar fascia*</i>	1,31±0,12	2,01±0,32
Фасция с каркасной нитью <i>Fascia with a skeleton thread</i>	6,86±0,40	8,21±0,54

Примечание: * — изменённая задняя стенка фасциального футляра прямой мышцы живота грыженосителей (M_p , R_{ip} , W_{iv}), $p < 0,05$ при сравнении исследуемых групп.

Note: * — *modified posterior wall of the fascial sheath of the rectus abdominis of herniators* (M_p , R_{ip} , W_{iv}), $p < 0.05$ when comparing the studied groups.

Таблица / Table 2

Распределение больных по длительности грыженосительства
Distribution of patients by duration of herniation

Грыженосительство(сроки) <i>Herniation (terms)</i>	Абс. <i>Abs.</i>	%
До 6 месяцев <i>Up to 6 months</i>	2	3,2
От 6 месяцев до 1 года <i>From 6 months to 1 year</i>	17	27,0
От 1 года до 3 лет <i>From 1 year to 3 years</i>	26	41,3
Свыше 3 лет <i>Over 3 years</i>	18	28,6

пациентов (46,0%). В среднем число рецидивов грыж у всех пациентов составило 1,31 (95% ДИ_с 1,10–1,52). В 14 случаях (22,2%) больные прооперированы по экстренным показаниям в связи с явлениями острой кишечной непроходимости, в плановом порядке пролечены 49 человек (77,8%).

В соответствии с классификацией Европейского общества герниологов (EHS) у 34 пациентов (54,0%) грыжа определялась как W_{II} с размером грыжевых ворот в среднем 8,75 см (P₂₅ 7,30; P₇₅ 10,13), у 29 человек (46,0%) встречались грыжи W_{III} со средним размером 10,30 см (P₂₅ 8,65; P₇₅ 11,40). Среди 63 прооперированных пациентов, у 45 (71,4%) имелась одиночная грыжа, у 18 из них (28,6%) определялись многочисленные грыжевые дефекты.

Средняя длительность оперативного лечения составила 119 минут (P₂₅ 114; P₇₅ 127), при этом основной этап операции длился 20 минут (P₂₅ 18; P₇₅ 22).

В послеоперационном периоде у 5 пациентов (7,9%) на протяжении первых суток имела место лихорадка, у такого же количества больных в течение 5–6 дней отмечался парез кишечника, в 2 случаях (3,2%) на протяжении 2–3 дней регистрировалась олигоурия. Большинство пациентов (30 больных (47,6%)) в послеоперационном периоде отмечали умеренную степень выраженности болевого синдрома. 23 пациента (36,5%) жаловались на выраженную боль, и 9 больных (14,3%) — на слабую. У одного пациента в течении 8 суток отмечалась нестерпимая боль в области послеоперационной раны, купированная введением наркотических анальгетиков. В зоне оперативного доступа у 9 пациентов (14,3%) отмечался инфильтрат мягких тканей в течение 4–12 суток. Послеоперационные раны у всех больных зажили первичным натяжением. Швы были сняты, как правило, спустя 14 суток после оперативного лечения (P₂₅ 13; P₇₅ 16).

В показателях лабораторных исследований в раннем послеоперационном периоде не выявлены статистически значимые отличия от нормальных значений по большинству показателей гемограммы, гемостазиограммы и биохимических показателей крови. Необходимо отметить, что наблюдалось снижение количества эритроцитов ($4,23 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$)), уровня гемоглобина ($125,84 \pm 11,86$ г/л ($p = 0,040$)), а также увеличение количества лейкоцитов ($8,12 \pm 4,15 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p < 0,001$)) и СОЭ ($25,67 \pm 14,18$ мм/ч ($p < 0,001$)).

Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии, летальных исходов не отмечалось. Продолжительность стационарного лечения пациентов составила в среднем 15 суток (P₂₅ 12; P₇₅ 17). В отдалённом периоде рецидивов грыж у наблюдаемых пациентов не было. Вместе с тем, у 2 больных в течении 1–2 лет после оперативного лечения отмечались лигатурные свищи.

Обсуждение

Основываясь на низкой способности рубцово-измененных фасциально-мышечных структур у пациентов со срединными послеоперационными вентральными грыжами противостоять повышенному градиенту внутрибрюшного давления после герниопластики, мы разработали, запатентовали и апробировали технологию оперативного лечения данной категории больных. Основой её является профилактика прорезывания швов, фиксирующих эндопротез, и укрепление тканей передней брюшной стенки в зоне грыжевых ворот каркасной нитью.

В ходе сравнительного анализа результатов анатомического эксперимента установлено повышение биомеханических показателей срединных структур, укрепленных по оригинальной методике каркасной нитью: предела прочности фасции — на 59,4%, а модуля упругости — на 40,2% по сравнению с рубцово-измененной фасцией у грыженосителей. Полученные результаты позволяют предположить уверенную профилактику рецидивов грыжеобразования при применении данной методики.

Данное предположение подтверждено после внедрения методики в клиническую практику. При наблюдений в отдаленном периоде в течение 1–5 лет у всех 63 наблюдаемых пациентов отсутствует рецидив грыженосительства. Также отсутствовали значимые осложнения течения раннего послеоперационного периода, связанные с примененным способом пластики. Следует отметить материальную и финансовую доступность способа, отсутствие сложных технических манипуляций, увеличивающих продолжительность герниопластики.

Таким образом, оригинальная методика является эффективным, доступным и безопасным способом оперативного лечения пациентов со срединными послеоперационными вентральными грыжами.

Выводы. Выбор оптимальной методики герниопластики является главенствующим условием достижения удовлетворительных результатов при лечении любых вентральных грыж. Особенностью срединных послеоперационных вентральных грыж является сниженная способность рубцово-измененных тканей в зоне грыжевых ворот сопротивляться внутрибрюшному давлению, повышающемуся в послеоперационном периоде. При пластике с укреплением швов, фиксирующих эндопротез, каркасной нитью по оригинальной методике, повышаются биомеханические показатели рубцово-измененных фасциально-апоневротических структур.

Эффективность в профилактике рецидивов грыжеобразования, доступность и простота исполнения предложенного способа хирургического лечения послеоперационных и рецидивных вентральных грыж позволяет рекомендовать его к широкому клиническому применению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попов А.Ю., Петровский А.Н., Губиш А.В., Вагин И.В., Шевченко М.С., и др. Результаты восстановления передней брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах с использованием сетчатых имплантатов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(3):35-42. Popov AYu, Petrovsky AN, Gubish AV, Vagin IV, Shevchenko MS, et al. Results of anterior abdominal wall repair with mesh implants in patients with postoperative ventral hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(3):35-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003135>
2. Parker SG, Wood CPJ, Butterworth JW, Boulton RW, Plumb AAO, et al. A systematic methodological review of reported perioperative variables, postoperative outcomes and

- hernia recurrence from randomised controlled trials of elective ventral hernia repair: clear definitions and standardised datasets are needed. *Hernia*. 2018;22(2):215-226. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1718-4>
- Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Алексеев А.К., Упырев А.В., Ярцев П.А., и др. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(9):38-43. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, et al. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;(9):38-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138>
 - Федосеев А.В., Рыбачков В.В., Трушин С.Н., Лебедев С.Н., Инютин А.С. Превентивное эндопротезирование брюшной стенки в группах риска развития послеоперационных вентральных грыж. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(1):32-36. Fedoseev AV, Rybachkov VV, Trushin SN, Lebedev SN, Inyutin AS. Preventive abdominal wall repair in high-risk groups of postoperative ventral hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;(1):32-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201901132>
 - Bueno-Lledó J, Torregrosa-Gallud A, Sala-Hernandez A, Carbonell-Tatay F, Pastor PG, et al. Predictors of mesh infection and explantation after abdominal wall hernia repair. *Am J Surg*. 2017;213(1):50-57. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.03.007>
 - Chandra R, Jacobson RA, Poirier J, Millikan K, Robinson E, Siparsky N. Successful non-operative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome after complex ventral hernia repair: a case series. *Am J Surg*. 2018;216(4):819-823. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.07.063>
 - Pawlak M, Tulloh B, de Beaux A. Current trends in hernia surgery in NHS England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(1):25-27. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0118>
 - Dietz UA, Menzel S, Lock J, Wiegeling A. The Treatment of Incisional Hernia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(3):31-37. Erratum in: *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):98. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0031>
 - Коробка В.Л., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М., Татыанченко В.К., Толстопятов С.В. Экспериментальное обоснование оригинальной методики герниопластики при рецидивном течении вентральных грыж срединной локализации. *Московский хирургический журнал*. 2022;(4):49-60. Korobka V.L., Dabliz R.O., Shapovalov A.M., Tatyanchenko V.K., Tolstopyatov S.V. Experimental substantiation of the original hernioplasty technique for recurrent ventral hernias of median localization. *Moscow Surgical Journal*. 2022;(4):49-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-4-49-60>

Информация об авторах

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н. доцент, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, korobka_vl@rostgmu.ru.

Татыанченко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии и патологической анатомии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1579-4555>, vladimirtatyanchenko1949@gmail.com.

Даблиз Рашад Омарович, хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4839-0960>, rdabliz@mail.ru.

Толстопятов Сергей Владимирович, к.м.н., хирург, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7731-8995>, tolstopyatov_sv@rostgmu.ru.

Гончар Михаил Викторович, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2006-818X>, gonchar_mv@rostgmu.ru.

Клец Иван Сергеевич, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной,

Information about the authors

Vyacheslav L. Korobka, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, korobka_vl@rostgmu.ru.

Vladimir K. Tatyanchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy and Pathological Anatomy of the FPK and PPS of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1579-4555>, vladimirtatyanchenko1949@gmail.com.

Rashad O. Doubliz, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4839-0960>, rdabliz@mail.ru.

Sergey V. Tolstopyatov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Assistant of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7731-8995>, tolstopyatov_sv@rostgmu.ru.

Mikhail V. Gonchar, Assistant of the of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2006-818X>, gonchar_mv@rostgmu.ru.

Ivan S. Kletz, Assistant of the of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Surgeon, Rostov Regional Clinical

челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-5062-1792>, kletz_is@rostgmu.ru.

Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-5062-1792>, kletz_is@rostgmu.ru.

Вклад авторов

В.Л. Коробка — разработка дизайна исследования;
В.К. Татьянченко, Р.О. Даблиз — получение и анализ данных;
М.В. Гончар, И.С. Клец — написание текста рукописи;
С.В. Толстопятов — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

V.L. Korobka — research design development;
V.K. Tatyanchenko, R.O. Dabliz — obtaining and analysis of the data;
M.V. Gonchar, I.S. Kletz — writing the text of the manuscript;
S.V. Tolstopyatov — review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 24.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 04.12.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 08.12.2023

УДК: 616.411-089
Оригинальная статья
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-115-120>

Двухлетние результаты лапароскопической продольной резекции желудка и гастроэюношунтирования по Ру у пациентов с морбидным ожирением

А.Г. Хитарьян^{1,2}, А.А. Абовян^{1,2}, А.В. Межунц^{1,2}, А.А. Орехов^{1,2}, Р.В. Карукес¹, Д.А. Мельников^{1,2},
А.А. Рогут¹, Д.Ю. Пуковский¹

¹Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Арутюн Арапович Абовян, abovyan97@mail.ru

Аннотация. Цель: сравнить отдаленные результаты лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) и гастроэюношунтирования по Ру (РуГШ) с фиксированным рестриктивным компонентом у пациентов с морбидным ожирением с точки зрения снижения веса, контроля сопутствующих заболеваний и развития отдаленных осложнений, в том числе саркопении. **Материалы и методы:** в наше исследование включены результаты лечения 251 пациента (153 ЛПРЖ и 98 РуГШ). Сроки наблюдения составили не менее 24 месяцев (медиана наблюдения — 38 месяцев). Рестриктивный компонент оценивался через 12 месяцев после операции с помощью КТ-волюмометрии, в группе РуГШ дополнительно измерялся размер гастроэнтероанастомоза при фиброгастроскопии. Методом биоимпедансометрии (БИМ) проводилась оценка состава тела с определением индекса массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) исходно и при контрольных обследованиях в послеоперационном периоде. **Результаты:** в обеих группах получены хорошие результаты с точки зрения снижения веса и контроля сопутствующих заболеваний, однако РуГШ по данным параметрам демонстрирует некоторые преимущества. С другой стороны, в группе РуГШ выявлена более высокая частота прогрессирования признаков саркопении (8,2% (в том числе 3% выраженной саркопении) против 3,3% в группе ЛПРЖ). Большинство пациентов с прогрессированием саркопении были пожилого возраста, страдали сахарным диабетом 2 типа (СД2) или имели исходные признаки умеренной саркопении. **Выводы:** РуГШ демонстрирует лучшие результаты, с точки зрения снижения веса и контроля сопутствующих заболеваний, по сравнению с ЛПРЖ, однако у пожилых пациентов, а также при наличии СД2 или признаков саркопении целесообразно выбирать операции без выраженного мальабсорбтивного эффекта.

Ключевые слова: ожирение, лапароскопическая продольная резекция желудка, гастроэюношунтирование по Ру, саркопении, биоимпедансометрия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хитарьян А.Г., Абовян А.А., Межунц А.В., Орехов А.А., Карукес Р.В., Мельников Д.А., Рогут А.А., Пуковский Д.Ю. Двухлетние результаты лапароскопической продольной резекции желудка и гастроэюношунтирования по Ру у пациентов с морбидным ожирением. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):115-120. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-115-120

Two-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass in patients with morbid obesity

A.G. Khitaryan^{1,2}, A.A. Abovyan^{1,2}, A.V. Mezhunts^{1,2}, A.A. Orekhov^{1,2}, R.V. Karukes¹, D.A. Melnikov^{1,2},
A.A. Rogut¹, D.U. Pukovsky¹

¹Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine», Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Arutyun A. Abovyan, abovyan97@mail.ru

Abstract. Objective: To compare the long-term results of LSG and RYGB with a fixed restrictive component in patients with morbid obesity in terms of weight loss, control of associated diseases and the development of long-term complications, including sarcopenia. **Materials and methods:** our study included the results of treatment of 251 patients (153 LSG and 98 RYGB). The follow-up period was at least 24 months (median follow-up 38 months). The restrictive component was assessed 12 months after surgery using CT-volumetry. The size of the gastroenteroanastomosis was additionally measured using fibrogastroscopy in the RYGB group. The bioelectrical impedance analysis (BIA) was used to assess body composition and determine the

skeletal muscle mass index (SMMI) initially and during control examinations in the postoperative period. **Results:** both groups obtained good results in terms of weight loss and control of associated diseases, however, RYGB shows some advantages in these parameters. On the other hand, in the RYGB group a higher rate of progression of signs of sarcopenia was detected (8.2% (including 3% of severe sarcopenia) vs 3.3% in the LSG group). Most patients who progressed to sarcopenia were older, had type 2 diabetes mellitus (T2DM), or had mild sarcopenia at baseline. **Conclusions:** RYGB demonstrates better results in terms of weight loss and control of associated diseases compared to LSG, however, in elderly patients, as well as in the presence of T2DM or signs of sarcopenia, it is advisable to choose operations without a pronounced malabsorptive effect.

Keywords: obesity, laparoscopic sleeve gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, sarcopenia, bioelectrical impedance analysis.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khitaryan A.G., Abovyan A.A., Mez Hunts A.V., Orekhov A.A., Karukes R.V., Melnikov D.A., Rogut A.A., Pukovsky D.U. Two-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass in patients with morbid obesity. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024;15(1):115-120. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-115-120.

Введение

Ожирение является серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире. Оно связано с рядом сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь артериальную гипертензию (АГ). Бариатрическая хирургия в настоящее время является наиболее эффективным методом снижения веса у пациентов с морбидным ожирением [1–4]. Во всём мире наиболее часто выполняемыми бариатрическими операциями являются лапароскопическое гастроеюношунтирование по Ру (РуГШ) и лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ). Несмотря на то, что РуГШ на протяжении многих лет считалась золотым стандартом, ЛПРЖ в настоящее время является наиболее часто выполняемой бариатрической операцией во всем мире ввиду ряда преимуществ, в первую очередь относительной технической простоты. Вместе две эти операции составляют около 80% всех бариатрических операций в мире [5].

Наряду со снижением веса бариатрическая хирургия позволяет добиться ремиссии или улучшению течения сопутствующих заболеваний, в частности АГ и СД2. Так, систематический обзор и метаанализ проспективных исследований Ricci и соавт. с участием 6587 пациентов продемонстрировал, что снижение ИМТ на 5 кг/м² соответствует снижению АГ на 27% через 12–24 месяцев после операции [6]. Ряд авторов подтверждает высокую эффективность РуГШ и ЛПРЖ и с точки зрения ремиссии СД2, которая, по данным Ching и соавт., может достигать 60% [7–10].

Однако снижение веса после бариатрических операций может сопровождаться и рядом неблагоприятных эффектов, в частности мальабсорбтивными осложнениями и развитием саркопении, которая, по данным Voican и соавт., может достигать 32% [11]. Наличие мальабсорбтивного компонента РуГШ определяет более высокую частоту таких осложнений по сравнению с ЛПРЖ.

Цель исследования — сравнение отдаленных результатов ЛПРЖ и РуГШ с фиксированным рестриктивным компонентом у пациентов с морбидным ожирением с точки зрения снижения веса, контроля сопутствующих заболеваний и развития отдаленных осложнений, в том числе саркопении.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование по результатам лечения

пациентов, перенёсших ЛПРЖ и РуГШ по поводу морбидного ожирения. В группе ЛПРЖ объем желудочного «рукава» составлял до 100 мл. В группе РуГШ объем культи желудка составлял до 35 мл, размер анастомоза — 10–15 мм, а длины билиопанкреатической (БП) и алиментарной (АП) петель — 100 и 150 см соответственно. С использованием национального бариатрического реестра и медицинских карт пациентов была сформирована база данных пациентов, перенёсших ЛПРЖ и РуГШ с января 2016 по декабрь 2022 года и завершивших 24-месячное наблюдение (медиана наблюдения составила 38 месяцев).

Отбор пациентов для исследования проводился в строгом соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пациентов с морбидным ожирением. К исследованию допускались пациенты с ИМТ >40 кг/м² независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний или >35 мг/м² при наличии одного или более ассоциированных с ожирением заболеваний. Все пациенты, включённые в исследование, были совершеннолетними на момент оперативного вмешательства. Было получено информированное добровольное согласие на операцию и участие в исследовании.

Из исследования были исключены пациенты, отказавшиеся от прохождения контрольных исследований по объективным и субъективным причинам, пациенты младше 18 лет на момент операции, пациенты с бариатрическими операциями в анамнезе. Также из исследования исключены больные, у которых имелись ранние послеоперационные осложнения (первые 30 дней после оперативного вмешательства). Кроме того, в данное исследование не были включены пациенты, у которых через год после операции был выявлен объем желудочного «рукава» более 100 мл или объем культи желудка более 35 мл по данным КТ-волюмометрии в группах ЛПРЖ и РуГШ соответственно, а также при выявлении размера гастроэнтероанастомоза более 15 мл во второй группе по данным гастроскопии. Это позволило исключить влияние разной выраженности рестриктивного компонента на отдаленные результаты операций.

Дизайн данного исследования выглядел следующим образом: все пациенты на дооперационном этапе проходили стандартный перечень догоспитального обследования, дополненный биоимпедансным анализом состава тела (БИМ) с целью детального анализа нутритивного статуса. Также были проведены консультации специалистов (терапевт, кардиолог,

Таблица / Table 1

Характеристика исследуемых групп пациентов
Characteristics of patient groups

Показатель / Index	ЛПРЖ / LSG	РуГШ / RYGB
Число больных / Number of patients	153 (61%)	98 (39%)
Женщины / Women	122 (79,7%)	78 (79,6 %)
Мужчины / Men	31 (20,3%)	20 (20,4%)
Средний возраст (лет) / Average age (years)	58,0±11,1	57,3±11,4
Средний ИМТ (кг/м ²) / Average BMI (kg/m ²)	41,5±4,5	40,9±3,8
АГ / Arterial hypertension	64 (41,8%)	43 (43,9%)
СД2 / T2DM	27 (17,8%)	16 (16,3%)

Примечание: исследуемые группы не имели статистических различий по среднему возрасту, ИМТ, распространённости АГ и СД2, $p>0,05$.

Note: the study groups had no statistical differences in average age, BMI, prevalence of arterial hypertension and T2DM, $p>0,05$.

эндокринолог) с целью выявления артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Исследуемые группы не имели статистических различий в показателях лабораторных анализов, распространённости саркопении, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа ($p>0,05$). Далее выполнялось оперативное вмешательство, в зависимости от вида которого пациенты распределялись в две группы. В первой группе было 153 пациента, перенёвших ЛПРЖ, в том числе 122 (79,7%) женщин и 31 (20,3%) мужчин со средним возрастом 58,0±11,1 лет и средним ИМТ 41,5±4,5 кг/м². Вторую группу составили 98 пациентов, перенёвших РуГШ, в том числе 78 (79,6 %) женщин и 20 (20,4%) мужчин со средним возрастом 57,3±11,4 лет и средним ИМТ 40,9±3,8 кг/м². Исследуемые группы пациентов не имели статистических различий по среднему возрасту и ИМТ ($p>0,05$).

Характеристика исследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

В послеоперационном периоде все пациенты проходили контрольные исследования на 3-й, 6-й, 12-й и 24-й месяцы наблюдения, включающие лабораторные анализы (в том числе показатели белкового обмена) и БИМ, а также повторные консультации специалистов у пациентов с АГ и СД2. Контроль АГ считался достигнутым при нормальных показателях АД на фоне отмены антигипертензивной терапии, а ремиссия СД2 устанавливалась при условии нормальных показателей гликемии на фоне отмены гипогликемической терапии. Всем пациентам на 12-й месяц после операции выполнялась фиброгастроскопия с обязательной оценкой размера и состояния гастроэнтероанастомоза в группе РуГШ, а также КТ-волюмометрия для определения объёма желудочного «рукава» и культи желудка в соответствующих группах. Пациенты с объёмами желудочного «рукава» и культи желудка, превышающими установленные показатели, были исключены из исследования. Данные догоспитальных и контрольных послеоперационных обследований пациентов были собраны в единую базу, проанализированы с применением современных методов статистического анализа.

Все операции выполнялись лапароскопическим методом. В группе ЛПРЖ формировался желудочный «рукав» на калибровочном зонде 36Fr с обязательным укреплением линии степлерного шва нерассасывающимся монофиламентным атравматичным шовным материалом. Достигался объём желудочного «рукава» не более 100 мл.

В группе ЛПРЖ формирование культи желудка выполнялось также вокруг калибровочного зонда 36Fr двумя-тремя кассетами длиной 60 мм с обязательным укреплением линии степлерного шва. Далее формировался ручной гастроэнтероанастомоз на калибровочном зонде 32Fr с петлей кишки 150 см, после чего формировался энтеро-энтероанастомоз с петлей кишки 100 см с пересечением кишечника между двумя анастомозами. То есть длины АП и БП в группе РуГШ составляли 150 см и 100 см соответственно. Таким образом, в обеих группах был строго регламентированный, стандартизированный рестриктивный эффект.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica SPSS 26.0 (IBM Statistic, США).

Оценивалось соответствие количественных данных закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. При выявлении нормального распределения количественные данные описывались в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. При отсутствии нормального распределения — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$).

Если обе выборки подчинялись закону нормального распределения, был применён параметрический критерий t-Стьюдента. Если же группы не подчинялись нормальному распределению, для сравнительного анализа применяли непараметрический критерий U-Манна-Уитни. Различия между данными считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные не имели статистически значимых различий, если $p > 0,05$.

Для описания категориальных данных использовали абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частоту встречаемости, процентное отношение, %).

Результаты

Через 24 месяца после операции были получены положительные результаты, с точки зрения снижения веса в обеих группах. В группе ЛПРЖ средний процент снижения избыточного веса (%EWL) был несколько ниже, чем в группе РуГШ, ($78 \pm 2,2$ против $86,4 \pm 2,5$, $p=0,001$). Среднее снижение ИМТ в группах ЛПРЖ и РуГШ составило $-11,9 \pm 3,8$ против $-13,2 \pm 3,8$ кг/м² ($p=0,012$) соответственно. С точки зрения повторного набора веса, статистической разницы между группами через 24 месяца после операции не выявлено (7 пациентов (4,6%) в группе ЛПРЖ против 4 пациентов (4,1%) в группе РуГШ, $p=0,268$), однако по данному показателю могут быть различия на более поздних сроках наблюдения.

По результатам нашего исследования в группе ЛПРЖ ремиссия АГ достигнута у 46 (72%) пациентов, а в группе РуГШ — у 35 (81%) пациентов, разница статистически достоверна, $p=0,002$. Полная ремиссия СД2 в исследуемых группах составила 16 (59%) и 14 (87%) соответственно, разница статистически значима, $p=0,001$.

В группе ЛПРЖ медианы уровней общего белка и альбумина за 24 месяца снизились с 72 [68;76] до 69 [68;73] и с 47 [45;49] до 44 [41;46] соответственно. Ни у одного пациента в данной группе не наблюдалось снижения показателей белкового обмена ниже возрастной нормы, также не было выявлено симптомов мальабсорбции. В это же время как в группе РуГШ было выявлено более активное снижение данных показателей: общий белок снизился с 72,5 [70;78] г/л до 67 [65;69] г/л, а альбумин — с 46 [42;49] г/л до 38 [35;43] г/л, также в данной группе у 3 (3,1%) пациентов наблюдалось снижение альбумина до 29–32 г/л, а у 5 (5,1%) пациентов наблюдалась диарея со стеатореей, разрешившаяся самостоятельно. Разница между исследуемыми группами статистически значима, $p>0,05$. Однако следует отметить, что медианы лабораторных показателей белкового обмена оставались в пределах возрастных норм в обеих группах на протяжении всего периода исследования.

В группе ЛПРЖ через 24 месяца саркопении прогрессировала лишь у 5 (3,3%) пациентов, разница в этой группе между периодами наблюдения статистически не значима, $p=0,38$. Не выявлено ни одного случая выраженной саркопении после ЛПРЖ в двухлетние сроки наблюдения.

В группе РуГШ через 24 месяца после операции количество пациентов с нормальным ИМСМ снизилось с 79 (80,6%) до 71 (72,5%). Количество пациентов с умеренной саркопенией увеличилось с 19 (19,4%) до 24 (24,5%), а также было выявлено 3 (3%) пациента с признаками выраженной саркопении по данным БИМ. Установлено, что развитие или прогрессирование саркопении в данной группе преимущественно характерно для пожилых пациентов, а также при наличии СД2 или исходных признаках умеренной саркопении.

Обсуждение

Наиболее часто выполняемыми операциями при морбидном ожирении являются лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) и гастроэюношунтирование по Ру (РуГШ). В настоящее время суммарно два

эти метода составляют около 80% всех бариатрических операций, выполняемых во всем мире [5].

Наше исследование демонстрирует хорошие отдаленные результаты в снижении веса в обеих группах, однако РуГШ имеет более выраженный и стойкий эффект, что, безусловно, связано с наличием мальабсорбтивного компонента данной операции. Gamma и соавт. также демонстрируют более высокие темпы снижения веса после РуГШ по сравнению с ЛПРЖ через 5 лет после оперативного вмешательства [12]. Метаанализ Науоз и соавт., опубликованный в 2018 году, также подтверждает более высокую эффективность РуГШ по сравнению с ЛПРЖ в контексте стойкого снижения веса и меньшей частоты повторного набора массы тела в сроки наблюдения от 6 до 52 месяцев [13].

В отношении ремиссии сопутствующих заболеваний, по нашим данным, результаты лечения больных после РуГШ также превосходят результаты лечения после ЛПРЖ. Ремиссия АГ в группе РуГШ составила 81% против 72% ЛПРЖ ($p=0,002$), а ремиссия СД в группе РуГШ — 87% против 59% ЛПРЖ ($p=0,001$), что подтверждают литературные данные. Так, метаанализы Науоз и соавт. и Li и соавт. подтверждают более высокий уровень ремиссии данного заболевания в отдаленные сроки наблюдения (от 12 до 52 месяцев) [13, 14].

Однако наряду с большей эффективностью с точки зрения снижения веса и контроля сопутствующих заболеваний РуГШ демонстрирует большую частоту мальабсорбтивных осложнений и более выраженное прогрессирование саркопении, что наиболее важно для пожилых пациентов, а также при наличии СД2 и исходных признаков саркопении. Так, по результатам БИМ выявлено прогрессирование саркопении у 8 (8,2%), в том числе у 3 (3%) пациентов выявлена выраженная саркопения, по данным БИМ, в то время как в группе ЛПРЖ не было выявлено ни одного случая выраженной саркопении в 24-месячные сроки наблюдения, а прогрессирование умеренной саркопении выявлено лишь у 3 (3,3%) пациентов. Кроме того, в группе РуГШ у 5 (5,1%) пациентов имелись признаки мальабсорбции (диарея в сочетании со стеатореей), купировавшиеся самостоятельно, в то время как в группе ЛПРЖ признаков мальабсорбции не выявлено ни в одном наблюдении.

Следует также отметить, что лабораторные показатели белкового обмена (общий белок, альбумин) у большинства пациентов продолжали оставаться в пределах возрастной нормы, в то время как БИМ демонстрировала снижение ИМСМ. Таким образом, БИМ показала себя как более чувствительный инструмент для раннего выявления нарушений белкового обмена.

Установлено, что наиболее подвержены развитию мальабсорбтивных осложнений и развитию или прогрессированию саркопении пациенты пожилого возраста, а также пациенты, страдающие сахарным диабетом и имеющие признаки саркопении, по данным предоперационного исследования. Так, средний возраст пациентов, у которых было выявлено

прогрессирование явлений саркопении по данным БИМ, составлял $64 \pm 3,4$ года против $57,5 \pm 10,7$ в общей когорте пациентов (разница статистически достоверна, $p=0,041$), а 6 (66,7%) из них страдали сахарным диабетом 2 типа.

Таким образом, рестриктивные операции, безусловно, безопаснее для пожилых пациентов. РуГШ демонстрирует хорошие результаты в снижении веса и ремиссии сопутствующих заболеваний, однако у пожилых пациентов и при наличии СД2 мальабсорбтивный эффект может сопровождаться развитием саркопении и диспротеинемии.

Выводы

РуГШ имеет более выраженный и стойкий эффект по сравнению с ЛПРЖ с позиции снижения веса и контроля

сопутствующих заболеваний, однако демонстрирует более высокую частоту случаев мальабсорбтивных осложнений и развития признаков саркопении.

Биоимпедансометрия является чувствительным методом оценки состояния белкового обмена по сравнению с лабораторными методами, что позволяет использовать её в качестве инструмента для оценки риска развития отдаленных осложнений.

КТ-волюмометрия является эффективным методом исследования рестриктивного эффекта после бариатрических вмешательств.

У пожилых пациентов, а также при выявлении сахарного диабета 2 типа и признаков саркопении целесообразно избегать операций с выраженным мальабсорбтивным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003641. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003641. PMID: 16235331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003641.pub2>
2. Moya-Ramón M, Picó-Sirvent I, Aracil-Marco A. Effects of physical activity programmes in severe obesity before and after bariatric surgery: a current framework. *Eur J Hum Mov.* 2018;41:103-123.
3. Spaniolas K, Kasten KR, Celio A, Burruss MB, Pories WJ. Postoperative Follow-up After Bariatric Surgery: Effect on Weight Loss. *Obes Surg.* 2016;26(4):900-3. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2059-6>
4. Buzgova R, Buzga M, Holeczy P, Zonča P. Evaluation of Quality of Life, Clinical Parameters, and Psychological Distress after Bariatric Surgery: Comparison of the Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care.* 2016;169-176 <https://doi.org/10.1089/bari.2016.0022>
5. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-1832. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
6. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg.* 2014;24(4):522-528. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1121-x>
7. Ching SS, Cheng AK, Kong LW, Lomanto D, So JB, Shabbir A. Early outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy in a multi-ethnic Asian cohort. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(2):330-337. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.05.009>
8. Wang MC, Guo XH, Zhang YW, Zhang YL, Zhang HH, Zhang YC. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Surg.* 2015;81(2):166-171. PMID: 25642879.
9. Cho JM, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systemic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(6):1273-11280. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.03.001>
10. Yang J, Wang C, Cao G, Yang W, Yu S, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy versus roux-en-Y gastric bypass for the treatment of Chinese type 2 diabetes mellitus patients with body mass index 28-35 kg/m(2). *BMC Surg.* 2015;15:88. <https://doi.org/10.1186/s12893-015-0074-5>
11. Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197248>
12. Gamba FP, Siqueira BS, Tsuchiya RS, Tanaka TM, Grassioli S. Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Gastrectomy on weight loss: a retrospective and longitudinal study in the State of Paraná, Brazil. *Rev Col Bras Cir.* 2023;50:e20233431. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20233431-en>
13. Hayoz C, Hermann T, Raptis DA, Brönnimann A, Peterli R, Zuber M. Comparison of metabolic outcomes in patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14633. <https://doi.org/10.57187/smw.2018.14633>
14. Li JF, Lai DD, Lin ZH, Jiang TY, Zhang AM, Dai JF. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(1):1-11. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000041>

Информация об авторах

Александр Георгиевич Хитарьян, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; заведующий хирургическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2108-2362>, khitaryan@gmail.com.

Information about the authors

Aleksandr G. Khitaryan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases №3, Rostov State Medical University; Head of the Surgical Department, Clinical Hospital "Russian Railway-Medicine", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2108-2362>, khitaryan@gmail.com.

Абовян Арутюн Араратович, ассистент кафедры хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3127-9935>, abovyan97@mail.ru.

Межунц Арут Ваграмович, ассистент кафедры хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-хирург, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7787-4919>, arut.mezhunts@mail.ru.

Орехов Алексей Анатольевич, доцент кафедры хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-хирург, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3782-2860>, orekhov_aa@rostgmu.ru.

Карукес Роман Викторович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Батайск, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-9840-7825>, karukes@yandex.ru.

Мельников Денис Андреевич, ассистент кафедры хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-хирург, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1829-3345>, d.melnikov@clcorp.ru.

Рогут Александр Александрович, врач-хирург, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0077-1273>, Sanek6453@mail.ru.

Денис Юрьевич Пуковский, врач-хирург, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-1370-0657>, Kolu4ii18@yandex.ru.

Arutyun A. Abovyan, Assistant of the Department of Surgical Diseases №3 Rostov State Medical University; Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine» Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3127-9935>, abovyan97@mail.ru.

Arut V. Mezhunts, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Diseases №3, Rostov State Medical University; Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine» Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7787-4919>, arut.mezhunts@mail.ru.

Aleksey A. Orekhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases №3, Rostov State Medical University; Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway Medicine» Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3782-2860>, orekhov_aa@rostgmu.ru.

Roman V. Karukes, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine», Bataysk, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-9840-7825>, karukes@yandex.ru.

Denis A. Melnikov, Assistant of the Department of Surgical Diseases №3, Rostov State Medical University; Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine» Rostov-on-Don; <https://orcid.org/0000-0002-1829-3345>, d.melnikov@clcorp.ru.

Aleksandr. A. Rogut, Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway Medicine» Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0077-1273>, Sanek6453@mail.ru.

Denis U. Pukovsky, Surgeon of the Surgical Department, Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine» Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1370-0657>, Kolu4ii18@yandex.ru.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 07.10.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 09.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 09.01.2024

УДК: 616.1./4:612
Обмен опытом
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-121-125>

К некоторым вопросам теории человеческого организма

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. Предметом медицинской науки является здоровье человека. Здоровье — свойство организма. Осмыслить это возможно лишь в рамках теоретической модели. До настоящего времени таких моделей не существует, одной из попыток создать её явилась теория функциональных систем Анохина П.К., однако она не была закончена. Одновременно отсутствуют теоретические модели и более простых организмов, чем человек. Более того, нет и методологии создания таких моделей. Эмпирические подходы, реализуемые в частных медицинских науках, такие как физиология, анатомия, цитология и др., ни в коей мере не могут стать основой для формирования теоретической модели организма без чего понимание здоровья невозможно. В данной статье предложена основа для разработки модели человеческого организма.

Ключевые слова: функциональные системы, модель человеческого организма, теоретическая медицина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова Н.И., Волков А.В. К некоторым вопросам теории человеческого организма. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):121-125. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-121-125.

On some questions of the theory of the human body

N.I. Volkova, A.V. Volkov

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

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

Annotation. The subject of medical science is human health. Health is a property of the body. This can only be understood within the framework of a theoretical model. To date, such models do not exist; one of the attempts to create it was the theory of functional systems by P.K. Anokhin, however, it was not completed. At the same time, there are no theoretical models of simpler organisms than humans. Moreover, there is no methodology for creating such models. Empirical approaches implemented in private medical sciences, such as physiology, anatomy, cytology, etc., can in no way become the basis for the formation of a theoretical model of the body, without which understanding health is impossible. This article proposes a framework for developing a model of the human body.

Keywords: functional systems, model of the human body, theoretical medicine.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N.I., Volkov A.V. On some questions of the theory of the human body. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):121-125. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-121-125.

Реальную клетку можно создать в лаборатории из отдельных элементов, не зная во всех деталях, как они взаимодействуют друг с другом. Для компьютерного моделирования (то есть теоретической модели) это не годится. Появление сверхскоростных секвенаторов... существенно ускорили поиск упущенных (неизвестных) элементов, однако обилие полученных при этом данных о нуклеотидных последовательностях и активности разнообразных генов не помогло разобраться с тем, как элементы komponуются (взаимодействуют). Генетик Сидни Бренэр назвал такую ситуацию «много шума из ничего». Слишком часто эксперименты проводились вслепую, и их результаты мало что говорили о поведении более крупных систем, обеспечивающих работу организма.

**Маркус Коверт (Markus W. Covert),
разработчик компьютерной модели клетки**

Актуальность вопроса и его состояние

Всякий объект как предмет научного познания становится таковым в силу своей определенности. Определённостью вещи является синтез её формы и содержания.

Организм человека — не исключение. Изучением его формы, как внешней, так и внутренней, занимается анатомия, содержанием, то есть процессами, происходящими в организме, занимается физиология. Известно, что

организм живых существ, в том числе и человека, представляет собой чрезвычайно сложный объект и описание его, даже качественное, — также сложная задача. До настоящего времени в методологии как анатомии, так и физиологии преобладают эмпирические подходы к изучению организма человека: наблюдается отсутствие общих моделей строения и функционирования организма даже на качественном уровне. Конечно, этот дефицит теоретического осмысления накопленных знаний в области анатомии и физиологии осознается и реализуется в попытках создать такие синтетические науки как интегративная физиология и физиологическая анатомия (<https://inphysiology.ru/index.php/main>), [1], но и в их рамках не выработаны теоретические модели организма. И более того, в рамках изучения составляющих организма как в анатомии, так и в физиологии была утеряна его цельность, и это утеря, оправданная в период первичного накопления знаний, становится серьезной проблемой на этапе использования накопленного массива знаний. Кроме того, понимание феномена организма с точки зрения медицины требует выработки специфических, медицинских подходов к описанию здорового и нездорового организма, болезни, функциональной недостаточности. И такого рода понимание невозможно вне контекста цельности организма.

Попыткой выработать методологию такого рода описания была теория функциональных систем Анохина П.К. [2], который разрабатывал и применял теорию систем к описанию организма, в том числе человеческого.

Как известно, теория систем отражает организацию и поведение объектов, образованных множеством элементов, находящихся в отношениях друг с другом и образующих цельность, единство [3]. Таким образом, сущностью теории функциональных систем Анохина П.К. является рассмотрение организма человека как сложного, но цельного объекта (системы) и выявление иерархии и организации системных структур организма (функциональных систем). Раскрытие закономерностей формирования структур организма, в конце концов должно было объяснить и основные правила его существования. Однако программа создания модели функционирования организма в рамках теории функциональных систем не была реализована и осталась незавершенной.

Согласно Анохину П.К. [2], функциональные системы — «динамически складывающиеся единицы интеграции целостного организма, избирательно объединяющие специальные центральные и периферические образования и направленные на достижение результатов приспособительной деятельности. Система, осуществляющая качественно очерченный приспособительный эффект, все части которой вступают в динамические, экстренно складывающиеся функциональное объединение на основе непрерывной обратной информации о приспособительном результате», была названа Анохиным П.К. (1935 г.) «функциональной системой».

По мнению Анохина П.К., состав функциональной системы не определяется топографической близостью структур или их принадлежностью к какому-либо разделу анатомической классификации. В функциональную систему могут быть избирательно вовлечены как близко, так и отдаленно расположенные структуры организма.

Она может вовлекать дробные разделы любых цельных в анатомическом отношении системы и даже частные детали отдельных органов. Единственным же критерием полноты этих объединений является конечный приспособительный эффект для целого организма, наступающий при развертывании процессов в данной функциональной системе.

Функциональные системы — единица целостной деятельности организма. Они представляют собой динамические, саморегулирующиеся организации, формирующиеся на метаболической основе или под влиянием факторов окружающей, а у человека (в первую очередь) — социальной среды. Каждая функциональная система с помощью нервной и гуморальной регуляции избирательно объединяет различные органы и ткани для обеспечения полезных для организма приспособительных результатов. С позиции теории функциональных систем утрачивается традиционный органно-принцип построения физиологических функций. Одни и те же органы и ткани объединяются различными функциональными системами для обеспечения специфических результатов их деятельности.

Любая функциональная система, согласно представлениям Анохина П.К., имеет принципиально однотипную организацию и включает следующие общие универсальные для разных систем периферические и центральные узловые механизмы: 1) полезный приспособительный результат как ведущее звено функциональной системы; 2) рецепторы результата; 3) обратную афферентацию, идущую от рецептора результата в центральное образование функциональной системы; 4) центральную архитектуру, представляющую избирательно объединение функциональных систем первых элементов разных уровней; 5) исполнительные соматические, вегетативные и эндокринные компоненты, включающие организованное целенаправленное поведение [2].

Однако этот подход является ошибочным. Согласно теории автоматического регулирования (а организм человека представляет собой именно такого рода объект), любая автоматически управляемая система состоит из следующих элементов: датчиков (рецепторов), исполнительных механизмов, управляющего органа, закона управления. Согласно Анохину П.К., все эти элементы в функциональных системах организма изоморфны, однако известно, что это не так. Все рецепторы и исполнительные органы в организме специфичны и не являются взаимозаменяемыми. Это же касается законов управления и управляющих органов. Общеизвестно, что требуется большое время на формирование новых навыков при необходимом отказе от уже устоявшихся реакций организма.

Исходя из этого, тезис о возникающих по мере необходимости функциональных системах и перестройка их в случае возникновения новых потребностей (идея об универсальности систем организма, как функциональных, так и управляющих) является несостоятельной. Также несостоятельной является идея об универсальности или быстром синтезе законов управления, так как они обусловлены либо жестким биологическим детерминированием, либо длительным формированием в ходе научения, в том числе методом проб и ошибок.

Также представляется ошибочной идея об изоморфности управляющих органов в смысле отсутствия их специализации для решения тех или иных задач управления организмом. Такой взгляд является следствием необходимости организации быстрого доступа (а не поиска) к участкам хранения конкретного закона управления и его реализации.

Кроме того, сама концепция функциональных систем в этом виде не смогла объяснить функционирование и организацию организма, в том числе и человеческого.

С учётом выше сказанного требуется внесение существенных изменений в теорию функциональных систем и переход от концепции «Организм — неопределённые изоморфные функциональные системы» к концепции «Организм — конкретные, счётные функциональные системы».

Так как мы рассматриваем человеческий организм с точки зрения медицины, то в центре нашего внимания оказывается здоровье организма, то есть способность его функционировать неопределённо долго [4]. Исходя из этого, нас интересует организация организма с точки зрения его функционирования.

Теоретические основы устройства человеческого организма.

Организм и жизнь. Согласно Иорданскому Н.Н. [5], организм — элементарная единица (особь) биологического вида, обладающая всеми основными жизненными свойствами (обменом веществ, способностью поддерживать стабильность своей организации и воспроизводить её в процессах размножения, с передачей наследственных признаков следующим поколениям).

Большая медицинская энциклопедия (3-е издание) определяет организм как всякое живое существо, в том числе и человека, указывая на то, что организм обладает совокупностью признаков и свойств, отличающих его от неживой природы [6].

При построении сущностного определения организма, в том числе и человеческого, необходимо отметить, что организм есть биологическая данность в чистом виде (без индивидуального и коллективного опыта) представляющая собой материальное тело, осуществляющее жизнь.

Что же такое «жизнь»? Это самореализующаяся субстанция. В понятие самореализации входит следующее: 1) наличие плана и аппарата возникновения, становления, развития себя; 2) наличие плана и аппарата самосохранения; 3) наличие плана и аппарата самовоспроизводства.

Тело есть условие биологической жизни, но сама жизнь возникает как результат взаимодействия тела и окружающей среды. Жизнь — реакция тела на окружающую среду. При этом взаимодействию тело функционирует, то есть приобретает свойства организма. Иными словами, организм — функционирующее тело. В свою очередь тело обусловлено своим строением теми химическим соединениям, из которых оно образовано, и окружающей средой.

Что касается человека, то он является симбиозом организма и личности, причём ведущую роль играет личность, созревание и развитие которой происходит значительно позже, чем созревание организма (зрелость организма наступает в 16–18 лет, личности — в 25–40 лет). Если с

точки зрения биологической с наступления детородного возраста и рождением потомства, цикл биологической самореализации заканчивается, то с точки зрения самореализации личности он ещё может не наступить, поэтому усилия личности человека направлены на продление биологической жизни.

В общем случае «организм» и «живая особь» — понятия, которые не совпадают и различаются на величину биологически недетерминированной информации, циркулирующей в особи. В простейших видах разницы между особью и организмом нет, максимум разницы обнаруживается у человека.

Организация организма. Единичной формой жизни является клетка, поскольку только она обладает свойством биологической самореализации. Соответственно, единичная функционирующая клетка есть организм, но также существует жизнь в коллективе — многоклеточный организм. Такая форма не порождает новый вид жизни. В многоклеточном организме клетка остается единицей жизни. Жизнь не меняет масштаб, повышается лишь эффективность функционирования клеток. Повышение эффективности происходит за счёт следующего: 1) создания оптимальных стабильных условий для функционирования клетки (гомеостаз); 2) целенаправленных коллективных действий; 3) коллективных эффектов. Понятно, что в организме, состоящем из одной клетки, вышеуказанные эффекты невозможны. В многоклеточных организмах каждая клетка продолжает выполнять все функции, свойственные и одноклеточному организму, однако к этим функциям добавляются дополнительные, предназначенные для обеспечения коллективных потребностей. При этом клетки, имеющие одинаковые дополнительные (коллективные) функции, как правило, объединяются в ткани, органы, системы органов именно по функциональному признаку (однако не только по нему, но и конструктивно).

Количество клеток в каждой функциональной системе, обеспечивающей те или иные коллективные функции, обусловлено либо объёмом выполнения тех или иных функций в интересах всех клеток организма, либо минимальной потребностью в количестве клеток для формирования функционального аппарата.

Функциональные системы клеточного уровня в одноклеточных организмах детерминированы биологически и полностью управляются ДНК.

В многоклеточных организмах ситуация отличается. Дело в том, что клетка в многоклеточном организме выступает как единство противоположностей: с одной стороны, как самодостаточный субъект самореализации, с другой стороны, как объект взаимодействия с окружающей действительностью опосредованно, через коллективную жизнь, через реализацию одной из коллективных функций. Так формируются две системы управления функционирования клетки в многоклеточном организме: одна система управления жизни клетки — ДНК, вторая — управление клеткой как участником коллективной деятельности.

Функциональные системы человеческого организма. При рассмотрении вопросов организации человеческого организма будем использовать термин «функциональные системы», однако смысл его будет несколько

отличаться от того смысла, который придавал ему Анохин П.К. В нашем понимании функциональная система организма — это ряд специализированных клеток, выполняющих набор операций, необходимый и достаточный для реализации определенной функции в интересах всех клеток, составляющих организм. Все функциональные системы в организме организованы одинаково: датчики — рецепторы, исполнительные органы — клетки, выполняющие определенные операции, управляющие органы, законы управления. Функциональные системы строго специализированы и могут реализовывать заранее определенный набор функций. Гибкость регулирования организмом достигается через сочетание использования нескольких функциональных систем для регулирования тех или иных параметров.

Каковы же функции, реализуемые функциональными системами в организме?

Как было указано выше, смыслом объединения клеток в организме является повышение эффективности их функционирования. За счёт чего?

Прежде всего за счёт специализации функций, при которой каждая клетка организма помимо своей индивидуальной жизни, выполняет какую-либо операцию в интересах всего организма, и очевидно, что эта одна операция будет выполняться более эффективно, чем много операций сразу.

Также в результате повышения эффективности функционирования клеток в многоклеточном организме у организма появилась возможность — ресурсы для возникновения и поддержания функционирования клеток, не обеспечивающих жизнь других клеток непосредственно ресурсами или услугами, но дополнительно повышающие эффективность функционирования всех остальных клеток организма (клеток нервной системы и высшей нервной системы). Их наличие повысило эффективность деятельности всех клеток организм за счёт целенаправленности действий и прогностичности.

Соответственно, достижение вышеуказанных эффектов происходит через определенный набор функциональных систем организма, отвечающих за реализацию той или иной функции. В свою очередь функциональные системы имеют свою определённую анатомическую конструкцию и свои законы функционирования. При этом

следует понимать, что составные части каждой функциональной системы далеко не всегда представлены целыми органами и тканями, но могут образовываться частями органов, тканей, просто скоплением клеток.

Как будут классифицированы функциональные системы организма? Естественно, по видам функций, реализуемыми ими.

Первая группа функций — поддержание гомеостаза организма. Это системы двух типов — обеспечение параметров внутренней среды и предотвращение посторонней жизни в организме. Вторая группа функций — обеспечение целенаправленности действий. Эти системы также представлены двумя типами: первый тип функциональных систем обеспечивающий жизненно важные функции управляется вегетативной нервной системы; второй тип функциональных систем, обеспечивающий целенаправленность действий, управляется центральной нервной системой. Третья группа функций — координация и согласование работы всех клеток организма друг с другом, с окружающей средой и ситуацией, складывающейся в организме (болезнь, интенсивная деятельность, беременность и др.). Функциональные системы этой группы управляются посредством эндокринной системы.

Все функциональные системы независимы друг от друга в том смысле, что не существует единого центра интеграционного управления ими, но управленческое взаимодействие этих систем осуществляется через пересекающиеся параметры. В противном случае при выходе какого-либо параметра за пределы регулирования крайне сложно было бы его восстановить, так как это привело бы к разбалансированию всей системы управления.

Выводы

Все клетки многоклеточного организма управляются в их жизни клеточной ДНК, однако каждая клетка включена дополнительно в один или несколько контуров управления, такие как контур координации деятельности клеток в организме, контур целенаправленных действий, контур поддержания параметров среды организма.

На основе изложенной модели организации организм представляется возможным построить полную классификацию систем организма, что в свою очередь позволит создать численную модель организма.

ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Нормальная анатомия человека*: Учебник. В 2 кн. Кн. 1. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010. *Normal'naya anatomiya cheloveka*: Uchebnik. V 2 kn. Kn. 1. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2010. (In Russ.)
2. Анохин П.К., Судаков К.В. Функциональные системы. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Том 26*. Под ред. Петровского Б.В. М.: Издательство Советская Энциклопедия; 1978. Anokhin P.K., Sudakov K.V. Funktsional'nye sistemy. In: Petrovskiy B.V., ed. *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. 3-e izd. Tom 26*. Moscow: Izdatel'stvo Sovetskaya Entsiklopediya; 1978. (In Russ.)
3. Садовский В. Н. Система. В кн.: *Большая Советская Энциклопедия. 3-е изд. Том 26*. Под ред. Петровского Б.В. М.: Издательство Советская Энциклопедия; 1978. Sadvovskii V. N. Sistema. In: Petrovskiy B.V., ed. *Bol'shaya Sovetskaya Entsiklopediya. 3-e izd. Tom 26*. M.: Izdatel'stvo Sovetskaya Entsiklopediya; 1978. (In Russ.)
4. Волкова Н.И., Волков А.В. Форма и содержание "Болезни". *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):116-121. Volkova N.I., Volkov A.V. Form and content of «disease». *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):116-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-116-121>
5. Иорданский Н.Н. Организм. В кн.: *Большая российская энциклопедия. Том 24*. Москва; 2014. Iordanskii N.N. Organizm. In: *Bol'shaya rossiiskaya entsiklopediya. Tom 24*. Moskva; 2014. (In Russ.)

6. Смирнов И.Н. Организм. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Том 17.* Под ред. Петровского Б.В. М.: Издательство Советская Энциклопедия; 1978.

Smirnov I.N. Organizm. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. 3-e izd. Tom 17.* Moscow: Izdatel'stvo Sovetskaya Entsiklopediya; 1978. (In Russ.)

Информация об авторах

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

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

Information about authors

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

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 22.07.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 06.12.2023

УДК: 616.24

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140>

Использование метода искусственных нейронных сетей для интегрирования в систему поддержки принятия решений как инструмент оптимизации амбулаторного ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

Т.В. Таютина¹, С.В. Шлык¹, А.С. Водопьянов², Т.М. Казарян¹

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

²Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Владимировна Таютина, tarus76@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить возможность использования искусственных нейронных сетей для интегрирования в систему поддержки принятия врачебных решений в качестве оптимизации амбулаторного ведения пациентов с ХОБЛ. **Материалы и методы:** проведено динамическое наблюдение 150 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, состоящих на диспансерном учёте по основному заболеванию, завершивших амбулаторный этап лёгочной реабилитации после перенесённого обострения средней степени тяжести. Материалом исследования явилась универсальная анкета из 69 показателей, включающих данные анамнеза, клиники, лабораторной и инструментальной диагностики. Создана четырехслойная нейронная сеть: первые два слоя — 69 нейронов, третий слой — 34 нейрона, последний слой — 3 нейрона. Использовано программное обеспечение на языке программирования Java с использованием модуля Encog 3.4. **Результаты:** использование возможностей искусственных нейронных сетей для интеграции в систему поддержки врачебных решений при амбулаторном ведении пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких показало высокую специфичность. **Заключение:** прогностическая модель реализована в виде компьютерной программы «Программа прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (CardioRisk)» и внедрена в работу амбулаторно-поликлинических учреждений г. Ростова-на-Дону.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, система поддержки принятия врачебных решений, искусственные нейронные сети.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Таютина Т.В., Шлык С.В., Водопьянов А.С., Казарян Т.М. Использование метода искусственных нейронных сетей для интегрирования в систему поддержки принятия решений как инструмент оптимизации амбулаторного ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):126-140. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140.

Using the method of artificial neural networks for integration into the decision support system as a tool for optimizing outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease

T.V. Tayutina¹, S.V. Shlyk¹, A.S. Vodopyanov², T.M. Kazaryan¹

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

²Federal State Health Institution Rostov Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Tatiana V. Tayutina, tarus76@mail.ru

Annotation. Objective: to evaluate the possibility of using artificial neural networks for integration into the medical decision support system as an optimization of outpatient management of patients with COPD. **Materials and methods:** a dynamic follow-up of 150 patients with chronic obstructive pulmonary disease, registered at the dispensary for the underlying disease, who completed the outpatient stage of pulmonary rehabilitation after a moderate exacerbation was carried out. The material of the study was a universal questionnaire of 69 indicators, including anamnesis, clinic, laboratory and instrumental diagnostics. A four-layer neural network has been created: the first two layers — 69 neurons, the third layer — 34 neurons and the last layer — 3 neurons. **Results:** the software was used in the Java programming language using the Encog 3.4 module. **Conclusion:** the use of the

capabilities of artificial neural networks for integration into the medical decision support system in the outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease has shown high specificity. The predictive model is implemented in the form of a computer program: "The program for predicting an unfavorable outcome, the development of cardiovascular complications and the effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" and was introduced into the work of outpatient polyclinic institutions in Rostov-on-Don.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, medical decision support system, artificial neural networks.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Tayutina T.V., Shlyk S.V., Vodopyanov A.S., Kazaryan T.M. Using the method of artificial neural networks for integration into the decision support system as a tool for optimizing outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):126-140. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140.

Введение

По данным ВОЗ, ХОБЛ является третьей причиной всех смертей. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек [1]. Целью оптимизации амбулаторного ведения пациентов с ХОБЛ, помимо замедления темпов прогрессирования основного заболевания и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений, является улучшение социальной адаптации пациента, реализуемое посредством амбулаторного этапа реабилитации [2].

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — это программное обеспечение, позволяющее путём сбора и анализа информации влиять на принятие врачом решения при обследовании пациента, диагностике, назначении лечения с целью снижения ошибок и повышения качества оказываемой медицинской помощи [3,4].

Поскольку в настоящее время многие врачи ориентированы на концепцию доказательной медицины, данные системы рассматриваются как медицинские технологии, потенциально способствующие повлиять на состояние больного, но при этом должны быть научно обоснованными, эффективными и безопасными [3,4].

Искусственные нейронные сети (ANN), являются составной частью интеллектуальных систем, имитирующих или моделирующих рассуждение врача и состоят из взаимосвязанных элементов, называемых нейронами, взаимодействующих для определения решений конкретных проблем. Процесс обучения ANN основан на примерах: вместо набора инструкций по выполнению конкретной задачи им даются примеры для анализа и поиска способа решения [5–7].

Использование ANN при прогнозировании индивидуального риска неблагоприятного исхода основного заболевания, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности амбулаторного этапа медицинской реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) для интеграции в систему поддержки принятия решений позволит повысить эффективность амбулаторного ведения пациентов.

Цель исследования — оценить возможность использования ANN для интегрирования в СППВР в качестве оптимизации амбулаторного ведения пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование вошли 150 пациентов с ХОБЛ, наблюдающихся амбулаторно по месту жительства и состоящих на диспансерном учёте по основному заболеванию в ГБУ РО «Городская поликлиника № 4» в г. Ростове-на-Дону, ГБУ РО «Городская поликлиника № 1» в г. Ростове-на-Дону. Медиана возраста пациентов с ХОБЛ составила

61,0 [58,9; 62,4; ДИ — 95%] лет. В группе наблюдения было 110 (73,3 %) мужчин и 40 (26,7 %) женщин. Индекс пачка лет составил 30,0 [19,9; 25,1 ДИ — 95%] лет.

Медиана длительности основного заболевания — 8,0 [4,7; 5,9 ДИ — 95%] лет. Медиана длительности диспансерного наблюдения составила 5,0 [3,8; 4,7 ДИ — 95%] лет.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с GOLD 2020 г. на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, данных объективного статуса, спирометрии (по стандартной методике с оценкой постбронходилатационных значений ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, в пробе с сальбутамолом в дозе 400 мкг). Основным показателем, указывающим на наличие ХОБЛ, выступало постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70 [8].

Критерии включения в исследование: подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; пациенты обоёго пола в возрасте старше 18 лет; установленный диагноз ХОБЛ не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование. Критерии невключения: обострение ХОБЛ на момент участия в исследовании; наличие установленной связи с профессиональными вредностями; необходимость и наличие показаний для длительной кислородотерапии; ИМТ менее 18,5 кг/м²; злокачественное новообразование вне зависимости от локализации и стадии, включая наличие в анамнезе; сопутствующие заболевания лёгких, такие как опухоль лёгких, интерстициальные заболевания лёгких, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, бронхоэктатическая болезнь; хирургические вмешательства с уменьшением объёма лёгких в анамнезе. Кроме того, были учтены индивидуальные возможные ограничения для полноценного участия в амбулаторных программах лёгочной реабилитации, включающих лечебную физкультуру и физическую реабилитацию: наличие дыхательной недостаточности третьей степени, декомпенсированной сердечной недостаточности, патологии опорно-двигательного аппарата с резким ограничением подвижности суставов и в остром периоде. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России.

Исходя из того, что обучение искусственных нейронных сетей основано на анализе примеров, осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами, состоящими на диспансерном учёте у участкового врача-терапевта и прошедшими амбулаторный этап лёгочной реабилитации после обострения ХОБЛ средней степени тяжести, не потребовавшего госпитализации. В амбулаторных условиях на 25-й день от начала обострения после купирования всех основных

симптомов на фоне продолжающейся базисной терапии проводилось два этапа физической реабилитации: первый — 10 дней — ежедневно лечебная гимнастика под контролем инструктора физиотерапевтического отделения и дозированная ходьба (150 метров 2 раза в день в режиме 75 шагов в минуту со скоростью 3 км/ч), второй этап — 14 дней — лечебная физкультура 4 раза в неделю в домашних условиях и дозированная ежедневная ходьба по 300 м и подъём на один лестничный пролёт два раза в день в режиме 75 шагов в минуту со скоростью 3 км/час.

Перед реализацией амбулаторного этапа реабилитации и после него всем пациентам была проведена оценка выраженности клинических симптомов основного заболевания, структурных и функциональных нарушений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем (спирометрия, пульсоксиметрия в покое и при физической нагрузке, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с оценкой состояния правых и левых отделов сердца), компьютерная томография лёгких, определена степень ограничения толерантности к физической нагрузке и прогностический индекс в плане 4-летней выживаемости (индекс BODE). Кроме того, для раннего выявления системного и периферического атеросклероза в соответствии с наличием одного из факторов риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХОБЛ, а именно гиперхолестеринемия, ожирение, повышение уровня артериального давления, была проведена доплерография брахиоцефальных артерий и рассчитан лодыжечно-плечевой индекс.

В ходе динамического наблюдения, высокий риск неблагоприятного исхода основного заболевания был определён как увеличение значения прогностического показателя 4-летней выживаемости индекса BODE, включающего оценку степени выраженности бронхиальной обструкции, снижения индекса массы тела, тяжесть одышки и результаты теста шестиминутной ходьбы [1].

Интегральная оценка эффективности амбулаторного этапа реабилитации включала в себя анализ в динамике выраженности одышки (по шкале mMRS), степени влияния основного заболевания на качество жизни пациента (по шкале CAT — COPD), отношения ОФВ1 к ФЖЕЛ, степени толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), уровня сатурации крови кислородом методом пульсоксиметрии до и после физической нагрузки

с целью выявления десатурации как признака системной гипоксемии (снижение уровня сатурации, измеренной пульсоксиметрией при проведении теста 6-минутной ходьбы на $\geq 4\%$, что определяется при вычитании показателя сатурации после нагрузочного теста из величины показателя до теста или при снижении уровня сатурации после нагрузки ниже 88%). Динамику показателей оценивали при помощи балльной системы: 4 балла — показатель улучшился более чем на 25%, 3 балла — на 15–25%, 2 балла — 5–15%, 1 балл — 0–5%, 0 баллов — показатель не изменился. Процент изменения значения показателей рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{при } x_2 > x_1: (x_2/x_1 - 1) * 100 \%,$$

$$\text{при } x_2 < x_1: (x_1/x_2 - 1) * 100 \%,$$

где x_1 — значение показателя до реабилитационных мероприятий, x_2 — значение показателя после реабилитационных мероприятий.

После этого определяли общее количество баллов и рассчитывали средний балл по следующей формуле:

$$(mMRS(\text{балл динамики показателя}) + CAT(\text{балл динамики показателя}) + ОФВ1/ФЖЕЛ (\text{балл динамики показателя}) + ТШХ (\text{балл динамики показателя}))/4.$$

При наличии у пациента признаков десатурации (снижение уровня сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы на $\geq 4\%$ или снижение уровня сатурации после нагрузки ниже 88%) после окончания амбулаторного этапа реабилитации от определенного расчётным методом среднего балла отнимали один балл (-1), после чего оценивали эффективность амбулаторного этапа реабилитации в баллах: 0–1 балл — неэффективность реабилитационных мероприятий, 2 балла и более — эффективность реабилитационных мероприятий с клиническим улучшением.

Была составлена универсальная анкета из 69 показателей. Список функций включал как непрерывные, так и категориальные переменные с различными единицами измерения и ответами. Каждое клиническое наблюдение содержало переменные, которые были объединены в 15 категорий, включающих анamnестические, физикальные данные, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследования (табл. 1).

Цель исследования реализовывалась в предсказании значения прогностического признака объекта по его

Таблица / Table 1

Категории оцениваемых показателей в качестве вероятно значимых при построении ANN
 Categories of estimated indicators as probably significant in the construction of ANN

Категория / Category	Оцениваемые показатели / Estimated indicators
Общие данные / General data	Мужчина – параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / The male parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Среднее кровяное давление / Average blood pressure
	Параметр «Женщина» оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / The female parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Возраст (лет) / Age (years)
	Индекс курильщика (пачка-лет) / Smoker's index (pack-years)
	Частота сердечных сокращений / Heart rate
	Частота дыхания / Respiratory rate

Таблица / Table 1 (продолжение)

Категория / Category	Оцениваемые показатели / Estimated indicators
Антропометрические данные / Anthropometric data	Рост (см) / Height (cm)
	Вес (кг) / Weight (kg)
	Индекс массы тела (кг/м ²) / Body mass index (kg/m ²)
	Среднее артериальное давление (АД ср=ДАД+((ДАД-САД)/2) / Average blood pressure (BP mid=DBP+((DBP-SBP)/2)
Клинические проявления основного заболевания / Clinical manifestations of the underlying disease	Клинический тип (А, В, Е): параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Clinical type (A, B, E): the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Выраженность одышки (баллы по шкале mMRS) / Severity of shortness of breath (MMRs scores)
	Качество жизни (баллы по шкале CAT) / Quality of life (CAT scores)
	Количество обострений (за год) / Number of exacerbations (per year)
	Переносимость физической нагрузки (баллы по шкале Borge) / Exercise tolerance (Borge scores)
	Индекс BODE (баллы) / BODE Index (points)
	Индекс SCORE (%) / SCORE index (%)
	Тест шестиминутной ходьбы (м) / Six-minute walk test (m)
Функция внешнего дыхания / The function of external respiration	Сатурация крови кислородом SpO ₂ , % / Blood oxygen saturation SPO ₂ , %
	Форсированная жизненная ёмкость лёгких ФЖЕЛ (%) / Accelerated vital capacity of the lungs FVC (%)
	Объём форсированного выдоха за 1 секунду ОФВ ₁ (%) / Volume of forced exhalation in 1 second FEV ₁ (%)
	Индекс Тиффно ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (%) / Tiffno Index FEV ₁ /FVC (%)
	Мгновенная объёмная скорость на уровне 25 % от ФЖЕЛ - МОС ₂₅ (%) / Instantaneous volumetric velocity at the level of 25% of FVC - MEF ₂₅ (%)
	Мгновенная объёмная скорость на уровне 50 % от ФЖЕЛ МОС ₅₀ (%) / Instantaneous volumetric velocity at the level of 50% of FVC MEF ₅₀ (%)
	Мгновенная объёмная скорость на уровне 75 % от ФЖЕЛ МОС ₇₅ (%) / Instantaneous volumetric velocity at the level of 75% of FVC MEF ₇₅ (%)
Рентгенологический признак по данным спиральной компьютерной томографии высокого разрешения / X-ray sign according to high-resolution spiral computed tomography	Признаки диффузного бронхита: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Signs of diffuse bronchitis: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Признаки буллезной и диффузной эмфиземы: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Signs of bullous and diffuse emphysema: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Сочетание бронхита и эмфиземы лёгких: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / The combination of bronchitis and emphysema of the lungs: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
Маркеры атеросклеротического поражения сосудов / Markers of atherosclerotic vascular lesion	Толщина интима-медиа (по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий), (см) / Intima-media thickness (according to ultrasound examination of brachiocephalic arteries), (cm)
	Лодыжечно-плечевой индекс / Ankle-shoulder index
Показатели гемодинамики и структурно-функционального состояния правого и левого желудочка / Indicators of hemodynamics and structural and functional state of the right and left ventricles	Толщина стенки правого желудочка (мм) / Wall thickness of the right ventricle (mm)
	Левое предсердие (мм) / Left atrium (mm)
	Систолическое давления в лёгочной артерии СДЛА (мм рт. ст) / Systolic pressure in the pulmonary artery SPLA (mmHg)
	Фракция выброса левого желудочка ФВ ЛЖ (%) / Left ventricular ejection fraction LVF (%)
	E/A на трикуспидальном клапане / E/A on the tricuspid valve

Таблица / Table 1 (окончание)

Категория / Category	Оцениваемые показатели / Estimated indicators
Показатели электрофизиологического состояния сердечно-сосудистой системы / Indicators of the electrophysiological state of the cardiovascular system	Индекс variability сердечного ритма SDNN / Heart Rate Variability Index SDNN
	Циркадный индекс ЦИ / Circadian Index CI
	Фибрилляция предсердий: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Atrial fibrillation: parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Желудочковая экстрасистолия: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Ventricular extrasystole: parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Наджелудочковая экстрасистолия: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Supraventricular extrasystole: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Депрессия сегмента ST, по данным ЭКГ: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / ST segment depression according to ECG data: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
Показатели общего анализа крови / Indicators of the general blood test	Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)
	Эритроциты, $10^{12}/л$ / Red blood cells, $10^{12}/l$
	Лейкоциты, $10^9/л$ / White blood cells, $10^9/l$
	Скорость оседания эритроцитов (мм/ч) / Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)
Биохимические показатели крови / Biochemical parameters of blood	C-реактивный белок (г/л) / C-reactive protein (g/l)
	Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)
	Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/l)
	Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine (mmol/l)
Электролиты крови / Blood electrolytes	K^+ (ммоль/л) / K^+ (mmol/L)
	Na^+ (ммоль/л) / Na^+ (mmol/L)
Показатели липидограммы / Lipidogram indicators	Общий холестерин (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/l)
	Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/l)
	Липопротеины очень низкой плотности-холестерин (ммоль/л) / Very low density lipoproteins-cholesterol (mmol/l)
	Липопротеины высокой плотности-холестерин (ммоль/л) / High-density lipoproteins-cholesterol (mmol/l)
Показатели свертывающей системы / Indicators of the coagulation system	Протромбиновое время (сек.) / Prothrombin time (sec.)
	МНО (y.e.) / INR (cu.)
Показатели общего анализа мокроты / Indicators of the general sputum analysis	Нейтрофилы (кл./в поле зрения) / Neutrophils (cl./in the field of view)
	Эозинофилы (кл./в поле зрения) / Eosinophils (cl./in the field of view)
Наличие сопутствующей патологии / The presence of concomitant pathology	Артериальная гипертензия: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Arterial hypertension: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Постинфарктный кардиосклероз: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Postinfarction cardiosclerosis: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Сахарный диабет: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Diabetes mellitus: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Острый коронарный синдром в анамнезе: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Acute coronary syndrome in the anamnesis, the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Acute cerebrovascular accident in the anamnesis: the parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Хроническая сердечная недостаточность: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / Chronic heart failure parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)
	Ожирение: параметр оценивался как 1 (положительно) или 0 (отрицательно) / The obesity parameter was evaluated as 1 (positive) or 0 (negative)

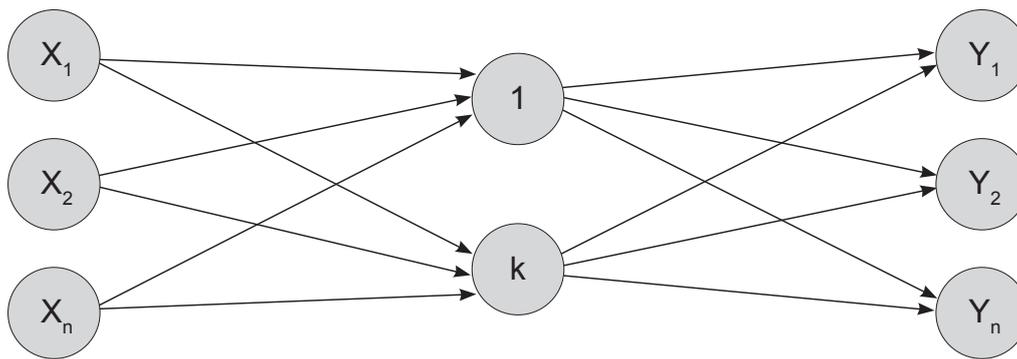


Рисунок 1. Изображение многослойной нейронной сети. Число слоев между входными и выходными слоями и количество нейронов в этих слоях может быть различным в зависимости от поставленной задачи
Figure 1. An image of a multilayer neural network. The number of layers between the input and output layers and the number of neurons in these layers may vary depending on the task at hand

описанию, другими словами, в интерпретации многомерных наблюдений. Целью обучения сети являлась такая настройка, при которой наличие множества входов (входной вектор) приводило к требуемому множеству выходов (целевой вектор). При обучении предполагалось наличие обучающего множества, при котором для каждого входного вектора существует парный ему целевой (обучающее множество). Для обучения использовался алгоритм обратного распространения ошибки, в данном случае нейронная сеть представляла собой многослойную сетевую структуру, представленную на рисунке 1.

При обучении на вход нейронной сети подавались векторы из обучающего множества. Полученное значение на выходе сети сравнивалось с эталоном, вычислялась ошибка, начиналось так называемое обратное распространение ошибки по сети, в результате которого модифицировались весовые коэффициенты связей, приходящие на целевой слой. Затем происходила модификация связей на один слой ближе ко входу сети и так далее до входного слоя. Процесс обучения закончился, когда сеть начала правильно выполнять преобразование входных данных в выходные, то есть осуществлять аппроксимацию неизвестной функции.

Для построения прогностической модели было использовано программное обеспечение на языке программирования Java с использованием модуля Encog 3.4 [9], для статистического анализа использовали программу «Statistica 10.0». Выборочные параметры представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Операционные характеристики представлены с 95%-ным доверительным интервалом. Размер анализируемой популяции представлен как n .

Результаты

Создана четырёхслойная нейронная сеть: первые два слоя содержали 69 нейронов (по количеству входных значений), третий слой имел 34 нейрона и последний (выходной) слой — 3 нейрона (по количеству выходных значений). С точки зрения выбора внутренней размерности четырёхслойной нейросети, использовался принцип наращивания узлов, заключающийся в постепенном наращивании сложности модели (в зависимости от числа нейронов промежуточного слоя) с целью компенсации

ошибки, выдаваемой моделью меньшей размерности. При этом «достаточное» количество промежуточных нейронов определялось на основании скорости изменения зависимости ошибки распознавания от используемого на данном этапе числа нейронов.

Первый этап работы заключался в нормализации исходных данных (все значения от 0 до 1). Для этого для каждого параметра были рассчитаны минимальные и максимальные значения и проведен расчет по следующей формуле:

$$N = (V - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min}),$$

где N — нормализованное значение, V — исходное значение, Max — максимальное значение, Min — минимальное значение.

В дальнейшем из выборки были случайным образом выбраны 20 пациентов, которые образовали контрольную группу. Оставшиеся 129 были использованы для обучения нейронной сети. После обучения нейронная сеть была проверена на 20 пациентах из контрольной группы. При этом значение каждого выходного параметра ранжировалось в диапазоне от 0,0 до 1,0 с наибольшей ценностью, соответствующей наивысшему отношению вероятностей положительного исхода: 0–0,3 — отрицательно, 0,31–0,7 — сомнительно, > 0,7 — положительно. Результаты проверки нейронной сети на контрольной группе представлены в таблице 2.

Для оценки вероятности неблагоприятного исхода основного заболевания и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОБЛ в 19 случаях из 20 зарегистрировано совпадение рассчитанных и фактических значений, специфичность составила 95%. Для оценки эффективности амбулаторного этапа реабилитационных мероприятий совпадение зарегистрировано в 17 случаях из 20, специфичность — 85%.

Для минимизации числа признаков во входном векторе после тренировки нейросети производилось последовательное отключение входных нейронов с наименьшими весовыми коэффициентами. Критерием прекращения данной процедуры служило качество распознавания обучающей выборки: удаление малоинформативных признаков не приводило к значительному ухудшению качества распознавания.

Таблица / Table 2

Результаты проверки нейронной сети на контрольной группе
The results of the neural network test on the control group

№ Пациента / Patient's №	Фактические данные / Actual data			Рассчитанные данные / Calculated data		
	Неблагоприятный исход основного заболевания / Unfavorable outcome of the underlying disease Unfavorable	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений / Risk of cardiovascular complications	Эффективность реабилитационных мероприятий / Effectiveness of rehabilitation measures	Неблагоприятный исход основного заболевания / Unfavorable outcome of the underlying disease Unfavorable	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений / Risk of cardiovascular complications	Эффективность реабилитационных мероприятий / Effectiveness of rehabilitation measures
1	1	1	1	1	1	0,21
12	0	0	1	0,01	0,01	1
24	1	1	0	1	1	0,01
38	0	1	1	0,01	1	1
53	0	1	1	0,01	1	1
61	1	1	0	1	1	0,01
67	1	1	0	1	1	0,01
73	1	1	1	1	1	1
79	1	1	0	1	1	0,01
25	0	1	1	1	1	0,01
89	0	1	1	0,01	1	1
95	0	1	1	0,01	1	1
102	1	1	0	1	1	0,01
107	0	1	1	0,01	1	1
109	0	1	1	0,01	1	1
117	1	1	0	1	1	0,01
121	1	1	1	1	1	0,01
130	0	1	1	0,01	1	1
141	0	1	1	0,01	0,01	1
148	0	1	1	0,01	1	1

Примечание: ошибочные значения (несовпадение фактического и рассчитанного результата) выделены цветом.
Note: erroneous values (discrepancy between the actual and calculated result) are highlighted in color.

Проведённый анализ показал, что следующие показатели оказались малоинформативными при прогнозировании положительного (табл. 3) и отрицательного (табл. 4) выходного вектора (по причине чего они были исключены из дальнейшей работы): возраст, E/A на ТК, ФВ ЛЖ, глюкоза крови, креатинин крови, K⁺, Na⁺, наличие желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, SpO₂, уровень гемоглобина, МНО, ПТВ.

После исключения малоинформативных показателей нейронная сеть была сокращена, входной слой составил 55 нейронов вместо 69 (по количеству входных показателей). Было проведено повторное обучение «сокращённой» нейронной сети и проверка на тестовых данных (табл. 5).

Сравнительный анализ показал, что результаты прогнозирования с использованием сокращённого набора показателей стали более точными: риск неблагоприятного исхода основного заболевания был рассчитан в 19 случаях из 20 (специфичность — 95%), вероятность развития

сердечно-сосудистых осложнений — правильно для всех случаев (специфичность — 100 %), а «эффективность реабилитационных мероприятий» — в 18 случаях (в прошлом варианте — в 17; специфичность — 90%).

Обсуждение

В отечественной литературе есть данные о применении искусственного интеллекта в диагностике заболеваний дыхательных путей по анализу аудиозаписей дыхания человека [10]. При этом, используемая в данном случае нейросетевая модель может быть использована только для постановки предварительного диагноза по нескольким нозологиям, таким как «ХОБЛ», «бронхиальная астма», «пневмония», «бронхоэктазы», «бронхиолит», «инфекции верхних и нижних дыхательных путей», её точность составила 87%. В зарубежной литературе имеются единичные данные по использованию нейросетевых моделей у больных с ХОБЛ в качестве классификатора [11] вида оказываемой медицинской помощи и для

Таблица / Table 3

Значения показателей входного вектора и положительного выходного вектора при определении неинформативных показателей в ходе обучения нейронной сети
The values of the indicators of the input vector and the positive output vector when determining uninformative indicators during neural network training

Входной вектор / Выходной вектор <i>Input vector / Output vector</i>	Среднее +/- ДИ (95%) <i>Average +/- CI (95%)</i>	Me	25–75 перцентиль 25–75 percentile	n	δ
Возраст / Исход благоприятный <i>Age / Outcome favorable</i>	60,72 [59,6;61,8]	62	53–69	84	10,629
Возраст / Риск осложнений есть <i>Age / The presence of the risk of complications</i>	61,86 [61,0;62,7]	62	57–69	139	9,764
Возраст / Эффективность мероприятий <i>Age / Effectiveness of events</i>	60,54 [59,5;61,6]	60	54–68	95	10,379
Е/А на трикуспидальном клапане / Исход благоприятный <i>E/A on the tricuspid valve / The outcome is favorable</i>	0,9 [0,8;0,9]	0,83	0,69–1,05	84	0,323
Е/А на трикуспидальном клапане / Риск осложнений есть <i>E/A on the tricuspid valve / The presence of the risk of complications</i>	0,92 [0,8;0,9]	0,85	0,72–1,09	139	0,296
Е/А на трикуспидальном клапане / Эффективность мероприятий <i>E/A on the tricuspid valve / Effectiveness of measures</i>	0,95 [0,92;0,97]	0,9	0,78–1,1	95	0,257
Фракция выброса левого желудочка / Исход благоприятный <i>Left Ventricular ejection fraction / Favorable outcome</i>	58,91 [58,2;59,6]	60	56–64	84	6,795
Фракция выброса левого желудочка / Риск осложнений есть <i>Left ventricular ejection fraction / The presence of the risk of complications</i>	58,81 [58,2;59,4]	61	55–64	139	7,073
Фракция выброса левого желудочка / Эффективность мероприятий <i>Left ventricular ejection fraction / Effectiveness of measures</i>	59,78 [59,1;60,5]	62	55–65	95	7,033
Глюкоза крови / Исход благоприятный <i>Blood glucose / The outcome is favorable</i>	5,48 [5,2;5,7]	5	4,2–6	84	2,283
Глюкоза крови / Риск осложнений есть <i>Blood glucose / The presence of the risk of complications</i>	5,89 [5,3;6,5]	5	4–6	139	6,808
Глюкоза крови / Эффективность мероприятий <i>Blood glucose / Effectiveness of measures</i>	6,19 [5,4;7,02]	5	4–6	95	8,112
Креатинин крови / Исход благоприятный <i>Blood Creatinine / The outcome is favorable</i>	105,06 [102,1;108,05]	100	89–123	84	27,371
Креатинин крови / Риск осложнений есть <i>Blood Creatinine / The presence of the risk of complications</i>	105,64 [103,3;108,02]	101	87–123	139	28,107
Креатинин крови / Эффективность мероприятий <i>Blood Creatinine / Effectiveness of measures</i>	102,93 [100,05;105,8]	94	84–116	95	28,065
К ⁺ / Исход благоприятный <i>K⁺ / The outcome is favorable</i>	4 [3,8;4,1]	3,8	3,3–4,8	84	1,086
К ⁺ / Риск осложнений есть <i>K⁺ / The presence of the risk of complications</i>	3,96 [3,9;4,05]	3,8	3,3–4,8	139	1,109
К ⁺ / Эффективность мероприятий <i>K⁺ / Effectiveness of measures</i>	3,99 [3,9;4,1]	3,8	3,3–4,8	95	1,116
Na ⁺ / Исход благоприятный <i>Na⁺ / The outcome is favorable</i>	143,22 [142,06;4,4]	144	139–147	84	10,556

Таблица / Table 3 (окончание)

Входной вектор / Выходной вектор <i>Input vector / Output vector</i>	Среднее +/- ДИ (95%) <i>Average +/- CI (95%)</i>	Me	25–75 перцентиль <i>25–75 percentile</i>	n	δ
Na ⁺ / Риск осложнений есть <i>Na⁺ / The presence of the risk of complications</i>	142,52 [141,5;143,5]	143	137–147	139	11,603
Na ⁺ / Эффективность мероприятий <i>Na⁺ / Effectiveness of measures</i>	141,04 [139,9;142,2]	141	136–147	95	11,226
Желудочковая экстрасистолия / Исход благоприятный <i>Ventricular extrasystole / The outcome is favorable</i>	0,04 [0,02;0,06]	0	0–0	84	0,213
Желудочковая экстрасистолия / Риск осложнений есть <i>Ventricular extrasystole / The presence of the risk of complications</i>	0,08 [0,06;0,1]	0	0–0	139	0,281
Желудочковая экстрасистолия / Эффективность мероприятий <i>Ventricular extrasystole / Effectiveness of measures</i>	0,08 [0,05;0,11]	0	0–0	95	0,278
Наджелудочковая экстрасистолия / Исход благоприятный <i>Supraventricular extrasystole / The outcome is favorable</i>	0,09 [0,06;0,1]	0	0–0	84	0,294
Наджелудочковая экстрасистолия / Риск осложнений есть <i>Supraventricular extrasystole / The presence of the risk of complications</i>	0,07 [0,05;0,09]	0	0–0	139	0,258
Наджелудочковая экстрасистолия / Эффективность мероприятий <i>Supraventricular extrasystole / Effectiveness of measures</i>	0,05 [0,03;0,07]	0	0–0	95	0,223
SpO ₂ / Исход благоприятный <i>SpO₂ / The outcome is favorable</i>	92,63 [92,3; 92,95]	93	91–95	84	3,011
SpO ₂ / Риск осложнений есть <i>SpO₂ / The presence of the risk of complications</i>	92,99 [92,7;93,3]	93	92–95	139	3,092
SpO ₂ / Эффективность мероприятий <i>SpO₂ / Effectiveness of measures</i>	93,45 [93,1;93,8]	93	92–96	95	3,162
Hb / Исход благоприятный <i>Hb / The outcome is favorable</i>	142,2[140,07;144,33]	147	130–158	84	19,542
Hb / Риск осложнений есть <i>Hb / The presence of the risk of complications</i>	140,56[138,98;142,14]	144	126–156	139	18,631
Hb / Эффективность мероприятий <i>Hb / Effectiveness of measures</i>	139,56[137,91;141,21]	143	125–152	95	16,057
МНО / Исход благоприятный <i>INR / The outcome is favorable</i>	0,93[0,91;0,95]	0,9	0,8–1,1	84	0,212
МНО / Риск осложнений есть <i>INR / The presence of the risk of complications</i>	0,9[0,88;0,92]	0,9	0,78–1,0	139	0,196
МНО / Эффективность мероприятий <i>INR / Effectiveness of measures</i>	0,9[0,88;0,92]	0,9	0,78–1,0	95	0,181
Протромбиновое время / Исход благоприятный <i>Prothrombin time / Favorable outcome</i>	12,85 [12,53;13,17]	12,7	11–15	84	2,973
Протромбиновое время / Риск осложнений есть <i>Prothrombin time / The presence of the risk of complications</i>	12,67[12,41;12,93]	12,5	11–15	139	3,022
Протромбиновое время / Эффективность мероприятий <i>Prothrombin time / Effectiveness of measures</i>	12,75[12,44;13,06]	12,7	11–15	95	3,041

Таблица / Table 4

Значения показателей входного вектора и отрицательного выходного вектора при определении неинформативных показателей в ходе обучения нейронной сети
The values of the indicators of the input vector and the negative output vector when determining uninformative indicators during neural network training

Входной вектор / Выходной вектор <i>Input vector / Output vector</i>	Среднее +/- ДИ (95%) <i>Average +/- CI (95%)</i>	Me	25–75 перцентиль 25–75 <i>percentile</i>	n	δ
Возраст / Исход неблагоприятный <i>Age / Outcome unfavorable</i>	60,56 [59,22;61,9]	60	54–68	65	10,822
Возраст / Риска осложнений нет <i>Age / No risk of complications</i>	43,9 [41;46,8]	45	33–53	10	9,17
Возраст / Неэффективность мероприятий <i>Age / Inefficiency of measures</i>	60,85 [59,32;62,39]	62	55–69	54	11,277
Е/А на ТК / Исход неблагоприятный <i>E/A on TV / The outcome is unfavorable</i>	0,94 [0,91;0,97]	0,9	0,8–1,1	65	0,232
Е/А на ТК / Риска осложнений нет <i>E/A on TV / There is no risk of complications</i>	0,97 [0,94;0,99]	0,95	0,87–1,1	10	9,274
Е/А на ТК / Неэффективность мероприятий <i>E/A on TV / Inefficiency of measures</i>	0,88 [0,84;0,93]	0,805	0,65–1,02	54	0,329
ФВ ЛЖ / Исход неблагоприятный <i>EF LV / Unfavorable outcome</i>	60,05 [59,1;61]	62	55–66	65	7,657
ФВ ЛЖ / Риска осложнений нет <i>EF LV / There is no risk of complications</i>	67,7 [67,02;68,38]	67,5	66–70	10	2,147
ФВ ЛЖ / Неэффективность мероприятий <i>EF LV / Inefficiency of measures</i>	58,75 [57,74;59,77]	60,5	57–64	54	7,456
Глюкоза крови / Исход неблагоприятный <i>Blood glucose / Unfavorable outcome</i>	6,24 [5,05;7,43]	4,8	4–6	65	9,608
Глюкоза крови / Риска осложнений нет <i>Blood glucose / There is no risk of complications</i>	4,7 [4,57;4,84]	4,705	4,25 – 5,2	10	0,428
Глюкоза крови / Неэффективность мероприятий <i>Blood glucose / Inefficiency of measures</i>	5,15 [4,91;5,39]	4,85	4,1–5,7	54	1,773
Креатинин крови / Исход неблагоприятный <i>Blood Creatinine / Unfavorable outcome</i>	102,06 [98,46;105,66]	93	83–119	65	29,052
Креатинин крови / Риска осложнений нет <i>Blood Creatinine / There is no risk of complications</i>	77,52 [74,48;80,56]	76	70–89	10	9,616
Креатинин крови / Неэффективность мероприятий <i>Blood Creatinine / Inefficiency of measures</i>	105,2 [101,36;109,05]	102,5	89–123	54	28,257
К ⁺ / Исход неблагоприятный <i>K⁺ / The outcome is unfavorable</i>	4,04 [3,9;4,18]	4,1	3,3–4,8	65	1,11
К ⁺ / Риска осложнений нет <i>K⁺ / There is no risk of complications</i>	4,74 [4,58;4,91]	4,75	4,2–5,2	10	0,522
К ⁺ / Неэффективность мероприятий <i>K⁺ / Inefficiency of measures</i>	4,06 [3,92;4,21]	4,2	3,3–4,8	54	1,062
Na ⁺ / Исход неблагоприятный <i>Na⁺ / Unfavorable outcome</i>	141,48 [139,98;142,98]	141	135–147,8	65	12,094
Na ⁺ / Риска осложнений нет <i>Na⁺ / There is no risk of complications</i>	141,69 [140,01;143,3]	141,5	139–148	10	5,1
Na ⁺ / Неэффективность мероприятий <i>Na⁺ / Inefficiency of measures</i>	144,96 [143,47;146,45]	145	140–149	54	10,954
Желудочковая экстрасистолия / Исход неблагоприятный <i>Ventricular extrasystole / Unfavorable outcome</i>	0,13 [0,09;0,17]	0	0–0	65	0,345

Таблица / Table 4 (окончание)

Входной вектор / Выходной вектор <i>Input vector / Output vector</i>	Среднее +/- ДИ (95%) <i>Average +/- CI (95%)</i>	Me	25–75 перцентиль 25–75 <i>percentile</i>	n	δ
Желудочковая экстрасистолия / Риска осложнений нет <i>Ventricular extrasystole / There is no risk of complications</i>	0,1 [0,01;0,195]	0	0–0	10	0,3
Желудочковая экстрасистолия / Неэффективность мероприятий <i>Ventricular extrasystole / Ineffectiveness of measures</i>	0,09 [0,05;0,13]	0	0–0	54	0,289
Наджелудочковая экстрасистолия / Исход неблагоприятный <i>Supraventricular extrasystole / Unfavorable outcome</i>	0,04 [0,01;0,07]	0	0–0	65	0,21
Наджелудочковая экстрасистолия / Риска осложнений нет <i>Supraventricular extrasystole / There is no risk of complications</i>	0,1 [0,01;0,195]	0	0–0	10	0,3
Наджелудочковая экстрасистолия / Эффективность мероприятий <i>Supraventricular extrasystole / Effectiveness of measures</i>	0,11 [0,07;0,15]	0	0–0	54	0,314
SpO ₂ / Исход неблагоприятный <i>SpO₂ / The outcome is unfavorable</i>	93,87 [93,49;94,25]	94	93–96	65	3,041
SpO ₂ / Риска осложнений нет <i>SpO₂ / There is no risk of complications</i>	95,7 [95,23;96,17]	95,5	94–98	10	1,487
SpO ₂ / Неэффективность мероприятий <i>SpO₂ / Inefficiency of measures</i>	92,68 [92,29;93,07]	93	91–95	54	2,886
Hb / Исход неблагоприятный <i>Hb / The outcome is unfavorable</i>	137,84 [135,83;139,85]	141	123–152	65	16,187
Hb / Риска осложнений нет <i>Hb / There is no risk of complications</i>	136,6 [132,84;140,36]	133,5	126–151	10	11,884
Hb / Неэффективность мероприятий <i>Hb / Inefficiency of measures</i>	141,59 [138,65;144,53]	149	128–158	54	21,591
МНО / Исход неблагоприятный <i>INR / Unfavorable outcome</i>	0,89 [0,87;0,91]	0,89	0,75–1	65	0,175
МНО / Риска осложнений нет <i>INR / There is no risk of complications</i>	1,06 [1,01;1,11]	1,01	0,96–1,31	10	0,154
МНО / Неэффективность мероприятий <i>INR / Inefficiency of measures</i>	0,94 [0,91;0,97]	0,9	0,8–1,1	54	0,222
Протромбиновое время / Исход неблагоприятный <i>Prothrombin time / Unfavorable outcome</i>	12,58 [12,19;12,97]	12,7	10,2–15	65	3,139
Протромбиновое время / Риска осложнений нет <i>Prothrombin time / There is no risk of complications</i>	13,57 [12,53;14,61]	13,44	10,2–18,3	10	3,299
Протромбиновое время / Неэффективность мероприятий <i>Prothrombin time / Inefficiency of measures</i>	12,7 [12,28;13,12]	12,44	10,7–15	54	3,064

прогнозирования степени самоконтроля заболевания [12], их чувствительность варьируется от 82% до 97%.

Полученная в настоящем исследовании точность прогнозирования в целом являлась сопоставимой с данными, получаемыми другими авторами при построении прогностических моделей методом ANN в отношении других нозологий. Так Cheng C.A. et al. [13], используя нейронную сеть для оценки исхода ишемического инсульта, получил точность 79–95%. Сходные цифры получены Chung C.C. et al. [14] при разработке нейронной сети для

прогнозирования риска развития внутримозгового кровоизлияния и летального исхода у пациентов с инсультом, получающих активатор плазминогена, обеспечивала точность 91–95%, нейронная сеть для прогнозирования исхода инсульта обеспечила точность около 80% [9].

На сегодняшний день отсутствуют данные об использовании искусственных нейронных сетей для интегрирования в СППВР при амбулаторном ведении пациентов с ХОБЛ. Кроме того, в нашем исследовании прогностическая модель ANN впервые имела три целевых вектора

Таблица / Table 5

Результаты проверки нейронной сети после сокращения на контрольной группе
Results of neural network verification after reduction in the control group

№ Пациента / Patient's №	Фактические данные / Actual data			Рассчитанные данные / Calculated data		
	Неблагоприятный исход основного заболевания / Unfavorable outcome of the underlying disease	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений / Risk of cardiovascular complications	Эффективность реабилитационных мероприятий / Effectiveness of rehabilitation measures	Неблагоприятный исход основного заболевания / Unfavorable outcome of the underlying disease	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений / Risk of cardiovascular complications	Эффективность реабилитационных мероприятий / Effectiveness of rehabilitation measures
1	1	1	1	1	1	1
12	0	0	1	0.01	0.01	1
24	1	1	0	1	1	0.01
38	0	1	1	0.01	1	1
53	0	1	1	0.01	1	1
61	1	1	0	1	1	0.01
67	1	1	0	1	1	0.01
73	1	1	1	1	1	0.01
79	1	1	0	1	1	0.01
83	0	1	1	1	1	0.01
89	0	1	1	0.01	1	1
95	0	1	1	0.01	1	1
102	1	1	0	1	1	0.01
107	0	1	1	0.01	1	1
109	0	1	1	0.01	1	1
117	1	1	0	1	1	0.01
121	1	1	1	1	1	1
130	0	1	1	0.01	1	1
141	0	1	1	0.01	1	1
148	0	1	1	0.01	1	1

Примечание: ошибочные значения (несовпадение фактического и рассчитанного результата) выделены цветом.
Note: erroneous values (discrepancy between the actual and calculated result) are highlighted in color.

(риск неблагоприятного исхода основного заболевания, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, эффективность реабилитационных мероприятий) и обладала большей долей чувствительности.

Разработанная нейросетевая математическая модель была реализована в виде компьютерной программы «Программа прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (CardioRisk)» (Номер свидетельства государственной регистрации RU2023666935, дата регистрации 08.08.2023 г.) и внедрена в работу ГБУ РО «Городская поликлиника

№ 4» в г. Ростове-на-Дону, ГБУ РО «Городская поликлиника № 1» в г. Ростове-на-Дону. Программа выдает количественную оценку суммарного риска развития неблагоприятного исхода основного заболевания, развития сердечно-сосудистых осложнений и предполагаемую эффективность амбулаторного этапа реабилитационных мероприятий на различных уровнях доверительной вероятности согласно двум шкалам.

Приводим пример использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (CardioRisk)»

(Номер свидетельства государственной регистрации RU2023666935, дата регистрации 08.08.2023 г.) на клиническом примере.

Клинический пример. Больная К., 55 лет. Диагноз — «ХОБЛ, GOLD 3 (тяжёлая бронхиальная обструкция), бронхитический фенотип, клиническая группа E (mMRS — 3, САТ — 26, 3 обострения в год), вне обострения. Осложнения: ДН II».

Жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой слизистогнойного характера, приступы учащенного сердцебиения. Анамнез: считает себя больной 15 лет, частота обострений за последний год — 3 раза, из них с госпитализацией — 1. Не курит.

Результаты осмотра: рост — 1,71 м, вес — 72 кг, ИМТ — 24,6 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, слабо выраженный цианоз. ЧДД — 19 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над лёгкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, сухие рассеянные хрипы над всей поверхностью лёгких, усиливающиеся при форсированном выдохе. ЧСС — 101 в мин. АД — 130/90 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову — 12×10×9 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Видимых отёков нет. Лодыжечно-плечевой индекс — 0,6. Тест шестиминутной ходьбы: 6MWD — 378 м.

Спирометрия: ОФВ₁ — 42% от должного, ФЖЕЛ — 61% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 59% от должного, МОС₂₅ — 24% от должного, МОС₅₀ — 19% от должного, МОС₇₅ — 19% от должного. Согласно СКТ лёгких, пневмофиброз. Признаки бронхита. Единичные буллы верхней доли левого лёгкого. УЗИ брахиоцефальных артерий: ТИМ — 1,0. Гемодинамически значимых стенозов нет. УЗИ сердца: СДЛА — 22 мм рт. ст., ТС ПЖ — 5,0 мм, Е/А — 0,80, ЛП — 37 мм, ФВ ЛЖ — 67 %. Холтер ЭКГ: Ритм синусовый, max — 146, min — 46. ЦИ — 1,52. Средняя ЧСС днём — 89 уд./мин., ночью — 87 уд./мин. Пауз более

2000 мсек не выявлено. Нарушений АВ-проводимости не выявлено. PQ — 121–200 мсек. QT при max ЧСС — 315 мсек, при min ЧСС — 410 мсек. Эктопическая активность: НЖЭС — 10120, ЖЭС — 599, экстрасистолы по смешанному типу — 4. SDnn — 43.

Общий анализ крови: эритроциты — 3,5×10¹²/л, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты 6,2×10⁹/л, э — 5%, п — 5%, с — 50%, л — 37%, м — 3%, тромбоциты — 257×10⁹/л, СОЭ — 5 мм/час. Глюкоза — 5,2 ммоль/л, холестерин общий — 7,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 3,8 ммоль/л, холестерин ЛПВП — 0,45 ммоль/л, триглицериды — 2,0 ммоль/л, СРБ — 6,0 г/л, фибриноген — 6,3 г/л. Клинический анализ мокроты: характер слизисто-гнойный, консистенция вязкая, цвет серый, лейкоциты — 30 в поле зрения, эозинофилы — 3 в поле зрения. Все данные по соответствующим категориям были внесены в программу, в том числе по имеющейся сопутствующей патологии (рис. 2).

Проводимая лекарственная терапия (за последний год): тиотропия бромид — 18 мкг 1 раз в сутки, фенотерола гидробромид+ипратропия бромид 50+20 мкг — по потребности.

Программой была рассчитана вероятность риска неблагоприятного исхода основного заболевания (рис. 3) и составила 1 %, вероятность риска развития сердечно-сосудистых осложнений — 100 %, предполагаемая эффективность амбулаторного этапа медицинской реабилитации — 100 %.

Полученные прогнозируемые данные указывают на необходимость коррекции терапии с учётом комплексной оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений как наиболее значимых факторов риска для пациента с ХОБЛ. Кроме того, предварительная высокая оценка эффективности амбулаторного этапа реабилитации должна учитываться при разработке индивидуальной программы реабилитации, возможно, с использованием элементов дистанционного контроля.

Показатели крови	Липидограмма	Мокрота	Сопутствующие заболевания
Общие данные	ФЕД	СКТ БР	Клиническая характеристика
Общие данные	Маркеры атеросклероза	ЭхоКГ, ХолтерЭКГ	

mMRS (шкала выраженности одышки) 3

САТ (шкала качества жизни) 26

Количество обострений 3

Индекс SCORE (сердечно-сосудистый риск) 18

Переносимость физической нагрузки по шкале Borg 7

Индекс BODE (прогноз летальности) 5

Тест шестиминутной ходьбы 378

Расчитать риск

Таютина Т.В., Водопьянов А.С., Клименко Н.Ю., Казарян Т.М.

Рисунок 2. Пример ввода данных при использовании программы CardioRisk для пациентов с ХОБЛ
Figure 2. An example of data entry into the use of the Cardio Risk program for patients with COPD

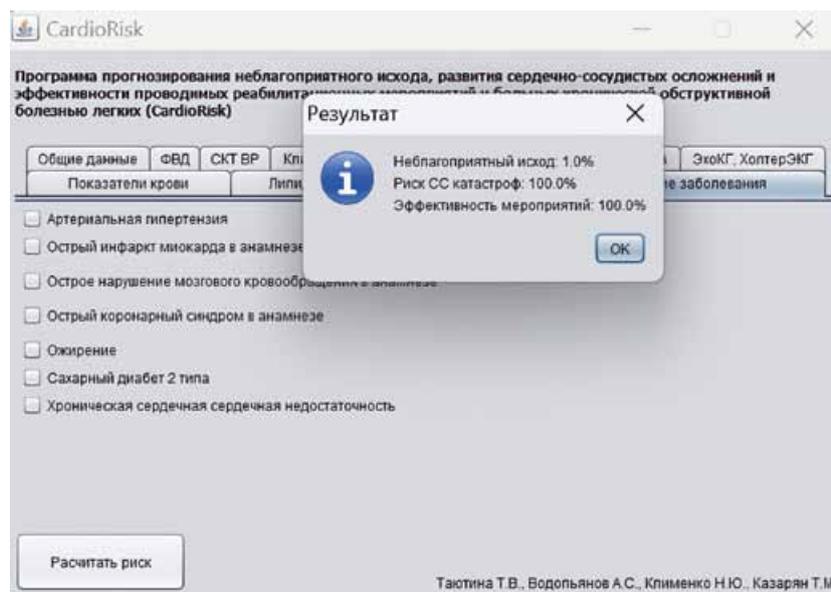


Рисунок 3. Пример расчёта прогнозируемых рисков при использовании программы CardioRisk для пациентов с ХОБЛ
Figure 3. An example of calculating the predicted risks in using the Cardio Risk program for patients with COPD

Заключение

Анализ прогностической модели неблагоприятного исхода основного заболевания, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности реабилитационных мероприятий с использованием искусственной нейронной сети у пациентов с ХОБЛ показал отсутствие ограничений, характерных для стандартных методов. Созданная нейронная сеть способна моделировать показатель при отсутствии линейности взаимосвязей между действующими на объект анализа факторами и показателями-откликами, при неустойчивости распределения и наличии в группах объектов с нулевой дисперсией. Выявлена высокая специфичность прогнозирования по трем конечным точкам в условиях неполной информации о системе.

Использование «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных

мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (CardioRisk)» (Номер свидетельства государственной регистрации RU2023666935, дата регистрации 08.08.2023 г.) позволит обеспечить амбулаторное ведение пациентов с ХОБЛ участковым терапевтом с учётом комплексной оценки индивидуального суммарного риска неблагоприятного исхода основного заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений как наиболее значимых факторов риска для пациента с ХОБЛ. Полученные данные необходимо учитывать при разработке индивидуальной амбулаторной программы реабилитации с предварительной оценкой вероятной эффективности. При этом система поддержки принятия врачебных решений — это программное обеспечение, которое является рекомендательным и в практическом здравоохранении играет роль «второго мнения», которое может учитываться или нет врачом при выработке собственного решения.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Chuchalin A.G., ed. *Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
2. Тяютина: Т.В. Комплексный подход к реализации этапов легочной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: значение модификации образа жизни. *Клиницист*. 2023;17(1):28–38. Tayutina T.V. An integrated approach to the implementation of the stage of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of lifestyle modification. *Klinitsist = The Clinician*. 2023;17(1):28–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-1-K689>
3. Varghese J, Kleine M, Gessner SI, Sandmann S, Dugas M. Effects of computerized decision support system implementations on patient outcomes in inpatient care: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(5):593-602. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx100>
4. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813-821. <https://doi.org/10.1002/phar.2146>
5. Guan M, Cho S, Petro R, Zhang W, Pasche B, Topaloglu U. Natural language processing and recurrent network models for identifying genomic mutation-associated cancer treatment change from patient progress notes. *JAMIA Open*. 2019;2(1):139-149. <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooy061>
6. Nagarajan, R., Thirunavukarasu, R. A neuro-fuzzy based healthcare framework for disease analysis and prediction. *Multimed Tools Appl*. 2022;81:11737–11753.

- <https://doi.org/10.1007/s11042-022-12369-2>
- Sharma, A., Banerjee, P.S., Sharma, A., Yadav, A. A French to English Language Translator Using Recurrent Neural Network with Attention Mechanism. In: Nath, V., Mandal, J., eds. *Nanoelectronics, Circuits and Communication Systems*. NCCS 2018. Lecture Notes in Electrical Engineering.; vol 642. Springer, Singapore; 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2854-5_38
 - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 Report*. 2021.
 - Heaton, J. Encog: Library of Interchangeable Machine Learning Models for Java and C. *Journal of Machine Learning Research*. 2015;16:1243-1247.
 - Катермина Т.С., Сибатули А.Ф. Применение методов искусственного интеллекта к задаче диагностики заболеваний дыхательных путей. *Computational nanotechnology*. 2022;9(2):92-103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188532>
 - Katermina T.S., Sibagatulin A.F. Application of Artificial Intelligence Methods to the Task of Diagnosing Respiratory Diseases. *Computational nanotechnology*. 2022;9(2):92-103. <https://doi.org/10.33693/2313-223X-2022-9-2-92-103>
 - Swaminathan S, Qirko K, Smith T, Corcoran E, Wysham NG, et al. A machine learning approach to triaging patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188532>
 - Bugajski A, Lengerich A, Koerner R, Szalacha L. Utilizing an Artificial Neural Network to Predict Self-Management in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Exploratory Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2021;53(1):16-24. <https://doi.org/10.1111/jnu.12618>
 - Chen M, Li H, Fan H, Dillman JR, Wang H, et al. ConceptCNN: A novel multi-filter convolutional neural network for the prediction of neurodevelopmental disorders using brain connectome. *Med Phys*. 2022;49(5):3171-3184. <https://doi.org/10.1002/mp.15545>
 - Chung CC, Chan L, Bamodu OA, Hong CT, Chiu HW. Artificial neural network based prediction of postthrombolysis intracerebral hemorrhage and death. *Sci Rep*. 2020;10(1):20501. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77546-5>

Информация об авторах

Таютина Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия <https://orcid.org/0000-0002-5421-4202>

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ректор, заведующий кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Водопьянов Алексей Сергеевич, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8884-968X>

Казарян Татьяна Михайловна, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета, лаборант кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2097-4091>

Вклад авторов

Т.В. Таютина — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

С.В. Шлык — проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации;

А.С. Водопьянов — разработка и обучение нейросети;

Т.М. Казарян — сбор фактического материала для анализа, обзор публикаций по теме.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana V. Tayutina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with a course of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5421-4202>

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Therapy with a course of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Alexey S. Vodopyanov, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Federal State Health Institution Rostov Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8884-968X>

Tatiana M. Kazarian, 5th year student of the Faculty of Medical Prevention, laboratory assistant of the Department of Therapy with a course of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2097-4091>

Authors' contribution

T.V. Tayutina — development of research design, writing of the manuscript text;

S.V. Shlyk — verification of critical content, text editing, approval of the manuscript for publication;

A.S. Vodopyanov — neural network development and training;

T.M. Kazarian — collection of factual material for analysis, review of publications on the topic.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.10.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 22.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.01.2024

УДК: 616-056.52
Оригинальная статья
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-141-147>

Влияние повышенного индекса массы тела и ожирения на толщину эпикардиальной жировой ткани у мужчин, перенесших ИМпСТ

И.Н. Заковряшина, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, В.В. Шапошникова, А.Д. Закусилова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Ирина Николаевна Заковряшина, irina.lavrinova@list.ru

Аннотация. Цель: оценить динамику толщину эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и липидный профиль у пациентов разного индекса массы тела (ИМТ) в течение 48 месяцев наблюдения. **Материалы и методы:** в открытое проспективное исследование отобран 121 мужчина. Выделены три основные группы: I группа — 24 пациента с нормальным ИМТ (20%), II группа — 35 мужчин с избыточным ИМТ (29%), III группа — 62 пациента с ожирением (51%). Группа контроля (IV) включала 27 практически здоровых мужчин. Определено три этапа проспективного наблюдения за пациентами: на момент госпитализации, через 12 и 48 месяцев (± 2 недели) от индексного события. **Результаты:** толщина ЭЖТ, измеренная с помощью эхокардиографии, у пациентов с ИМпСТ коррелировала с ИМТ, окружностью талии (ОТ) на протяжении всего исследования, сила связи была достоверно выше с ОТ. Толщина ЭЖТ у пациентов с ИМпСТ увеличивалась в группах избыточного ИМТ и ожирения от начала к концу исследования ($p < 0,05$) и была статистически значимо выше, чем в группе контроля и у пациентов с нормальным ИМТ. На протяжении всего исследования ЭЖТ имела положительную корреляционную связь слабой силы с уровнем триглицеридов крови, ОХС и с ХС-ЛПНП. **Выводы:** толщина эпикардиальной жировой ткани коррелирует с окружностью талии и атерогенными показателями липидного обмена.

Ключевые слова: толщина эпикардиальной ткани, ожирение, избыточный индекс массы тела, окружность талии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Шапошникова В.В., Закусилова А.Д. Влияние повышенного индекса массы тела и ожирения на толщину эпикардиальной жировой ткани у мужчин, перенесших ИМпСТ. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):141-147. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-141-147.

The effect of an increased body mass index and obesity on the thickness of epicardial adipose tissue in men who underwent STEMI

I.N. Zakovryashina, L.A. Khaisheva, S.V. Shlyk, V.V. Shaposhnikova, A.D. Zakusilova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Irina N. Zakovryashina, irina.lavrinova@list.ru

Abstract. Objective: to assess the thickness of epicardial adipose tissue in patients of different BMI, to establish relationships with the lipid profile during 48 months of observation. **Materials and methods:** 121 men were selected for an open prospective study. Three main groups were identified: group 1 — 24 patients with normal BMI (20%), group 2 — 35 men with excess BMI (29%), group 3 — 62 obese patients (51%). The control group (4) included 27 practically healthy men. Three stages of prospective observation of patients were determined: at the time of hospitalization, 12 and 48 months (± 2 weeks) from the index event. **Results:** EAT thickness measured by echocardiography in patients with STEMI correlated with BMI, waist circumference (WC) throughout of the entire study, the strength of the connection was significantly higher with OT. EAT thickness in patients with STEMI increased in the over-BMI and obesity groups from the beginning to the end of the study ($p < 0.05$) and was statistically significantly higher than in the control group and in patients with normal BMI. Throughout the study, eVT had a weak positive correlation with the level of blood triglycerides, total cholesterol and LDL-C. **Conclusions:** the thickness of epicardial adipose tissue correlates with waist circumference and atherogenic indicators of lipid metabolism.

Keywords: epicardial tissue thickness, obesity, excess body mass index, waist circumference.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Shaposhnikova V.V., Zakusilova A.D. The effect of an increased body mass index and obesity on the thickness of epicardial adipose tissue in men who underwent STEMI. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024;15(1):141-147. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-141-147.

Введение

Распространённость ожирения в России во всех возрастных группах наблюдается более чем у 50% исследуемых, такая же тенденция имеется и в других странах мира [1]. В рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2 были отмечены значимые ассоциации ишемической болезни сердца (ИБС) с ожирением, особенно с абдоминальным ожирением, не имеющие гендерных особенностей [2, 3]. Люди, имеющие ожирение как основную причину смерти, в среднем на 15,4 года моложе людей без ожирения [4]. Индекс массы тела (ИМТ) считается золотым стандартом для диагностики ожирения, но он не является достоверным показателем телосложения, так как не может показать региональное распределение жировой ткани в организме. Такие показатели, как окружность талии (ОТ), объём бедер (ОБ) и отношение талии к бедрам (ОТ/ОБ) больше связаны с риском инфаркта миокарда [5]. Ожирение способствует накоплению эпикардиального жира и жировой инфильтрации миокарда [6]. Увеличенная эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) становится источником свободных жирных кислот, тем самым способствуя формированию клинко-метаболических осложнений, связанных с ожирением [7].

Цель исследования — оценить динамику толщину эпикардиальной жировой ткани и липидный профиль у пациентов разного ИМТ в течение 48 месяцев наблюдения.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Согласно критериям включения и невключения, в проспективное открытое исследование отобран 121 мужчина. Средний возраст исследуемых — $59,4 \pm 8,5$ лет. Критериями включения были подписанное пациентом информированное согласие, возраст мужчин старше 18 лет и младше 74 лет, выполненное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при поражении не более двух сосудов, установлено не более двух стентов. Критериями исключения были повторный ОИМ, наличие клинически сопутствующей патологии, сахарный диабет 2 типа в анамнезе.

Были выделены три основные группы: I группа — 24 пациента с нормальным ИМТ (20%), II группа — 35 мужчин с избыточным ИМТ (29%), III группа — 62 пациента с ожирением (51%). Группа контроля (IV) включала 27 практически здоровых мужчин. Определено три этапа проспективного наблюдения за пациентами: на момент госпитализации, через 12 и 48 месяцев (± 2 недели) от индексного события. На каждом визите в исследовательский центр измеряли ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, определяли толщину ЭЖТ ультразвуковым методом, уровни липидов крови. Вычисление линейной толщины ЭЖТ проведено в В-режиме методики эхокардиографии (ЭхоКГ) в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка, модель датчика — PhilipsME6iq 7. Проводилась оценка индекса массы тела согласно классификации ВОЗ, окружности талии, измерение роста. Пациенты на протяжении всего исследования принимали не менее 80% обязательных групп препаратов, согласно опроснику приверженности, к терапии Мориски-Грин. Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в RProjectforStatisticalComputing (версия 3.2, RFoundationforStatistical Computing, Vienna, Austria), Statistica 10.0.228.8(InstallShieldSoftwareCorp., Чикаго, Иллинойс, США). Сравнение показателей в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Приверженность к терапии оценивали с помощью Шкалы Мориски-Грина (MMAS-4) (суммарный прием не менее 80% назначенных препаратов). На этапе 12 месяцев (n 108 человек) гипوليлипидемическую терапию получали 103 (95,37%) по окончании 48 месяцев (n 102 человека) 83 (81,37%) пациента. Пациенты разных групп ИМТ были сопоставимы по приему липидснижающей терапии.

Результаты

Толщина ЭЖТ, измеренная на ЭхоКГ, у пациентов с ИМПСТ коррелировала с ИМТ, ОТ на протяжении всего исследования (рис. 1–3). Окружность талии

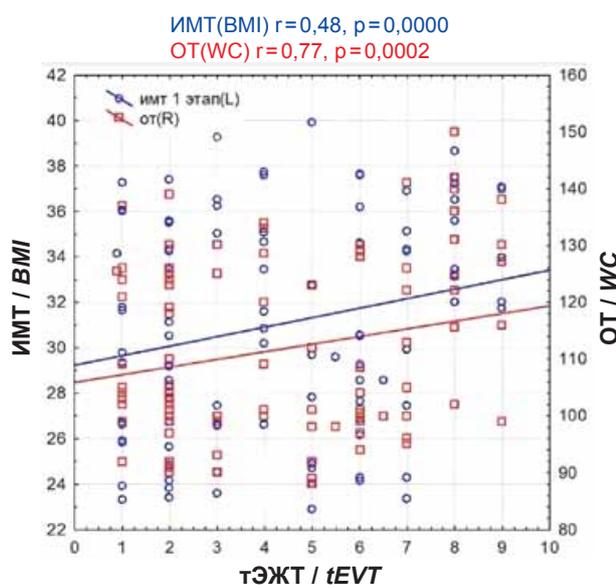


Рисунок 1. Корреляция тЭЖТ с ИМТ, ОТ на госпитализации
 Figure 1. Correlation of eVT with BMI, WC during hospitalization

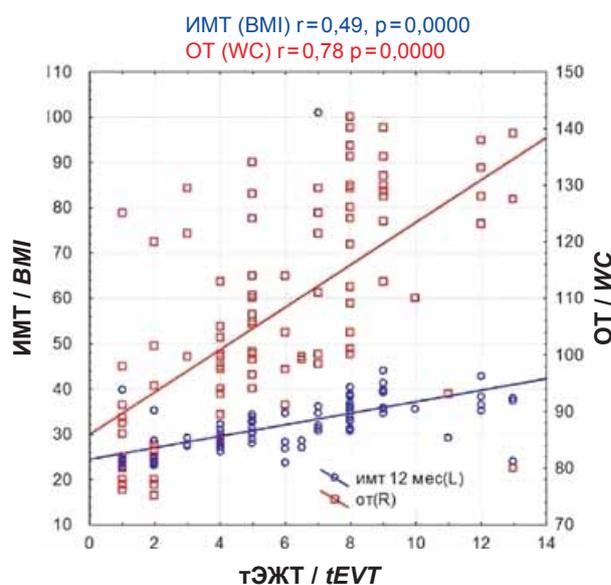


Рисунок 2. Корреляция тЭЖТ с ИМТ, ОТ через 12 месяцев
 Figure 2. Correlation of TEVT with BMI, WC after 12 months

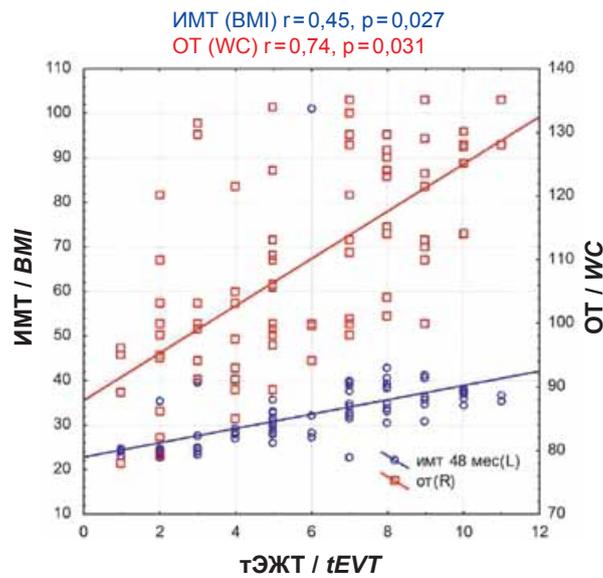


Рисунок 3. Корреляция τЭЖТ с ИМТ, ОТ через 48 месяцев
Figure 3. Correlation of eVT with BMI, WC after 48 months

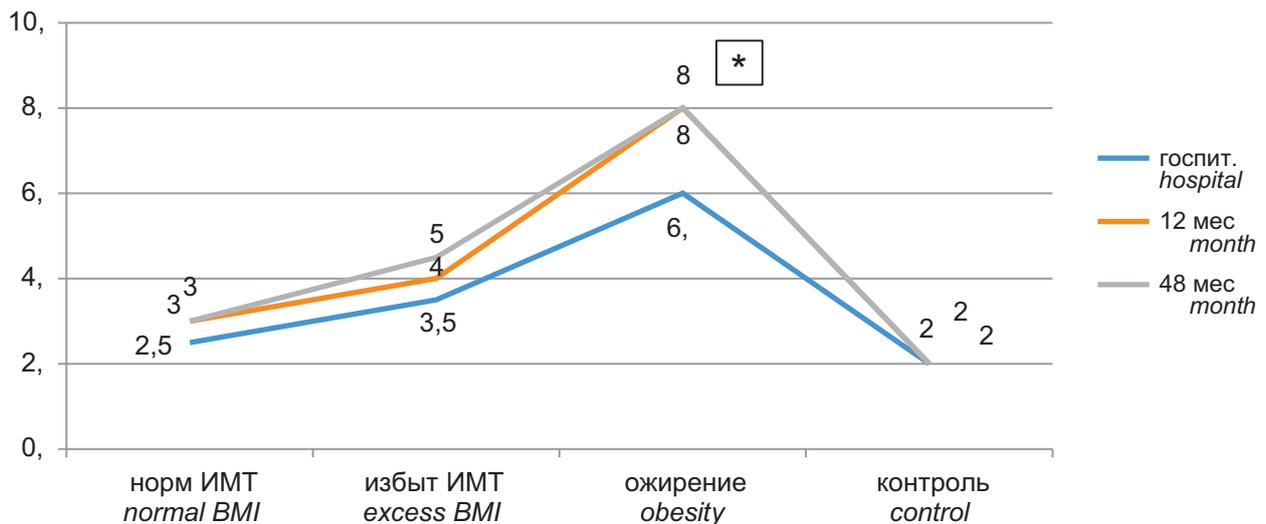


Рисунок 4. Динамика толщины эпикардиальной жировой ткани в группах пациентов разного ИМТ в течение 48 месяцев
Figure 4. Dynamics of epicardial adipose tissue thickness in groups of patients of different BMI over 48 months normal BMI excess BMI obesity control

коррелировала с толщиной эпикардиальной ткани сильной положительной связью в отличие от индекса массы тела, где связь была умеренной.

Как видно на рисунке 4, толщина ЭЖТ у пациентов с ИМпСТ увеличивалась в группах избыточного ИМТ и ожирения от начала к концу исследования ($p < 0,05$) и была статистически значимо выше в этих группах, чем в группе контроля и нормального ИМТ.

Толщина ЭЖТ на протяжении всего исследования имела положительную корреляционную связь слабой силы с уровнем триглицеридов крови (ТГ), общим холестерином (ОХС) и с холестерином низкой плотности

(ХС-ЛПНП) и не имела с холестерином высокой плотности (ХС-ЛПВП) (табл. 1).

Повышение ОХС, гипертриглицеридемия и снижение ХС-ЛПВП достоверно чаще встречаются у пациентов с ожирением. Значения ХС-ЛПНП, ТГ, ОХС крови у наших пациентов на момент госпитализации нарастали соответственно росту ИМТ и были значимо выше у пациентов с ожирением, а ХС-ЛПВП, наоборот, снижались по мере увеличения ИМТ. На амбулаторных этапах в группах разного ИМТ не выявлено достоверных снижений показателей липидного профиля по сравнению с госпитальным этапом. Сохранялась гипертриглицеридемия и

Таблица / Table 1

Корреляционные связи толщины ЭЖТ с липидным профилем пациентов, перенёвших ИМпСТ, в ходе 48 месяцев наблюдения
Correlations between EAT thickness and the lipid profile of patients who had a STEMI during 48 months of follow-up

Показатель <i>Index</i>	Госпитализация <i>Hospitalization</i>		12 мес. <i>12 months</i>		48 мес. <i>48 months</i>	
	Коэффициент корреляции <i>Coefficient correlation</i>	Уровень значимости, p <i>Significance level, p</i>	Коэффициент корреляции <i>Coefficient correlation</i>	Уровень значимости, p <i>Significance level, p</i>	Коэффициент корреляции <i>Coefficient correlation</i>	Уровень значимости, p <i>Significance level, p</i>
ОХС <i>Cholesterol (mmol/l)</i>	0,08	0,006*	0,03	0,007*	0,03	0,006*
ХС-ЛПВП <i>HDL Cholesterol (mmol/l)</i>	-0,12	0,44	-0,10	0,38	-0,13	0,22
ХС-ЛПНП <i>Cholesterol-LDL (mmol/l)</i>	0,28	0,007*	0,22	0,022*	0,46	0,005*
ТГ <i>Triglycerides (mmol/l)</i>	0,23	0,05*	0,39	0,05*	0,35	0,005*

Таблица / Table 2

Липидный профиль пациентов на протяжении 48 месяцев
Lipid profile of patients over 48 months

Показатель <i>Index</i>	Группы ИМТ <i>BMI groups</i>			p
	Нормальный ИМТ <i>Normal BMI</i>	Избыточный ИМТ <i>Excessive BMI</i>	Ожирение <i>Obesity</i>	
Госпитализация <i>Hospitalization (n 121)</i>	n=24	n=35	n=62	
ОХС <i>Cholesterol (mmol/l)</i>	4,33 [3,71;5,02]	5,19 [4,16;6,39]	5,98 [4,24;6,62]	0,19 0,04* 0,03 ²
ХС-ЛПВП <i>HDL cholesterol (mmol/l)</i>	1,23 [0,90;1,45]	1,10 [0,9;1,50]	0,09 [0,89;1,03]	*0,21 **0,14 ***0,01
ХС-ЛПНП <i>Cholesterol-LDL (mmol/l)</i>	1,83 [1,29;2,45]	2,60 [1,87;2,79]	2,70 [2,59;3,03]	*0,64 **0,35 ***0,02
ТГ <i>Triglycerides (mmol/l)</i>	1,57 [1,16;2,77]	2,11 [2,06;3,18]	3,45 [2,17;3,9]	*0,78 **0,023 **0,00002
12 месяцев <i>12 months (n 110)</i>	n=21	n=30	n=57	
ОХС <i>Cholesterol (mmol/l)</i>	4,25 [3,89;5,13]	4,9 [4,07;6,39]	4,98 [4,24;5,6]	0,19 0,039* 0,027 ²

Таблица / Table 1 (окончание)

Показатель <i>Index</i>	Группы ИМТ <i>BMI groups</i>			p
	Нормальный ИМТ <i>Normal BMI</i>	Избыточный ИМТ <i>Excessive BMI</i>	Ожирение <i>Obesity</i>	
ХС-ЛПВП <i>HDL cholesterol</i> (mmol/l)	1,1 [0,99;1,33]	1,21 [1,0;1,42]	1,02 [0,9;1,2]	0,29 0,04 ³
ХС-ЛПНП <i>Cholesterol-LDL</i> (mmol/l)	2,15 [1,7;2,95]	3,4 [2,0;3,7]	3,2 [2,0;3,6]	0,05* 0,37 0,05 ²
ТГ <i>Triglycerides</i> (mmol/l)	1,68 [1,49;1,79]	1,75 [1,2;2,25]	2,89 [1,58;3,7]	0,08* 0,000012 ² 0,03 ³
48 месяцев <i>48 months</i> (n 102)	n=24	n=27	n=51	
ОХС <i>Cholesterol</i> (mmol/l)	3,75 [3,45;4,6]	5,74 [4,49;6,45]	5,57 [4,69;6,18]	0,0004* 0,00005 ²
ХС-ЛПВП <i>HDL cholesterol</i> (mmol/l)	1,3 [1,1;1,39]	1,01 [1,01;1,12]	1,01 [0,92;1,15]	0,046* 0,39
ХС-ЛПНП <i>Cholesterol-LDL</i> (mmol/l)	2,8 [1,7;2,0]	2,6 [2,14;3,35]	2,55 [2,01;3,01]	0,0002* 0,00002 ² 0,57 ³
ТГ <i>Triglycerides</i> (mmol/l)	1,70 [1,68;1,79]	1,98 [1,69;2,4]	2,87 [1,7;2,99]	0,024* 0,0005 ² 0,38 ³

Примечание: Me [Q25; Q75] — медианы и межквартильный размах; * — нормальный ИМТ и избыточный ИМТ; ** — избыточный ИМТ и ожирение; *** — нормальный ИМТ и ожирение; сравнение проводилось с помощью рангового анализа Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением.

Note: Me [Q25; Q75] — medians and interquartile range; * — normal BMI and excess BMI; ** — excessive BMI and obesity; *** — normal BMI and obesity; comparisons were made using Kruskal-Wallis rank analysis followed by pairwise comparisons.

рост ХС-ЛПНП, ОХС у пациентов с увеличением ИМТ и соответственное снижение ХС-ЛПВП (табл. 2).

Обсуждение

Ожирение и повреждение эндотелия способствуют прогрессированию нарушения липидного обмена и ускоряют процесс атеросклероза [8]. Повышение ХС-ЛПНП у пациентов с ожирением объясняется эндокринной дисфункцией жировой ткани и нарушениями синтеза и метаболизма атерогенных липопротеидов [9], у больных с ИМпСТ в нашей выборке уровень ХС-ЛПНП был выше, чем у группы контроля. У пациентов с ожирением в течение всего исследования сохранялись повышенные уровни ХС-ЛПНП, ТГ, что не противоречило данным литературы [10]. ХС-ЛПВП в индексной группе был в границах нормы, но при рассмотрении групп по ИМТ, отмечено значимое снижение ЛПВП по мере увеличения ИМТ, что нашло отклик и в изученной литературе [11].

Эпидемиологические исследования подтверждают ассоциацию тЭЖТ с атеросклерозом [12]. Dönmez Y. на

пациентах с семейной гиперхолестеринемией и без таковой описывал увеличение ХС-ЛПНП и ОХС с ростом тЭЖТ [13]. Manno С. указывал на увеличение ХС-ЛПНП у пациентов с избыточным ИМТ и ожирением при повышении тЭЖТ [14]. Wu Y. описывал отрицательную связь тЭЖТ с ХС-ЛПВП [15]. Goeller M. находил отрицательные связи объёма ЭЖТ с уровнем ХС-ЛПВП и положительные с ЛПНП и ТГ у пациентов с ранним атеросклерозом, интересным в его работе явилось то, что плотность ЭЖТ в отличие от толщины имела обратные связи с показателями липидограммы этих пациентов [16]. В гериатрической популяции количество ЭЖТ наряду с ожирением определялось уровнем ОХС, ХС-ЛПНП [17]. ЭЖТ увеличивается при наличии ИБС в большей степени при нестабильной стенокардии по сравнению со стенокардией напряжения [17]. Показано увеличение тЭЖТ при висцеральном ожирении и росте ИМТ [6, 18]. Выявлены положительные корреляционные связи тЭЖТ с ИМТ и ОТ у пациентов с ИБС [19]. У наших пациентов тЭЖТ положительно коррелировала с ИМТ, ОТ на протяжении всего исследования.

Недостижение у нашей выборки пациентов целевых уровней липидограммы может быть связано с недостаточным титрованием доз липидкорректирующей терапии.

Выводы

При повышении ИМТ у мужчин, перенёсших ОИМпСТ, возрастает и толщина ЭЖТ, становясь достоверно выше

к 48-му месяцу наблюдения в группах пациентов с избыточным ИМТ и ожирением. Пациенты с ожирением и избыточным ИМТ имеют достоверно выше уровни ОХС, ОХ-ЛПНП, ТГ крови и значимо ниже уровни ОХ-ЛПВП. Установлены положительные корреляционные связи тЭЖТ с уровнями ОХ, ОХ-ЛПНП, ТГ в течение 48 месяцев наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kashtalap V, Fedorova N, German A, Pecherina T, Korkov A, et al. Lipid metabolism disorders in myocardial infarction patients with preserved left ventricular ejection fraction depending on the presence of obesity. *Atherosclerosis*. 2018;275:e247-e-248. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.787>
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(3):11-16. Shalnova S.A., Deev A.D., Muromtseva G.A., Balanova J.A., Imaeva A.E., et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):11-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-11-16>
3. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионе Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) Study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>
4. de Cosio FG, Diaz-Apodaca B, Baker A, Cifuentes MP, Ojedda-Casares H, et al. US Obesity Mortality Trends and Associated Noncommunicable Diseases Contributing Conditions Among White, Black, and Hispanic Individuals by Age from 1999 to 2017. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(6):1334-1343. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00850-2>
5. Castellanos AM. Obesity and Risk of Myocardial Infarction in Males What is the Best Anthropometric Indicator in the Risk Prediction? *Nutri Food SciInt J*. 2018;6(1):555685. <https://doi.org/10.19080/NFSIJ.2018.06.555685>
6. Kim E, Choe YH, Han BK, Kim SM, Kim JS, et al. Right ventricular fat infiltration in asymptomatic subjects: observations from ECG-gated 16-slice multidetector CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(1):22-28. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000236416.05267.6c>
7. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или основной? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;9(3):287-291. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: attacking or main? *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2021;9(3):287-291. (In Russ.)
8. Сергиенко И.В., Недогода С.В., Верткин А.Л., Глезер М.Г., Гуревич В.С., и др. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022;4(49):54-61
9. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2734. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Sergienko I.V., Boytsov S.A. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2734. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2734>
10. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласко А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):134-140. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National clinical guidelines on obesity: concept and prospects. *Bulletin of VolGMU*. 2017;1(61):134-140. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28864600 EDN: YHQTFD
11. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
12. Bornachea O, Vea A, Llorente-Cortes V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(5):230-239. (In English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.003>
13. Dönmez Y, Bulut A. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *J Ultrasound*. 2019;22(3):309-314. <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00368-3>
14. Manno C, Disanto G, Bianco G, Nannoni S, Heldner MR, et al. Outcome of endovascular therapy in stroke with large vessel occlusion and mild symptoms. *Neurology*. 2019;93(17):e1618-e1626. Erratum in: *Neurology*. 2020. PMID: 31591276. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008362>
15. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(1):20-24. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-1-20>
16. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, Doris MK, Cadet S, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to

- subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(1):67-73.
<https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.11.007>
17. Conte M, Petraglia L, Poggio P, Valerio V, Cabaro S, et al. Inflammation and Cardiovascular Diseases in the Elderly: The Role of Epicardial Adipose Tissue. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844266.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.844266>
18. Sousa JA, Mendonça MI, Serrão M, Borges S, Henriques E, et al. Epicardial Adipose Tissue: The Genetics Behind an Emerging Cardiovascular Risk Marker. *Clin Med Insights Cardiol.* 2021;15:11795468211029244.
<https://doi.org/10.1177/11795468211029244>
19. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71(4):536-539.
<https://doi.org/10.1253/circj.71.536>

Информация об авторах

Заковряшина Ирина Николаевна, врач кардиолог, аспирант кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5487-5847>; email: irina.lavrinova@list.ru.

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2419-4319>; katelnitskay@mail.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Шапошникова Виктория Владимировна, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Закусила Анна Дмитриевна, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Irina N. Zakovryashina, cardiologist, postgraduate student of the Department of Therapy with a course of outpatient therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5487-5847>; email: irina.lavrinova@list.ru.

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a course of outpatient therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2419-4319>; katelnitskay@mail.ru.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy with a course of outpatient therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Victoria V. Shaposhnikova, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

Anna D. Zakusilova, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.10.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 21.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 22.01.2024

УДК: 616-005.8

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158>

Динамическая оценка Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов

Э.А. Сафронова¹, Л.В. Рябова¹, А.В. Зурочка^{2,3}, М.А. Добрынина^{2,4}, Е.В. Задорина³

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия

³Южно-Уральский Государственный Университет, Челябинск, Россия

⁴Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Элеонора Аркадьевна Сафронова, safronovaeleonora68@gmail.com

Аннотация. Цель: оценить динамику Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), перенёсших и не перенёсших COVID-19, в зависимости от количества CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов. **Материалы и методы:** обследованы 65 мужчин с ОКС, которым проведено стентирование коронарных артерий. Изучены иммунологические показатели методом проточной цитометрии, общий анализ крови исходно и через 28 дней после поступления. **Результаты:** максимальный уровень тропонина отмечался у лиц с ОКС, переболевших COVID-19 и имеющих нормальный уровень CD3⁺CD8⁺Т-клеток. Тромбозы стентов и умершие были только среди пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, в основном со сниженными CD3⁺CD8⁺Т- клетками, которым определялись показатели иммунного статуса в динамике. Абсолютные числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-лимфоцитов поздней активации, В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺CD5⁺), В-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁺) были минимальным у лиц с низкими CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, болевших ранее COVID-19, а через 28 дней достоверно в динамике у них повысились. Натуральные киллеры достоверно повысились в динамике у больных с исходно низкими и нормальными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, болевших COVID-19. **Выводы:** после стентирования коронарных артерий в динамике у лиц со сниженными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, болевших COVID-19, достоверно повысились Т-лимфоциты (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), Т-хелперы, CD3⁺CD8⁺Т-лимфоциты, Т-НК лимфоциты, НК-лимфоциты, Т-лимфоциты поздней активации, Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации, В-лимфоциты, снизились иммуноглобулин G и С3а фрагмент комплемента. Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации значительно снизились у пациентов без COVID-19 ранее с исходно низкими CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами. У лиц, переболевших COVID-19, с нормальными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами в динамике повысились Т-лимфоциты (CD45⁺CD3⁺CD19⁺), НК-лимфоциты, Т-лимфоциты поздней активации.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий, Т-лимфоциты, гуморальный иммунитет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Задорина Е.В. Динамическая оценка Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):148-158. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158.

Dynamic assessment of T-lymphocytes and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of CD3⁺CD8⁺T-lymphocytes

E.A. Safronova¹, L.V. Ryabova¹, A.V. Zurochka^{2,3}, M.A. Dobrynina^{2,4}, E.V. Zadorina³

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia

³South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

⁴Federal Medical Biophysical Center named after. A.I. Burnazyan FMBA, Moscow, Russia name of institution

Corresponding author: Eleonora A. Safronova, safronovaeleonora68@gmail.com

Abstract. Objective: to evaluate the dynamics of the T- and B-cell immunity in patients with acute coronary syndrome (ACS) who have and have not had COVID-19, depending on the number of CD3+CD8+T-lymphocytes. **Materials and methods:** 65 men with ACS who underwent coronary artery stenting were examined. Immunological parameters were studied using flow cytometry, a complete blood count at baseline and 28 days after admission. **Results:** The maximum troponin level was observed in individuals with ACS who had recovered from COVID-19 and had a normal level of CD3+CD8+T cells. Stent thromboses and deaths occurred only among patients with a history of COVID-19, mainly with reduced CD3+CD8+T- cells, for which indicators of immune status were determined over time. The absolute numbers of T lymphocytes, T helper cells, late activated T lymphocytes, B lymphocytes (CD3-CD19+CD5+), B lymphocytes (CD45+CD3-CD19+) were minimal in individuals with low CD3+CD8+T lymphocytes who had previously suffered from COVID-19, and significantly increased in their dynamics after 28 days. Natural killer cells significantly increased in dynamics in patients with initially low and normal CD3+CD8+T-lymphocytes who suffered from COVID-19. **Conclusions:** after stenting of the coronary arteries over time, in people with reduced CD3+CD8+T-lymphocytes and patients with COVID-19, T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-), T-helper cells, CD3+CD8+T-lymphocytes significantly increased, T-NK lymphocytes, NK lymphocytes, late-activated T-lymphocytes, T-regulatory lymphocytes and late-activated T-regulatory cells, B-lymphocytes, immunoglobulin G and complement fragment C3a decreased. T-regulatory lymphocytes and late-activated T-regulatory cells were significantly reduced in patients without prior COVID-19 with baseline low CD3+CD8+T-lymphocytes. In individuals with normal CD3+CD8+T-lymphocytes who recovered from COVID-19, T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-), NK-lymphocytes, and late-activated T-lymphocytes increased over time.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, coronary artery stenting, T lymphocytes, humoral immunity.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zadorina E.V. Dynamic assessment of T-lymphocytes and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of CD3+CD8+T-lymphocytes. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):148-158. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158.

Введение

Острый инфаркт миокарда является одной из наиболее серьёзных причин смертности в мире и огромным бременем для мировой экономики. В процессе ишемии/реперфузионного повреждения миокарда важную роль играет модуляция иммунных клеток. Как известно, Т-клетки привлекаются к повреждению миокарда и одновременно высвобождают провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Т-клетки и макрофаги играют важную роль в поддержании сердечного гомеостаза и организации восстановления тканей [1]. COVID-19 повреждает многие звенья иммунной системы и особенно Т-лимфоциты [2,3]. Тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2, может поражать сердечно-сосудистую систему, вызывая широкий спектр осложнений, включая острое повреждение миокарда. Миокард может быть повреждён прямой вирусной инвазией или косвенными механизмами, поддерживаемыми системным воспалением, иммуноопосредованным ответом и нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы. Повреждение миокарда поражает около четверти пациентов с COVID-19, может проявляться даже при отсутствии предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и связано с более высокими показателями смертности и долгосрочными последствиями [4,5]. Патологические механизмы отсроченных осложнений до сих пор плохо изучены, при этом наблюдается диссоциация между текущими симптомами и объективными показателями сердечно-лёгочного здоровья. Ожидается, что COVID-19 изменит долгосрочную траекторию многих хронических заболеваний сердца, которыми часто страдают люди, подверженные риску тяжёлого заболевания [6]. В обзоре Zuin M. et al. [7] показано, что перенесённый COVID-19 повышает риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [8]. Патология тяжёлого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV-2) характеризуется перепроизводством воспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-α), что

приводит к системному воспалению и синдрому полиорганной дисфункции, остро поражая сердечно-сосудистую систему. Повышенный риск инфаркта миокарда, молниеносный миокардит, быстро развивающийся с угнетением систолической функции левого желудочка, аритмии, венозная тромбоэмболия и кардиомиопатии, имитирующие проявления ОИМ с подъёмом сегмента ST (пST), являются наиболее распространёнными сердечно-сосудистыми осложнениями, описанными у пациентов с COVID-19. Более того, тропизм SARS-CoV-2 и взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой через рецептор АПФ 2, возможно, усиливают воспалительную реакцию и повреждение сердца. Нарушения Т-клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом проиллюстрировано в работах К.С. Савчук и др. [9,10]. CD8⁺ Т-клетки накапливаются в некротическом миокарде при ОИМ. На данный момент остается неясным, способствуют ли CD8⁺CD28⁺ Т-клетки, составляя субпопуляцию CD8⁺ Т-клеток, повреждению миокарда. В исследовании Zang et al. [11] приняли участие 92 пациента с ОИМ и 28 здоровых субъектов контрольной группы. Уровень CD8⁺CD28⁺ Т-клеток в образцах периферической крови определяли методом проточной цитометрии. Также выявляли плазменный сердечный тропонин I и фракцию выброса левого желудочка. Долгосрочный прогноз пациентов оценивали по основным неблагоприятным сердечным и цереброваскулярным событиям в течение 12-месячного периода наблюдения. Наши результаты также показали, что у пациентов с ОИМ, у которых было обнаружено большое количество CD8⁺CD28⁺ Т-клеток, был увеличен размер инфаркта и ухудшена функция желудочков. Авторы предположили, что цитотоксический CD8⁺CD28⁺Т-клеточный некроз миокарда может действовать как новый и альтернативный путь развития ОИМ. На сегодняшний день до конца не исследованы Т-клеточные и гуморальные звенья иммунитета, играющие роль в возникновении острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе у лиц, перенёвших

COVID-19, что определяет актуальность проводимого исследования.

Цель исследования — оценить динамику Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, перенёсших и не перенёсших COVID-19, в зависимости от количества CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов.

Материалы и методы

Обследованы 65 пациентов мужского пола с острым коронарным синдромом (ОКС) (нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ОИМ)) в возрасте от 40 до 65 лет, которым по результатам коронароангиографии потребовалось проведение стентирования коронарных артерий. Перед обследованием все пациенты подписывали информированное согласие (протокол Этического комитета ЮУГМУ Минздрава России №9 от 11.09.2006 и протокол этического комитета ГАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска №12 от 10.10.2022).

Всем больным проводилась оценка иммунологических показателей методом проточной цитометрии [12]. В зависимости от количества CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов (отдельно для болевших и не болевших COVID-19) выделены следующие группы: с пониженным числом CD3⁺CD8⁺ Т-клеток, нормальным и повышенным. Показатели Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета регистрировали при поступлении в стационар и в динамике через 28 дней с момента поступления.

Общий анализ крови (25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), количественный и качественный состав ростков кроветворения проведен стандартизованным методом на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

Методом проточной цитометрии гейтировали по панлейкоцитарному маркеру CD45⁺: CD3⁺ (Т-лимфоциты общие), CD3⁺CD4⁺ (хелперы индукторы), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (ТНК-клетки) CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (натуральные киллеры), CD3⁺CD19⁺CD5⁺ (подгруппа В-лимфоцитов), CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻ (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺CD3⁺HLA-DR (активированные Т-лимфоциты — поздняя активация лимфоцитов), В-клеток памяти CD27⁺, «БекманКультер», «Биолегенда» (США). Оценку иммунного статуса осуществляли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [12, 13].

Оценка фагоцитарной активности частиц латекса диаметром 1,7 мкм нейтрофилами (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число), спонтанная и индуцированная НСТ-активность нейтрофилов морфологическим методом (световая микроскопия с использованием микроскопов Olympus (Япония) [14,15,16]. Исследование проводится общепринятыми методами оценки функциональной активности фагоцитов.

Уровни общих IgA, IgG, IgM, специфические IgM, IgA, IgG, к коронавирусу COVID-19, С1-ингибитора, С3а и С5а компонентов комплемента (ВекторБест, Россия, ООО «Цитокин», Россия) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC ThermoScientific (Китай). Исследование проводилось общепринятыми

стандартизованными методами иммуноферментного анализа согласно протоколам производителей тест систем.

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью автоматизированной программы Statplus 2005. Так как распределение в количественных данных было нормальным, использованные статистические критерии были параметрическими [17].

Результаты

Следует отметить, что повышение CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов наблюдалось только у лиц, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). У всех пациентов с высокими CD3⁺CD8⁺ Т-клетками был ОИМ, из них у 2 — с подъёмом сегмента ST (пST) и у 2 — без подъёма ST (бп ST). У лиц с пониженными и нормальными CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитами, не болевшими COVID-19, преобладали больные с нестабильной стенокардией. Наибольшие баллы риска по GRACE наблюдались у пациентов с нормальными и повышенными CD3⁺CD8⁺ Т-клетками, переболевших COVID-19. Продолжительность госпитализации была максимальной у больных с повышенными CD3⁺CD8⁺ Т-клетками с COVID-19 в анамнезе, а минимальной — у лиц с нормальными CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитами, не болевших COVID-19. Тромбозы стентов были у 3 (12,5%) больных, перенёсших COVID-19, и нормальными CD3⁺CD8⁺Т-клетками. Наибольшее количество стентов (в среднем 2) в настоящую госпитализацию было имплантировано пациентам с повышенными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами. Максимальные цифры тропонина регистрировались у лиц с нормальными и повышенными CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитами, болевших COVID-19 ранее (10,61±2,57 и 8,96±6,98 нг/мл соответственно). Морфин для купирования коронарных болей чаще применялся в этих же группах: у 9 (37,5%) с нормальными CD3⁺CD8⁺ Т-клетками и у 3 (75%) — с повышенными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами. Таким образом, наиболее клинически тяжёлыми были пациенты, перенёсшие COVID-19 и имевшие нормальные или повышенные CD3⁺CD8⁺ Т-клетки.

Исходя из данных, представленных в таблице 1, можно отметить, что по возрасту между группами не было различий. Диагноз нестабильной стенокардии преобладал у лиц без COVID-19 в анамнезе, в большей степени с нормальными CD3⁺CD8⁺ Т-клетками. У пациентов с повышенными CD3⁺CD8⁺Т-клетками и перенёсших COVID-19, в 100% случаев был ОИМ как с пST (50%), так и без пST (50%). Среди лиц с нормальными CD8-лимфоцитами и не болевших COVID-19, не было больных с ОИМ с пST. По количеству пациентов с ОИМ с пST лидировали лица, перенёсшие COVID-19 и имеющие нормальные или повышенные CD3⁺CD8⁺ Т-клетки. В прошлом ОИМ из числа повторно обследованных пациентов перенесли в большей мере больные, не болевшие COVID-19. Большой риск по GRACE имели лица с COVID-19 ранее и повышенными, и нормальными CD8-лимфоцитами. Наибольшее количество стентов из числа обследованных дважды (исходно и в динамике) пациентов было установлено лицам со сниженными CD3⁺CD8⁺Т-клетками, перенёсших COVID-19.

У больных с ОКС, перенёсших COVID-19, были более выраженные изменения в клинико-иммунологических показателях по сравнению с таковыми, не болевшими COVID-19. В частности, была выше продолжительность госпитализации — максимальная у лиц с повышенными

CD3⁺CD8⁺T-клетками, на втором месте больные с нормальными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами. Также коэффициент атерогенности и тропонин были больше у пациентов с ОКС, перенёсших COVID-19. Максимальный уровень тропонина отмечался у лиц с ОКС, переболевших COVID-19 и имеющих нормальный уровень CD3⁺CD8⁺ T-клеток. Тромбозы стентов и умершие были только среди пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, в большей степени со сниженными CD3⁺CD8⁺ T-клетками, но которым определялись показатели иммунного статуса в динамике. Как отмечено в наших предыдущих работах, большая смертность и увеличение тромбозов стентов были у лиц с нормальными и повышенными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, но им не всем брались иммунные показатели в динамике вследствие быстрого летального исхода. Максимальное использование морфина для купирования коронарных болей было у больных с ОКС с нормальными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, переболевших COVID-19.

В таблице 1 представлена сравнительная оценка T-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета у лиц с ОКС.

Исходя из данных таблицы, обращает на себя внимание наименьший % T-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁻) у пациентов с исходно высокими CD3⁺CD8⁺ T-клетками, болевших COVID-19, и этот показатель достоверно отличался от других групп. В то же время абсолютное число T-лимфоцитов было минимальным в группе лиц, болевших ранее COVID-19 и имевших низкие CD3⁺CD8⁺ T-лимфоциты, и оно статистически значимо было ниже в сопоставлении с другими группами. В динамике через 28 дней количество T-лимфоцитов значимо ($p < 0,0001$) повысилось только у больных с исходно низкими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами. Также у данной категории лиц исходно регистрировалось наименьшее число T-хелперов, в динамике произошло статистически значимое их увеличение ($p < 0,001$), как и CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитов ($p < 0,0001$). Достоверное повышение иммунорегуляторного индекса в динамике произошло у больных с повышенными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами ($p < 0,05$). У пациентов с высокими CD3⁺CD8⁺ T-клетками исходно отмечался минимальный индекс соотношения CD4/CD8 и достоверно отличался от других групп.

Наименьшие уровни T-NK-лимфоцитов наблюдались у лиц с пониженными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, как болевших, так и не болевших COVID-19, и достоверно отличались от других групп.

В динамике имелась тенденция к повышению T-NK-лимфоцитов, за исключением пациентов с высокими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, у которых отмечалась склонность к снижению T-NK-клеток. Что касается натуральных киллеров, то следует отметить, что достоверное повышение этого показателя в динамике наблюдалось у больных с исходно низкими и нормальными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, болевших COVID-19. Максимальное значение NK-лимфоцитов было у лиц с высокими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами и имело тенденцию к снижению в динамике в отличие от других групп.

T-лимфоциты ранней активации в относительном плане достоверно ($p < 0,05$) снизились у больных с нормальными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, перенёсших COVID-19. T-лимфоциты поздней активации были минимальными у лиц с низкими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами и достоверно повысились в динамике. Максимальное число T-лимфоцитов поздней активации отмечалось

у пациентов с высокими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, переболевших COVID-19. T-регуляторные лимфоциты и T-регуляторные клетки поздней активации значимо ($p < 0,01$) выросли в динамике у больных с исходно низкими CD3⁺CD8⁺ T-клетками, болевших COVID-19, и достоверно снизились у пациентов без COVID-19 в анамнезе.

В таблице 2 представлены данные гуморального иммунитета исходно и в динамике у пациентов с ОКС, перенёсших и не болевших COVID-19.

Минимальное значение B-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁻CD19⁺) отмечалось у больных с низкими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, болевших ранее COVID-19, статистически значимо отличавшихся от других групп, и в динамике достоверно ($p < 0,05$) увеличилось. Наименьшее количество Jg A регистрировалось у пациентов с повышенными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами. Максимальное значение Jg G отмечалось у больных с низкими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, перенёсших COVID-19, и в динамике статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшилось. Наиболее высокие уровни C5a фрагмента комплемента регистрировались у больных со сниженными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, болевших COVID-19, и достоверно ($p < 0,05$) увеличилось в динамике. B-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD5⁺) имели наименьшие значения у лиц с пониженными цитотоксическими клетками и статистически значимо ($p < 0,05$) выросли у больных со сниженными CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами, перенёсших COVID-19. Минимальный уровень B-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺CD5⁻) фиксировался у пациентов с низкими CD3⁺CD8⁺ T-лимфоцитами.

Обсуждение

Несмотря на раннюю реперфузию, у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) может наблюдаться обширный некроз миокарда и значительное нарушение функции желудочков. Исследование Casarotti A.C.A. et al. [18] было направлено на оценку роли подтипов B-лимфоцитов и родственных цитокинов в инфарктной массе и фракции выброса левого желудочка, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, выполненной через 30 дней ОИМ с пST. В это проспективное исследование были включены 120 пациентов с ОИМпST, которым применяли фармакоинвазивную стратегию. Образцы крови были собраны у субъектов в первый и 30-й дни после ОИМ с пST. Количество CD3⁻CD19⁺CD5⁺-лимфоцитов (клеток/мл) в 1-й день было связано с инфарктной массой, измеренной с помощью МРТ сердца на 30-й день. CD3⁻CD19⁺CD5⁺-клетки были связаны с CD4⁺ T-лимфоцитами на 1-й и 30-й дни, тогда как классические лимфоциты CD3⁻CD19⁺CD5⁻ на 30-й день были связаны с фракцией выброса левого желудочка. После множественного линейного регрессионного анализа высокочувствительные тропонин T и IL-6, собранные в первый день, были независимыми предикторами инфарктной массы, а на 30-й день — только уровень холестерина ЛПВП. Что касается ФВЛЖ, то высокочувствительный тропонин T и высокочувствительный C-реактивный белок были независимыми предикторами на 1-й день, а классические лимфоциты CD3⁻CD19⁺CD5⁻ на 30-й день. У пациентов с ИМпST, несмотря на раннюю реперфузию, количество инфарктной массы и работоспособность желудочков были связаны с воспалительными реакциями, запускаемыми циркулирующими B-лимфоцитами.

Таблица/ Table 1

Сравнительная оценка Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов исходно и в динамике

Comparative assessment of T-cell and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome who have and have not had COVID-19, depending on the content of CD3⁺CD8⁺ T-lymphocytes initially and over time

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19			
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells	Группа I – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки пониженные (n=22) Group 1 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells downgraded (n=22)		Группа II – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=22) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=22)		Группа III – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки пониженные (n=7) Group 1 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells downgraded (n=7)		Группа IV – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=7) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=7)		Группа V – исходно нормальные CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки (n=24) Group 5 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells normal (n=24)		Группа VI – в динамике пациенты с исходно нормальными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=24) Group 6 – in dynamics patients with initially normal CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=24)	
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), % T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), %	69,94 ±1,73 p1,9= 0,037	70,30 ±1,81 p2,9= 0,035	72,31 ±2,99	66,86 ±2,02	73,09 ±1,61 p5,9= 0,007	72,49 ±1,81	71,36 ±2,81 p7,9= 0,042	73,17 ±3,67	61,60 ±4,54	67,97 ±4,34		
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), 10 ⁶ кл/л T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), 10 ⁶ cells/l	958,41 ±101,49 p1,2= 0,0001 p1,5= 0,0001 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0000	1697,27 ±107,37	1184,75 ±173,91 p3,5= 0,022 p3,9= 0,0006	1470,5 ±225,28	1647,33 ±112,98 p5,6= 0,043 p5,9= 0,010	1927,67 ±113,69	1780,62 ±155,95 p7,9= 0,018	2099,62 ±306,91	2348,75 ±102,25	2246,5 ±303,65		
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), % T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	49,59 ±2,03	45,76 ±1,92	50,44 ±3,31 P3,9= 0,005	44,66 ±3,11	46,46± 2,03 p5,9= 0,006	45,57 ±2,20	44,36 ±2,99 p7,9= 0,023	45,83 ±2,62	32,20 ±4,67	39,95 ±4,87		
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁶ кл/л T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁶ cells/l	701,64 ±94,21 p1,2= 0,0008 p1,7= 0,013 p1,9= 0,018	1108,09 ±75,95	862,00 ±160,40	988,37 ±160,57	1075,17 ±98,30	1215,29 ±92,51	1100,25 ±111,3	1330,87 ±222,23	1213,75 ±126,46	1301,5 ±195,80		
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), % T-cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	18,83 ±1,42 p1,5= 0,001 p1,7= 0,014 p1,9= 0,001	21,45 ±1,94	20,24 ±3,92 P3,9= 0,049	19,36 ±2,29	25,55 ±1,51	24,74 ±1,91	24,76 ±1,67 p7,9= 0,033	25,48 ±3,58	30,45 ±2,00	27,23 ±3,29		

Таблица / Table 1 (продолжение)

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁶ кл/л <i>T-cytotoxic</i> (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁶ cells/l	238,36 ±18,81 p1,2= 0,0001 p1,5= 0,0001 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0001	517,45 ±64,72	286,00 ±27,59 p3,5= 0,0001 p3,7= 0,0002 p3,9= 0,0001	419,5 ±79,6	566,04 ±36,24 p5,9= 0,0001	653,37 ±55,43	616,75 ±65,00 p7,9= 0,0001	695,25 ±147,78	1163,25 ±51,256	923,75 ±184,44
Индекс соотношения CD4/CD8 усл. ед. <i>Index ratios CD4/CD8</i> <i>cond. units</i>	3,30 ±0,45 p1,5= 0,004 p1,7= 0,038 p1,9= 0,024	2,80 ±0,44	3,20 ±0,61 p3,5= 0,005 p3,7= 0,031 p3,9= 0,018	2,69 ±0,47	2,00 ±0,16 p5,9= 0,013	2,07 ±0,20	1,89 ±0,21 p7,9= 0,010	2,23 ±0,48	1,05 ±0,09 p9,10= 0,049	1,55 ±0,26
Т-NK лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), % <i>T-NK lymphocytes</i> (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	5,95 ±1,21	7,34 ±1,07	3,44 ±1,17 p3,5= 0,028 p3,7= 0,041 p3,9= 0,021	7,16 ±2,89	6,32 ±0,74	6,14 ±0,78	6,45 ±1,11	8,05 ±2,21	9,80 ±3,22	8,13 ±1,22
Т-NK лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), 10 ⁶ кл/л <i>T-NK lymphocytes</i> (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), 10 ⁶ cells/l	61,52 ±12,47 p1,2= 0,0006 p1,5= 0,0004 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0000	175,59 ±30,08	44,87 ±10,45 p3,5= 0,001 p3,7= 0,0008 p3,9= 0,001	150,50 ±60,99	132,63 ±15,07 p5,9= 0,0002	154,46 ±17,53	156,38 ±26,50 p7,9= 0,02	186,00 ±32,92	370,75 ±122,43	264,00 ±46,28
NK-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺), % <i>NK-lymphocytes</i> (CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺), %	12,56 ±1,56 p1,9= 0,009	15,68 ±1,91	8,38 ±3,05 p3,9= 0,009	12,05 ±2,58	10,93 ±1,48 p5,9= 0,003	12,35 ±1,41	9,08 ±1,60 p7,9= 0,001	9,75 ±2,19	22,78 ±3,90	16,53 ±3,42
NK-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺), 10 ⁶ кл/л <i>NK-lymphocytes</i> (CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺), 10 ⁶ cells/l	186,64 ±37,61 p1,2= 0,006 p1,9= 0,0001	413,32 ±77,25	134,75 ±47,91 p3,5= 0,047 p3,9= 0,0002	263,75 ±63,04	223,63 ±25,16 p5,6= 0,028 p5,9= 0,0001	360,08 ±64,87	222,25 ±44,48 p7,9= 0,004	307,13 ±125,38	900,50 ±197,99	571,75 ±175,78
Т-лимфоциты CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (ранняя акти- вация), % <i>T-lymphocytes</i> CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (early activation), %	8,37 ±0,56	7,97 ±0,62	8,35 ±0,68	11,55 ±2,00	8,0 ±0,68 p5,6= 0,049	6,87 ±0,48	6,83 ±0,74	5,25 ±1,17	6,70 ±0,92	7,18 ±1,00
Т-лимфоциты CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (ранняя акти- вация), 10 ⁶ кл/л <i>T-lymphocytes</i> CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (early activation), 10 ⁶ cells/l	56,09 ±6,45	86,05 ±7,86	69,88 ±11,80	96,75 ±11,81	85,38 ±10,02	87,048 ±10,22	72,75 ±7,45	63,12 ±15,81	79,75 ±8,60	95,50 ±18,12

Таблица / Table 1 (окончание)

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
Т-лимфоциты CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (поздняя активация), % <i>T-lymphocytes CD45⁺CD3⁺CD4⁺ HLA-DR⁺ (late activation), %</i>	6,10 ±0,56	5,51 ±0,68	7,58 ±0,92	5,23 ±1,20	6,68 ±0,44	5,65 ±0,82	5,00 ±1,61	4,44 ±1,37	10,28 ±2,86	10,58 ±0,85
Т-лимфоциты CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (поздняя активация), 10 ⁶ кл/л <i>T-lymphocytes CD45⁺CD3⁺CD4⁺ HLA-DR⁺ (late activation), 10⁶ cells/l</i>	39,18 ±4,34 p1,2= 0,016 p1,3= 0,022 p1,5= 0,0001 p1,9= 0,0001	58,27 ±7,42	56,00 ±5,59 p3,9= 0,007	44,88 ±10,09	66,00 ±4,71 p5,9= 0,0009	71,38 ±13,43	55,25 ±18,89 p7,9= 0,039	56,88 ±20,44	122,75 ±30,99	137,25 ±20,25
Т-регуляторные клетки (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), % <i>T-regulatory cells (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺), %</i>	3,27 ±0,39 p1,3= 0,004 p1,7= 0,026	4,01 ±0,51	5,49 ±0,72 p3,4= 0,048 p3,5= 0,0006 p3,7= 0,0002 p3,9= 0,003	3,18 ±1,15	3,10 ±0,31 p5,7= 0,020 p5,9= 0,048	2,76 ±0,41	1,90 ±0,29	1,51 ±0,41	1,75 ±0,50	2,20 ±0,29
Т-регуляторные клетки (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), 10 ⁶ кл/л <i>T-regulatory cells (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺), 10⁶ cells/l</i>	22,64 ±3,56 p1,2= 0,001 p1,3= 0,006	41,55 ±4,60	42,75 ±7,97 p3,4= 0,020 p3,7= 0,008 p3,9= 0,045	22,13 ±4,35	31,96 ±4,73	33,92 ±6,43	19,7 ±2,37	17,88 ±4,24	20,25 ±4,75	29,50 ±7,63
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ -HLA-DR ⁺), % <i>T-regulatory cells late activation (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺-HLA-DR⁺), %</i>	1,13 ±0,21 p1,3= 0,004	1,09 ±0,15	2,29 ±0,31 p3,4= 0,013 p3,5= 0,0001 p3,7= 0,0004 p3,9= 0,0016	0,91 ±0,46	1,09 ±0,13 p5,7= 0,049 p5,9= 0,049	0,98 ±0,21	0,66 ±0,22	0,45 ±0,16	0,53 ±0,06	0,75 ±0,18
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ -HLA-DR ⁺) абс. <i>T-regulatory cells late activation (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺-HLA-DR⁺) 10⁶ cells/l</i>	6,95 ±1,19 p1,2= 0,010 p1,3= 0,0002 h1,5= 0,025	12,41 ±1,92	17,38 ±2,71 p3,4= 0,0009 p3,5= 0,006 p3,7= 0,004 p3,9= 0,01	5,63 ±1,37	10,38 ±1,21	12,83 ±2,63	6,51 ±2,18	5,50 ±2,14	6,50 ±0,65	11,25 ±3,97

Примечание: p — достоверность различий, первая и вторая цифра после p обозначают, какие группы сравнивались
Note: p — significance of differences, the first and second digit after p indicate which groups were compared

Таблица/ Table 2

Динамические показатели гуморального звена иммунитета у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от числа CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов, болевших и не болевших COVID-19

Dynamic indicators of humoral immunity in patients with acute coronary syndrome depending on the number of CD3⁺CD8⁺ T-lymphocytes who have and have not had COVID-19

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19											
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells	Группа I – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки пониженные (n=22) Group 1 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells downgraded (n=22)		Группа II – в динамике пациенты с исходно повышенными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=22) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=22)		Группа III – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки пониженные (n=7) Group 1 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells downgraded (n=7)		Группа IV – в динамике пациенты с исходно повышенными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=7) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=7)		Группа V – исходно нормальные CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки (n=24) Group 5 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells normal (n=24)		Группа VI – в динамике пациенты с исходно нормальными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=24) Group 6 – in dynamics patients with initially normal CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=24)		Группа VII – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки нормальные (n=8) Group 5 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells normal (n=8)		Группа VIII – в динамике пациенты с исходно нормальными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=8) Group 8 – in dynamics patients with initially normal CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=8)		Группа IX – исходно CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки повышенные (n=4) Group 9 – initially CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells elevated (n=4)		Группа X – в динамике пациенты с исходно повышенными CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-клетками (n=4) Group 10 – in dynamics patients with initially elevated CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-cells (n=4)	
В-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3-CD19 ⁺), % B-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3-CD19 ⁺), %	12,5 ±1,21 p1,2= 0,022	9,24 ±0,99	15,1 ±2,44	16,38 ±4,01	12,45 ±1,11 p5,7= 0,049	10,95 ±1,05	16,85 ±3,13	13,2 ±2,96	10,08 ±3,41	10,68 ±4,01										
В-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3- CD19 ⁺), 10 ⁶ кл/л B-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3-CD19 ⁺), 10 ⁶ cells/l	161,95 ±23,49 p1,2= 0,049 p1,3= 0,021 p1,5= 0,002 p1,7= 0,0002 p1,9= 0,003	218,05 ±24,03	283,87 ±70,43	332,25 ±96,05	279,04 ±29,92 p5,7= 0,019	292,58 ±32,74	446,63 ±102,99	364,25 ±102,97	390,5 ±133,92	307,75 ±65,99										
Иммуноглобулин А общий, г/л Immunoglobulin A, total, g/l	1,76 ±0,23	1,40 ±0,19	1,17 ±0,21 p3,5= 0,042 p3,7= 0,049	1,59 ±0,40	1,89 ±0,22 p5,9= 0,044	1,83 ±0,21	2,06 ±0,47	1,63 ±0,29	0,91 ±0,13 p9,10= 0,017	1,84 ±0,31										
Иммуноглобулин М общий, г/л Immunoglobulin M, total, g/l	0,63 ±0,16 p1,7= 0,044	0,67 ±0,21	0,61 ±0,19	0,98 ±0,39	0,53 ±0,10 p5,7= 0,024	0,59 ±0,08	1,52 ±0,72	2,16 ±1,35	0,52 ±0,24 p9,10= 0,041	1,11 ±0,39										
Иммуноглобулин G общий, г/л Immunoglobulin G, total, g/l	14,37 ±1,15 p1,2= 0,015 p1,3= 0,016 p1,9= 0,021	10,80 ±1,11	9,77 ±1,12 p3,5= 0,049	10,94 ±1,56	13,37 ±1,23 p5,9= 0,049	13,11 ±0,98	11,40 ±0,97	10,46 ±0,89	8,21 ±2,20	16,03 ±3,06										
С1 ингибитор C1 inhibitor	227,81 ±30,72	224,65 ±16,98	226,18 ±17,03	294,39 ±38,16	190,98 ±15,75	214,81 ±15,96	243,79 ±67,84	326,86 ±78,92	246,83 ±56,10	273,12 ±52,81										

Таблица / Table 2 (окончание)

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
	С3а фрагмент компле- мента, нг/мл C3a complement frag- ment, ng/ml	154,11 ±10,13 p1,5= 0,037	155,82 ±6,21	142,32 ±14,35	152,59 ±13,47	131,43 ±7,36	145,11 ±7,32	148,47 ±14,64	144,94 ±13,54	144,33 ±9,20
С5а фрагмент компле- мента, нг/мл C5a complement frag- ment, ng/ml	54,91 ±4,18 p1,2= 0,032	44,58 ±3,50	44,34 ±7,39	62,01 ±9,48	44,52 ±5,05	43,93 ±4,30	42,86 ±11,85	45,04 ±6,52	38,20 ±8,12	35,70 ±5,29
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), % B-lymphocytes, (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	2,07 ±0,39 p1,7= 0,021	1,92 ±0,47	2,33 ±0,55	3,43 ±1,08	2,60 ±0,56	3,11 ±0,53	4,54 ±1,63	4,93 ±2,16	1,95 ±1,20	4,38 ±3,64
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁶ кл/л B-lymphocytes, (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁶ cells/l	23,59 ±3,77 p1,2= 0,026 p1,3= 0,027	42,86 ±8,88	47,00 ±16,80	66,88 ±22,51	61,21 ±15,71 p5,7= 0,048	80,63 ±12,81	133,75 ±57,59	167,75 ±83,71	74,75 ±45,73	104,25 ±76,69
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), % B-lymphocytes, (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	10,43 ±1,04 p1,2= 0,016	7,32 ±0,93	12,78 ±2,08	12,95 ±3,63	9,85 ±1,03	7,85 ±0,98	12,34 ±2,98	8,27 ±2,09	8,13 ±2,38	6,33 ±0,64
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁶ кл/л B-lymphocytes, (CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁶ cells/l	138,32 ±21,00 p1,3= 0,024 p1,5= 0,012 p1,7= 0,005 p1,9= 0,004	173,95 ±109,42	236,87 ±55,33	265,38 ±90,18	217,87 ±26,41	212,13 ±29,94	313,63 ±88,76	196,0 ±34,13	316,25 ±96,71	204,75 ±26,51

Примечание: p — достоверность различий, первая и вторая цифра после p обозначают, какие группы сравнивались.
Note: p — significance of differences, the first and second digit after p indicate which groups were compared.

Наиболее тяжёлая клиническая группа в нашем исследовании была болевшие ранее COVID-19 с повышенным содержанием CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов. Это согласуется с работой Santos-Zas I et al. [19]. После острого инфаркта миокарда у мышей CD8⁺ Т-лимфоциты рекрутируются и активируются в ишемизированной ткани сердца и высвобождают гранзим В, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов, неблагоприятному ремоделированию желудочков и ухудшению функции миокарда. Истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов уменьшает апоптоз в ишемизированном миокарде, препятствует воспалительной реакции, ограничивает повреждение миокарда и улучшает функцию сердца. Эти эффекты повторяются у мышей с дефицитом гранзима В CD8⁺ Т-клетках. Защитный эффект истощения CD8⁺ Т-клеток на функцию сердца подтверждён использованием модели ишемии/

реперфузии у свиней. Наконец, мы показываем, что повышенные уровни гранзима В в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда предсказывают повышенный риск смерти при 1-летнем наблюдении. Работа раскрывает вредную роль CD8⁺ Т-лимфоцитов после острой ишемии и предлагает потенциальные терапевтические стратегии, нацеленные на патогенные CD8⁺ Т-лимфоциты в условиях острого инфаркта миокарда.

Выводы

В большинстве случаев после стентирования коронарных артерий в динамике отмечались статистически значимые изменения большинства иммунологических показателей у лиц со сниженными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, болевших COVID-19: повышение Т-лимфоцитов

(CD45⁺CD3⁺CD19⁻), Т-хелперов, CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов, Т-НК лимфоцитов, НК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов поздней активации, В-лимфоцитов, снижение иммуноглобулина G и С3а фрагмент комплемента.

Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации значимо ($p < 0,01$) выросли в динамике у больных с исходно низкими CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, болевших COVID-19, и достоверно снизились у пациентов без COVID-19 в анамнезе.

У лиц с нормальными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами, переболевших COVID-19, в динамике наблюдалось достоверное повышение Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD19⁻), НК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов поздней активации, снижение относительного содержания Т-лимфоцитов ранней активации.

У больных с повышенными CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитами в динамике произошло увеличение иммуноглобулинов А и М, а также индекса соотношения CD4/CD8.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li D, Gao S. The interplay between T lymphocytes and macrophages in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37540399. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04822-z>.
- Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш., Зурочка В.А. и др. Исследование экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(4):431-436. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh., Zurochka V.A. et al. Studies of CD45⁺ and CD46⁺ expression on the peripheral blood lymphocyte subsets of the post-COVID patients. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(4):431-436. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1160-SOC>
- Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., и др. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):791-796. Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., et al. **Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients.** *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):791-796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>
- Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>
- Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345-357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.
- Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
- Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, Costola G, Roncon L, Bilato C. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;372:138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.032>
- Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- Савчук К.С. Особенности Т-клеточного звена иммунитета и уровень натуральных киллеров у больных, переболевших COVID-19 с нарушениями углеводного обмена. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):797-802. Savchuk K.S. Characteristics of T-cell immunity and level of the natural killer cells content in COVID-19 convalescents with carbohydrate metabolism disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):797-802. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COT-2848>
- Савчук К.С., Рябова Л.В. Состояние функциональной активности нейтрофилов у больных с различными вариантами нарушений углеводного обмена, перенесших SARS-CoV-2. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022;3:315-321. Savchuk K.S., Ryabova L.V. The state of functional activity of neutrophils in patients with various types of carbohydrate metabolism disorders who have had SARS-CoV-2. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2022;3:315-321. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-3-315-321>
- Zhang L, Wang Z, Wang D, Zhu J, Wang Y. CD8⁺CD28⁺ T cells might mediate injury of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. *Mol Immunol*. 2018;101:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.015>
- Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. *Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях*. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2018. Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. *Flow cytometry in biomedical research*. Yekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2018. (In Russ.).
- Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект). *Медицинская иммунология*. 2012;14(3):255-268. Khaydukov S., Baidun L., Zurochka A., Totolyan A. Methods. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeter analyzers. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(3):255-268. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268>
- Маянский А.Н., Пазюк Е.А., Макарова Т. П., Паршакова Р.А., Пикуча О.И. Механизм и диагностические возможности реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами человека. *Казанский медицинский журнал*. 1981;62(4):64-68. Mayansky A.N., Pazyuk E.A., Makarova T.P., Parshakova R.A., Pikuza O.I. Mechanism and diagnostic capabilities of the reaction of reduction of nitroblue tetrazolium by human neutrophils. *Kazan Medical Journal*. 1981;62(4):64-68. (In Russ.). EDN NGWVWRW. eLIBRARY ID: 42423822.
- Маянский, А.Н., Пикуча О.И. *Клинические аспекты фагоцитоза*. Казань: Магариф; 1993. Mayansky, A.N., Pikuza O.I. *Clinical aspects of phagocytosis*. Kazan: Magarif; 1993. (In Russ.).
- Фрейдлин И. С. *Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Учеб. пособие*. Л.; 1986. Freidlin I. S. *Methods for studying phagocytic cells in assessing the immune human status: Proc. allowance*. Leningrad; 1986. (In Russ.).
- Маркина Н. В., Степнова О. А., Шамаева Т. Н. *Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных*. Челябинск; 2014. Markina N.V., Stepnova O.A., Shamaeva T.N. *Textbook on*

statistical processing of medical and biological data. Chelyabinsk; 2014. 107 p. (In Russ.).

18. Casarotti ACA, Teixeira D, Longo-Maugeri IM, Ishimura ME, Coste MER, et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction. *Biosci Rep*. 2021;41(2):BSR20203413.

Информация об авторах

Сафронова Элеонора Аркадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1682-2028>, safronovaeleonora68@gmail.com.

Рябова Лиана Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5367-2001>, liantarabowa@rambler.ru.

Зурочка Александр Владимирович, ЗДН РФ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Южно-Уральского Государственного Университета (НИУ), Челябинск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, av_zurochka@mail.ru.

Добрынина Мария Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1852-9650>, mzurochka@mail.ru.

Задорина Елена Владимировна, к.б.н., доцент кафедры спортивного совершенствования Южно-Уральского государственного университета, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7270-2675>, zadorinaev@susu.ru.

Вклад авторов

Э.А. Сафронова — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Л.В. Рябова — существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи;

А.В. Зурочка — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи, окончательное утверждение версии для публикации

М.А. Добрынина — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.В. Задорина — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.1042/BSR20203413>

19. Santos-Zas I, Lemarié J, Zlatanova I, Cachanado M, Seghezzi JC, et al. Cytotoxic CD8⁺ T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling. *Nat Commun*. 2021;12(1):1483.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21737-9>

Information about the authors

Eleonora A. Safronova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1682-2028>, safronovaeleonora68@gmail.com.

Liana V. Ryabova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5367-2001>, liantarabowa@rambler.ru.

Aleksandr V. Zurochka, honored worker of science of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; head of laboratory of immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center of South Ural State University (NRU), Chelyabinsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, av_zurochka@mail.ru.

Maria A. Dobrynina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; assistant professor of the Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1852-9650>, mzurochka@mail.ru.

Elena V. Zadorina, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of Sports Improvement, South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7270-2675>, zadorinaev@susu.ru.

Authors' contribution

E.A. Safronova — obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

L.V. Ryabova — significant revision of the important scientific and intellectual content of the article;

A.V. Zurochka — significant contribution to the concept and design of the study; significant revision of the important scientific and intellectual content of the article; Final approval of the version to be published

M.A. Dobrynina — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

E.V. Zadorina — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 20.10.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 02.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 22.01.2024

УДК 616.514-036.11-097-053.2
Оригинальная статья
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164>

Новые клинико-иммунологические аспекты острой крапивницы у детей

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, Л.А. Аверкина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Станислав Викторович Мальцев, steve30@yandex.ru

Аннотация. Цель: изучить особенности клинической картины и врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы. **Материалы и методы:** обследованы 236 детей с острой крапивницей. Клинические методы исследования включали анализ анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр ребенка, иммунологические методы исследования заключались в определении содержания лактоферрина, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , TGF- β , активной формы VEGF-A методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. **Результаты:** клинико-anamnestические данные различных вариантов течения острой крапивницы у детей в зависимости от значений UAS7 позволили выявить особенности течения заболевания в детском возрасте; у части пациентов тяжёлая острая крапивница являлась составной частью анафилаксии различного происхождения; анализ цитокинового спектра регистрирует гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей независимо от тяжести её течения, снижение уровня IL-4 в сыворотке крови детей при всех вариантах острой крапивницы, повышение уровня концентрации лактоферрина, IL-6, IL-17, значимую гиперпродукцию TGF- β , активной формы VEGF-A при тяжелой острой крапивнице. **Заключение:** выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании врожденного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что приводит к запуску регуляторных механизмов воспалительного процесса, при этом в детском возрасте отмечается чёткая зависимость выраженности дисбаланса иммунного ответа и степени тяжести острой крапивницы.

Ключевые слова: острая крапивница, дети, врожденный иммунитет, цитокины.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Аверкина Л.А. Новые клинико-иммунологические аспекты острой крапивницы у детей. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):159-164. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164.

New clinical and immunological aspects of acute urticaria in children

S.V. Maltsev, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko, L.A. Averkina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Stanislav V. Maltsev, steve30@yandex.ru

Abstract. Objective: to study the features of the clinical picture and the innate immune response in children with various variants of the course of acute urticaria. **Materials and methods:** 236 children with acute urticaria were examined. Clinical research methods included an analysis of the medical history of life and disease, an objective examination of the child, immunological research methods consisted in determining the content of lactoferrin, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , TGF- β , the active form of VEGF-A by enzyme immunoassay of blood serum. **Results:** clinical and anamnestic data of various variants of the course of acute urticaria in children, depending on the values of UAS7, revealed the features of the course of the disease in childhood; in some patients, severe acute urticaria was an integral part of anaphylaxis of various origins; cytokine spectrum analysis records hyperproduction of IFN γ in children with acute urticaria, regardless of the severity of its course, a decrease in IL levels-4 in the blood serum of children with all variants of acute urticaria, increased concentration of lactoferrin, IL-6, IL-17, significant hyperproduction of TGF- β , the active form of VEGF-A in severe acute urticaria. **Conclusion:** the revealed changes indicate an imbalance in the functioning of the innate link of the immune system, activation of the cytokine cascade of inflammation, which leads to the launch of regulatory mechanisms of the inflammatory process, while in childhood there is a clear dependence of the severity of the imbalance of the immune response and the severity of acute urticarial.

Keywords: acute urticaria, children, innate immunity, cytokines.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Averkina L.A. New clinical and immunological aspects of acute urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024;15(1):159-164. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164.

Введение

Крапивницу характеризует высокое медико-социальное и экономическое бремя во всём мире. Согласно исследованию Resch G. с соавторами (2021), глобальная распространённость крапивницы в 2017 г. составила 86 млн человек, причём женщины и дети поражались чаще, чем мужчины и взрослые [1]. Так, известно, что распространённость острой крапивницы в детской популяции в мире составляет 6,7%¹.

При этом иммунологические механизмы формирования различных форм крапивницы у детей практически не изучены. Однако установление аспектов вовлечённости иммунной системы в патогенез крапивницы способствовало бы оптимизации диагностики заболевания и раннему назначению таргетной терапии с целью профилактики хронизации процесса. Концепция персонализированной медицины подразумевает выбор адекватной терапии на основании понимания механизмов заболевания и индивидуальных особенностей пациента с целью повышения её эффективности и безопасности, минимизации затрат государства и пациента на лечение.

Цель исследования — изучение особенностей клинической картины и врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы.

Материалы и методы

Обследованы 236 детей с острой крапивницей. В контрольную группу были включены 30 мальчиков и девочек аналогичного возраста I и II групп здоровья (Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 №621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей»), не имеющие атопических заболеваний в анамнезе. Обследование пациентов проводилось в первый день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Анамнестическим критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью не более 6 недель².

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести острой крапивницы путём расчёта индекса активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) пребывания в стационаре (табл. 1) [2].

В работе практикующих педиатра и аллерголога постоянно возникает вопрос о том, необходимо ли оценивать степень тяжести острой крапивницы, как это принято при хронической крапивнице. В существующих международных документах не указана необходимость определения тяжести острой крапивницы. При этом применение опросника для расчёта UAS7 у детей именно с острой крапивницей может оказаться современным, неинвазивным и надёжным методом определения степени тяжести течения заболевания. Применение данной методики исследования в педиатрической практике было представлено нами и одобрено на заседании ЛНЭК ФГБОУ ВО РостГМУ.

¹ Клинические рекомендации «Крапивница» – РААКИ, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России; 2023. 66 с.

² Клинические рекомендации «Крапивница» – РААКИ, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России; 2023. 66 с.

Иммунологические методы исследования гуморального звена врождённого иммунного ответа: количественное содержание в сыворотке крови лактоферрина, IL-4, IL-6, IL-17, ИФН-γ, TGF-β, активной формы VEGF-A определяли методом ИФА с использованием соответствующих тест-систем производства ООО «Цитокин» (ЗАО Вектор-Бест, Россия), «Orgentec» (Германия), «Bender VtdSystems GmbH» (Австрия). На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены информированные согласия от родителей детей. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны медиана и квартили в выборке, сравнения медиан в группах проводились с помощью теста Манна-Уитни, различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в R версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Результаты

В соответствии с результатами анализа значений UAS7 все дети с острой крапивницей были разделены на 3 группы: I группа — 36 детей с лёгким течением острой крапивницы (значение UAS7 от 7 до 15 баллов), II группа — 139 детей со среднетяжёлым течением острой крапивницы (значение UAS7 от 16 до 27 баллов), III группа — 61 ребенок с тяжёлым течением острой крапивницы (значение UAS7 от 28 до 42 баллов). Контрольную группу составили 30 мальчиков и девочек аналогичного возраста, I и II групп здоровья, без проявлений атопических заболеваний на момент обследования и в анамнезе.

Анализ клинико-anamнестических данных различных вариантов крапивницы у детей позволил выявить особенности течения острой крапивницы в детском возрасте. Так, мы установили, что наиболее часто острая крапивница развивалась у мальчиков младшего школьного возраста, за исключением тяжёлого течения острой крапивницы, где преобладали девочки более старшего школьного возраста (табл. 2).

Выявлено, что пищевая и лекарственная гиперчувствительность чаще регистрировалась при тяжёлом течении острой крапивницы, в то время как неустановленный причинный аллерген чаще отмечался при лёгком и среднетяжёлом течении острой крапивницы. Наследственный алергоанамнез в виде наличия атопических заболеваний у родителей и старших пробандов чаще был отягощён при тяжёлом течении острой крапивницы. Личный алергологический анамнез (наличие атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита ранее, до развития симптомов крапивницы) достоверно чаще был отягощён также у детей с тяжёлой острой крапивницей (табл. 3).

Общая симптоматика крапивницы в виде астеновегетативных (слабость, головокружение, цефалгии) и желудочно-кишечных (тошнота, рвота, диарея) симптомов чаще и достоверно фиксировалась при тяжёлом течении острой крапивницы. Согласно современным взглядам на проблему пищевой и лекарственной анафилаксии, можно предположить, что у части пациентов тяжёлая острая крапивница являлась составной частью анафилаксии различного происхождения [3]. Локализация

Таблица / Table 1

Индекс активности крапивницы в течение 7 дней
Urticaria activity index for 7 days

Балл Scores	Волдыри Wheals	Зуд Pruritus
0	Нет No	Нет No
1	Лёгкая (<20 волдырей/24 ч) Light (<20 wheals/24 h)	Лёгкая (присутствует, но не причиняет беспокойство) Light (present, but not disturbing)
2	Средняя (20 – 50 волдырей/24 ч.)/ Average (20 – 50 wheals /24 hours)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон) Average (disturbing, but does not affect daytime activity and sleep)
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч. или большие сливающиеся волдыри) Intense (>50 wheals /24 h or large merging wheals)	Интенсивная (тяжёлый зуд, достаточно беспокоящий и нару- шающий дневную активность и сон) Intense (severe itching, quite disturbing and disrupting daytime activity and sleep)

Таблица / Table 2

Возрастно-гендерная характеристика острой крапивницы у детей
Age and gender characteristics of acute urticaria in children

Показатель Indicator	Вариант острой крапивницы A variant of acute urticaria		
	Лёгкое течение Mild course	Среднетяжёлое течение Moderate current	Тяжёлое течение Severe course
Распространённость крапивницы у мальчиков The prevalence of urticaria in boys	61,1%*	51,1%*	42,6%
Распространённость крапивницы у девочек The prevalence of urticaria in girls	38,9%	48,9%	57,4%*
Средний возраст детей, среднее значение The average age of children, the average value	7,58±2,63 лет / years	8,35±2,38 лет / years	9,28±2,47 Лет / years

Примечание: * — $p < 0,05$.Note: * — $p < 0.05$.

Таблица / Table 3

Анамнестическая характеристика острой крапивницы у детей
Anamnestic characteristics of acute urticaria in children

Показатель Indicator	Вариант острой крапивницы A variant of acute urticaria		
	Лёгкое течение Mild course	Среднетяжёлое течение Moderate current	Тяжёлое течение Severe course
Распространённость пищевой гиперчувствительности Prevalence of food hypersensitivity	22,2%	18,7%	24,6%
Распространённость лекарственной гиперчувствительности Prevalence of drug hypersensitivity	22,2%	11,5%	24,6%
Распространённость крапивницы без установлен- ного аллергена The prevalence of urticaria without an established allergen	55,6%*	69,8%*	50,8%*
Распространённость отягощенной наследствен- ности по атопии Prevalence of burdened heredity by atopy	33,3%	41%	50,8%*
Распространённость отягощенного личного аллер- гологического анамнеза Prevalence of a burdened personal allergic history	38,9%	56,1%*	88,5%*

Примечание: * — $p < 0,05$.Note: * — $p < 0.05$.

Таблица / Table 4

Клиническая характеристика острой крапивницы у детей
Clinical characteristics of acute urticaria in children

Показатель <i>Indicator</i>	Вариант острой крапивницы <i>A variant of acute urticaria</i>		
	Лёгкое течение <i>Mild course</i>	Среднетяжёлое течение <i>Moderate current</i>	Тяжёлое течение <i>Severe course</i>
Наличие общей симптоматики, % <i>The presence of common symptoms, %</i>	25	38,1	52,5*
Локализация уртикариев на коже лица, туловища и конечностей, % <i>Localization of urticaria on the skin of the face, trunk and extremities, %</i>	30,6	43,2	67,2*
Размер уртикариев более 10 мм, % <i>The size of the urticaria is more than 10 mm, %</i>	55,6*	100*	100*
Развитие АНО, % <i>Development of angioedema, %</i>	16,7	41	50,8*

Примечание: * — $p < 0,05$.
 Note: * — $p < 0,05$.

Таблица / Table 5

Показатели гуморального звена врождённого иммунитета у детей с острой крапивницей
Indicators of the humoral link of innate immunity in children with acute urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Лёгкое течение <i>Mild course</i>	Среднетяжёлое течение <i>Moderate current</i>	Тяжёлое течение <i>Severe course</i>	Контроль <i>Control</i>
	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль] <i>Median [lower quartile; upper quartile]</i>			
Лактоферрин, нг/мл <i>Lactoferrin, ng/ml</i>	#1654 [911; 2436]	#1865 [1777; 2578]	***2274 [1777; 3686]	985 [750; 1084]
IFN γ , пг/мл <i>IFNγ, pg/ml</i>	#18,4 [14,0; 23,0]	#18,3 [11,0; 18,3]	#14,5 [14,0; 18,3]	5,8 [5,29; 7,5]
IL-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	#1,94 [1,85; 2,22]	#1,89 [1,50; 4,35]	#1,85 [1,50; 2,14]	5,30 [4,20; 11,3]
IL-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	#3,80 [2,13; 5,10]	#4,40 [2,02; 5,50]	***5,41 [5,01; 6,30] ***	4,98 [4,12; 5,35]
IL-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	#4,00 [3,85; 4,08]	**4,30 [3,92; 4,53]	***4,23 [3,92; 4,23]	2,71 [2,53; 2,94]
TGF- β 1, пг/мл <i>TGF-β1, pg/ml</i>	#2,85 [2,40; 3,15]	#2,73 [2,28; 4,52]	***5,85 [5,28; 6,47] ***	2,52 [2,19; 2,97]
VEGF-A, пг/мл <i>VEGF-A, pg/ml</i>	#27,0 [18,0; 37,7]	**127,0 [61,2; 171]	***269,0 [194,0; 352,0]	18,0 [14,0; 25,7]

Примечание: сравнения медиан в группах проводились с помощью теста Манна-Уитни, # — $p < 0,05$; сравнение между группами проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения осуществлялись с помощью метода Немени; * — $p < 0,05$ в группе сравнения Лёгкая ОК/Среднетяжёлая ОК, ** — $p < 0,05$ в группе сравнения Лёгкая ОК/Тяжёлая ОК, *** — $p < 0,05$ в группе сравнения Среднетяжёлая ОК/Тяжёлая ОК.

Note: median comparisons in the groups were carried out using the Mann-Whitney test, # — $p < 0,05$; comparison between the groups was carried out using the Kraskal-Wallis test, pairwise a posteriori comparisons were carried out using the Nemeni method; * — $p < 0,05$ in the comparison group mild AU / moderate AU, ** — $p < 0,05$ in the comparison group the mild AU / severe AU, *** — $p < 0,05$ in the comparison group moderate AU / severe AU.

уртикариев на большей части кожи (лицо + туловище + конечности) отмечалась у большинства детей с тяжёлой острой крапивницей. Уртикарии больших размеров (более 10 мм) с тенденцией к слиянию фиксировались у всех пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой острой крапивницей. Ангионевротический отек чаще развивался у детей с тяжелой острой крапивницей (табл. 4).

Далее в ходе исследования был проведён сравнительный анализ показателей функционирования гуморального звена врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы (табл. 5). В литературных источниках в полной мере описаны свойства сывороточного лактоферрина как одного из белков семейства трансферринов, принимающего участие в транспорте и метаболизме железа, являющегося одним из ведущих антимикробных пептидов [4]. Литературных данных об участии лактоферрина в патогенезе крапивницы у детей мы не обнаружили. Результаты нашего исследования зафиксировали повышение уровня лактоферрина у детей при всех вариантах течения острой крапивницы с максимально выраженным эффектом при тяжёлом течении воспалительного процесса. Поэтому уровень лактоферрина можно предложить как простой и доступный маркер и предиктор тяжести течения острой крапивницы в детском возрасте.

Результаты проведённого исследования цитокинового спектра регистрируют гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей независимо от тяжести её течения. Гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей возможно объяснить его функциями по обеспечению переключения иммунного ответа на Th1. При этом уровень гиперпродукции IFN γ не зависит от степени тяжести острой крапивницы, и даже наоборот, при тяжёлом течении приобретает тенденцию к снижению (табл. 5). Выявленное в формате исследования снижение уровня IL-4 в сыворотке крови детей при всех вариантах острой крапивницы свидетельствует об истощении или подавлении процесса синтеза данного цитокина. При этом степень снижения уровня IL-4 практически не зависит от тяжести острой крапивницы у детей (табл. 5). Важно отметить, что уровень провоспалительного цитокина IL-6 превышает показатели контрольной группы лишь при тяжёлом течении острой крапивницы. В то же время уровень IL-17 повышен у детей с различными вариантами тяжести острой крапивницы, что может свидетельствовать об активации Th17 варианта иммунного ответа. При этом уровень концентрации IL-17 оказался достоверно более высоким при средней и тяжёлой степенях острой крапивницы в детском возрасте при сравнении с лёгким течением заболевания (табл. 5). В проведённом исследовании уровень TGF- β оказался повышенным при лёгком, среднетяжёлом и в ещё большей степени — при тяжёлом течении острой крапивницы, что объясняется его способностью к подавлению синтеза провоспалительных цитокинов. Возможное ослабление действия TGF- β 1 может привести к развитию генерализованной воспалительной реакции, то есть TGF- β при крапивнице у детей является элементом обратной регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции. Результаты

исследования уровня VEGF-A у детей с острой крапивницей выявили постепенное увеличение содержания этого ростового фактора эндотелия сосудов соответственно с увеличением клинической тяжести заболевания и наиболее значимой гиперпродукцией при тяжёлом течении острой крапивницы (табл. 5). Данный результат свидетельствует об активации продукции медиаторов, способствующих процессу вазодилатации [5].

Обсуждение

Анализ результатов проведённого исследования показал, что индекс активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) эффективно функционирует в педиатрической практике, хорошо зарекомендовал себя как простой и удобный способ градации пациентов детского возраста с острой крапивницей на группы по тяжести заболевания.

Детей с системными проявлениями тяжёлой острой крапивницы со стороны нервной и пищеварительной систем, на наш взгляд, следует курировать как потенциальных пациентов с пищевой и лекарственной анафилаксией, что потребует проведения молекулярной аллергодиагностики ImmunoCAP для выявления причинно-значимого аллергена и перекрёстных видов аллергии, а также раннего введения эпинефрина с целью превентивной терапии анафилактического шока.

При оценке параметров врождённого иммунитета у детей с острой крапивницей выявлена активация гуморального звена иммунного ответа. При этом уровни лактоферрина, IL-6, IL-17, TGF- β 1, VEGF-A можно предложить, как критерии/предикторы тяжёлого течения острой крапивницы, IL-6, IL-17 — как мишени для таргетной антицитокиновой терапии уже имеющимися биологическими молекулами (тоцилизумаб, секукинумаб), а также как цель для новых синтезируемых генно-инженерных препаратов.

Заключение

1. Индекс активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) — эффективный инструмент градации детей с острой крапивницей на группы по тяжести заболевания.
2. Тяжёлая острая крапивница с системными проявлениями может рассматриваться как проявление пищевой и/или лекарственной анафилаксии, требует проведения молекулярной аллергодиагностики, а также раннего назначения эпинефрина для предотвращения развития анафилактического шока.
3. Выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании врождённого отдела иммунного ответа, активации цитокинового каскада воспаления у детей с острой крапивницей, что приводит к запуску регуляторных механизмов воспалительного процесса. При этом в детском возрасте отмечается чёткая зависимость степени тяжести острой крапивницы от выраженности дисбаланса иммунного ответа.
4. Знание иммунологических механизмов позволит уже в ближайшем будущем активно использовать таргетную терапию для купирования тяжелых проявлений острой крапивницы у детей на ранних стадиях заболевания и профилактики хронизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB Jr. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(4):adv00433. <https://doi.org/10.2340/00015555-3796>
2. Nawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2018;73(1):251-255. <https://doi.org/10.1111/all.13271>.
3. Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2020;(1):26-43. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Food anaphylaxis in children. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2020;(1):26-43. (In Russ.)
4. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., Бойко В.И., Козак Д.М., Бендюг В.А. Биохимические и иммунологические маркеры в диагностике патологических состояний. Фундаментальные исследования. 2013;(9-3):327-329. Boyko O.V., Akhmineeva A.H., Gudinskaya N.I., Boiko V.I., Kozak D.M., Bendyug V.A. Biochemical and immunological markers in the diagnosis of pathological conditions. *Fundamental Research.* 2013;(9-3):327-329. (In Russ.)
5. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(4):158-63. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доцент, заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, steve30@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия,

Аверкина Лидия Александровна, ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Вклад авторов

Мальцев С.В. — сбор данных для анализа, написание текста статьи;

Сизякина Л.П. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Лебеденко А.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных;

Аверкина Л.А. — сбор данных для анализа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Stanislav V. Maltsev, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, steve30@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of clinical immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Lidiya A. Averkina, assistant of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Authors' contribution

Maltsev S.V. — collecting data for analysis, writing the text of the article;

Sizyakina L.P. — verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript;

Lebedenko A.A. — concept and design development, data analysis and interpretation;

Averkina L.A. — data collection for analysis.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 02.08.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 02.10.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 07.11.2023

УДК 616-018.1-095:578.245-078

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175>

Эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями

И.В. Нестерова¹, Е.О. Халтурина²¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгения Олеговна Халтурина, jane_k@inbox.ru

Аннотация. Цель: в рамках проспективного когортного исследования оценить клинико-иммунологическую эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на выявленные патологические иммунофенотипы и ассоциированные с ними клинические проявления у иммунокомпрометированных пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ). **Материалы и методы:** обследованы 335 пациентов, страдающих микст-АХА-ГВИ. В комплекс исследования были включены методы детекции герпесвирусов (серодиагностика, ПЦР-РВ), иммунологические методы (исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови методом проточной цитометрии), определение спонтанной и индуцированной продукции ИФНа и ИФН γ , уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО α и ИФНа и ИФН γ , Ig A, M, G) методом иммуноферментными исследованиями (ИФА). Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики, все пациенты дали информированное согласие. **Результаты:** Созданы интегральные формулы нарушений в системе противовирусной иммунной защиты, позволившие выделить 3 патологических иммунофенотипа (ПИФ), а именно ПИФ1 (НГ \downarrow +индуц.ИФНа/ИФН γ \downarrow +ЦТЛ \downarrow +ЕКК \downarrow +IgM \uparrow +гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow +ИЛ-6 \uparrow +ФНО α \uparrow)), ПИФ2 (НГ \downarrow +индуц. ИФНа/ИФН γ \downarrow +ЕКК \downarrow +IgG \downarrow +гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow +ИЛ-6 \uparrow +ФНО α \uparrow)) и ПИФ3 (НГ \downarrow +индуц. ИФНа/ИФН γ \downarrow +гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow +ИЛ-6 \uparrow +ФНО α \uparrow)). С учётом выявленных нарушений для каждого ПИФ разработана программа таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии: для ПИФ1 — локальная и системная ИФН-терапия+гексапептид, для ПИФ2 — локальная и системная ИФН-терапия+глюкозаминилмурамилдипептид, для ПИФ3 — локальная и системная ИФН- терапия. **Выводы:** продемонстрирована высокая клиническая эффективность терапии у 100% пациентов с АХА-ГВИ трёх групп. Иммунологическая эффективность программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии составила для ПИФ1 — 89,5%, для ПИФ2 — 2-57,6% и для ПИФ3 — 37,5% случаев.

Ключевые слова: герпесвирусы, интерферон, иммуностимуляторы, иммунотерапия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(1):165-175. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175.

Efficacy of differentiated targeted interferon and immunomodulatory therapy focused on pathological immunophenotypes in patients with atypical chronic active herpesvirus infections

I.V. Nesterova¹, E.O. Khalturina²¹The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Evgeniya O. Khalturina, jane_k@inbox.ru

Abstract. Objective: In a prospective cohort study to evaluate the clinical and immunological efficacy of differentiated targeted interferon and immunomodulatory therapies focused on identified pathological immunophenotypes and associated clinical

manifestations in immunocompromised patients suffering from atypical chronic active herpes viral infections (ACA-HVI). **Materials and methods:** 335 patients suffering from mixed-АХА-НVI were examined. The study complex included: methods for detecting herpesviruses: serodiagnosis, PCR-RV; immunological methods: a research of subpopulation of blood lymphocytes (method of a flow cytometry), determination of the spontaneous and induced products of IFN α and IFN γ , levels of serum cytokines and immunoglobulins (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF α and IFN α and IFN γ , Ig A, M, G) by ELISA. The study was approved by the ethics board and informed consent was obtained from all patients. **Results:** Integral formulas of disorders in the antiviral immune defense system were created, which made it possible to isolate 3 pathological immunophenotypes (PIF): PIF1: NG \downarrow +ind.IFN α /IFN γ \downarrow +CTL \downarrow +EKK \downarrow +IgM \uparrow +hypercytokinemiya (IL-1 β \uparrow +IL-6 \uparrow +TNF α \uparrow); PIF2: NG \downarrow + ind. IFN α /IFN γ \downarrow + EKK \downarrow + IgG \downarrow +hypercytokinemiya (IL-1 β \uparrow +IL-6 \uparrow +TNF α \uparrow) and PIF3: NG \downarrow +ind.IFN α /IFN γ \downarrow +hypercytokinemiya (IL-1 β \uparrow +IL-6 \uparrow +TNF α \uparrow). Taking into account the identified disorders, a program of targeted interferon and immunomodulatory therapy was developed for each PIF: local and systemic IFN therapy + hexapeptide was developed for PIF1; for PIF2- local and systemic IFN therapy + glucosaminimuramyl dipeptide; for PIF3-local and systemic IFN therapy. **Conclusions:** High clinical efficacy was demonstrated in 100% of patients with three groups of ACA-HVI. Immunological effectiveness of targeted interferon and immunomodulatory therapy programs: 89.5% for PIF1; for PIF2-57.6% and for PIF3- 37.5% of cases.

Keywords: herpesviruses, interferon, immunotropic preparations, immunotherapy.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Nesterova I.V., Khalturina E.O. Efficacy of differentiated targeted interferon and immunomodulatory therapy focused on pathological immunophenotypes in patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):165-175. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175.

Введение

Актуальной проблемой сегодняшних дней является рост инфекционных заболеваний с атипичным течением [1–3]. По данным ВОЗ, наблюдается ежегодный неуклонный рост числа герпесвирусных инфекций, которые принимают характер пандемии и относятся к неконтролируемым инфекциям [3–7]. Кроме того, появляются новые, мало изученные атипичные клинические формы этих инфекций: атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции (АХА-ГВИ) [8]. Они представляют большие сложности с диагностической точки зрения, а существующие методы терапии мало эффективны. [8, 9, 11]. Поскольку трансляционная иммунология — это процесс использования иммунологических открытий для разработки практических решений человеческих проблем и в результате для обеспечения высокой эффективности оказания медицинской помощи, то значимость исследований, проводимых в рамках трансляционной иммунологии, заключается в получении новых данных об иммунопатогенезе АХА-ГВИ, что может послужить основой для разработки новых диагностических подходов и создания дифференцированных методов коррекции нарушений противовирусной иммунной защиты [10]. Таким образом, на базе получения новых научных данных об иммунопатогенезе АХА-ГВИ возможно получить практическое решение актуальной проблемы повышения эффективности лечения пациентов с АХА-ГВИ.

Цель исследования — в рамках проспективного когортного исследования оценить клинико-иммунологическую эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на выявленные патологические иммунофенотипы и ассоциированные с ними клинические проявления, у иммунокомпрометированных пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ).

Материалы и методы

В исследуемую когорту вошли 335 пациентов, страдающих микст-АХА-ГВИ, с давностью анамнеза заболевания

от 3 лет до 12 лет (группа исследования — ГИ). Диагноз АХА-ГВИ устанавливался на основании наличия лабораторных критериев и клинических признаков иммунокомпрометированности, оцениваемых при помощи разработанных нами ранее клинических критериев I и II порядка [11].

Комплексное обследование включало традиционные методы (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, общеклинические лабораторные исследования и пр). Методы серологической диагностики ГВИ включали определение антител IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ (VCA, EBNA, NA), ЦМВ, ВПГ-1/2 типа, ВЧГ 6 типа методом ИФА с использованием тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия), молекулярно-генетический метод исследования с применением ПЦР-РВ (тест-система «АмплиСенс» (Россия) для детекции генома герпес-вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Объём иммунологического исследования включал определение спонтанной и индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ , уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-17A, ФНО α и ИФН α и ИФН γ , Ig A, M, G) методом ИФА (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск; ООО «Цитокин» Санкт-Петербург), определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови (метод проточной цитометрии (Beckman Coulter International, США).

Группу сравнения (ГС) составили 30 условно здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 2013).

Для статистической обработки полученных данных использована компьютерная программа Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) Me [Q1;Q3], определялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия полагали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении особенностей клинического течения герпесвирусных инфекций у пациентов ГИ нами были использованы разработанные ранее клинические критериальные признаки иммунокомпрометированности I и II порядка [11]. В соответствии с клиническими критериями I порядка все пациенты ГИ имели высокую частоту рецидивов ГВИ (более 6 эпизодов в год) и высокую частоту рекуррентных ОРВИ (более 7 эпизодов в год — от 10 до 20 эпизодов в год или 1–2 эпизода в месяц). Клинически у этих пациентов рецидивы ГВИ носили преимущественно неосложненный характер, но имели длительное течение, трудно поддающееся стандартной терапии. Продолжительность периода возникающих в течение года клинических проявлений ОРВИ составляла от 5 до 10 дней — 7,5 (7,0; 8,0) дней, — а длительность клинически благополучного периода не превышала 6,3 месяца в год. Кроме того, рекуррентные ОРВИ зачастую осложнялись присоединением бактериальной инфекции, такой как острые заболевания верхних и нижних дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония и пр.) и ЛОР-органов (острый синусит, острый гнойный аденоидит и пр.).

Необходимо отметить, что патогномичными клиническими проявлениями, наиболее характерными для пациентов с АХА-ГВИ, являлись длительное ощущение выраженной слабости, хронической усталости (синдром хронической усталости — СХУ), пациентов беспокоила потливость, непостоянные боли в горле, мигрирующие боли и дискомфорт в мышцах и суставах (фибромиалгии и артралгии), цефалгии, длительительный субфебрилитет, регионарная лимфоаденопатия, нарушение структуры сна и процесса засыпания, снижение памяти, внимания, интеллекта, реже — психогенная депрессия. У части пациентов, страдающих АХА-ГВИ, наблюдались клинические проявления периферических нейро- и сенсопатий, миалгии и артралгии (по типу фибромиалгий), выраженные и прогрессирующие когнитивные и мнестические расстройства, что косвенным образом свидетельствует о развитии нейроиммуновоспаления с локализацией процесса как в периферических, так и центральных отделах нервной системы. Эти симптомы, относящиеся к критериальным клиническим признакам иммунокомпрометированности II порядка, были оценены по разработанной нами 5-бальной шкале оценки выраженности критериальных признаков/симптомов СХУ и когнитивных расстройств [11]. Выраженность симптомов по этой шкале при микст — АХА-ГВИ составила 54,5 [46,75; 62,25] баллов.

При изучении показателей, характеризующих состояние иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, выявлены различные дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты, которые позволили уточнить особенности иммунопатогенеза этой инфекции, а именно: дефицит ИФНа, ИФН γ с нарушением их индуцированной продукции и снижением концентрации в сыворотке крови, дефицит ЕКК, ЦТЛ, дисиммуноглобулинемия, гиперцитокинемия провоспалительных цитокинов. Детальное изучение и уточнение вариативности различных комбинаций этих нарушений позволило выделить три основных патологических иммунофенотипа.

Для первого иммунофенотипа характерны дефекты в иммунной системе, где наряду с нарушением

индуцированной продукции ИФНа и ИФН γ имелся дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в 76,4%, дефицит ЕКК — в 36,6%, нейтропения — у 83,7% пациентов, гиперпродукция всех изучаемых провоспалительных цитокинов, повышение уровня антител класса IgM у 84,2%. Значительные дефекты в системе интерферонов проявлялись нарушением индуцированной продукции ИФНа в 100% случаев и ИФН γ у 48% пациентов наряду со снижением уровня спонтанной продукции ИФНа в 1,7 раз и ИФН γ в 1,6 раз по отношению к группе условно здоровых лиц. Таким образом, интегральная формула нарушений в системе противовирусной иммунной защиты для этого иммунофенотипа выглядит следующим образом: ИГ↓ + индуц. ИФНа/ИФН γ ↓ + ЦТЛ↓ + ЕКК↓ + IgM↑ + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β ↑ + ИЛ-6↑ + ФНО α ↑). Клиническими особенностями пациентов, оцениваемых с помощью критериев иммунокомпрометированности I и II порядка, являлись следующие установленные особенности: частота рецидивов ГВИ 10,0 (9,5;12,5) случаев в год, продолжительность рецидивов ГВИ 8,0 (6,5;10,5) дней, длительность периода клинического благополучия (межрецидивный период) 6,5 (4,5;8,5), частота ОРВИ 11, 0 (8,5; 13,5) случаев в год, длительность ОРВИ 7,5 (6,5; 19,5) дней. При оценке клинических критериальных признаков иммунокомпрометированности II порядка по «Шкале оценки клинических критериев/признаков синдрома хронической усталости/миалгического энцефаломиелимита (СХУ/МЭ) и когнитивных расстройств» количество набранных баллов соответствовало 54,5 [46,75; 62,25], при максимальной оценке 65,0 баллов.

Для второго иммунофенотипа были характерны вторичные интерферопатии: дефицит индуцированной продукции ИФН альфа и ИФН гамма, дефицит количества нейтрофильных гранулоцитов (вторичная нейтропения), дефицит ЕКК. При изучении особенностей функционирования системы интерферонов у этих пациентов были выявлены значительные дефекты, проявляющиеся нарушением индуцированной продукции ИФНа в 100% случаев и ИФН γ — у 38% пациентов наряду со снижением уровня спонтанной продукции ИФНа у 21,4% и ИФН γ — у 8,4% ИФН γ пациентов этой группы. Показано достоверное снижение абсолютного содержания CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов в 76,6% случаев, а субпопуляций CD3+CD8+ — в 41,1%, что свидетельствует о несостоятельности противовирусной иммунной защиты от патогенов с клиническими проявлениями в виде частых рецидивов ГВИ и заболеваемости рекуррентными ОРВИ. На фоне отсутствия изменений абсолютных значений CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов установлены нормальные уровни IgA и IgM ($p < 0,05$) в крови и уменьшение концентрации IgG в 1,2 раза ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о недостаточности антительного иммунного ответа на патогены. Для этой группы пациентов была также характерна гиперпродукция всех изучаемых провоспалительных цитокинов. Интегральная формула нарушений в системе противовирусной иммунной защиты второго иммунофенотипа — ИГ↓ + индуц.ИФНа/ИФН γ ↓ + ЕКК↓ + IgG↓ + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β ↑ + ИЛ-6↑ + ФНО α ↑). Клиническими особенностями пациентов, оцениваемых с помощью критериев иммунокомпрометированности I и II порядка, являлись частота рецидивов ГВИ 10,0 (8,0;14,5)

случаев в год, продолжительность рецидивов ГВИ 8,0 (6,5;10,5) дней, длительность периода клинического благополучия (межрецидивный период) 6,5 (4,5;8,5), частота ОРВИ — 11, 5 (10,5; 14,5) случаев в год, длительность ОРВИ — 7,5 (6,5; 10,5) дней. При оценке клинических критериев признаков иммунокомпрометированности II порядка по «Шкале оценки клинических критериев/признаков СХУ/МЭ и когнитивных расстройств» количество

баллов соответствовало 46,0 [33,0;55,5] при максимальной оценке 65,0 баллов.

Для пациентов с третьим иммунофенотипом характерны изолированные нарушения в системе интерферонов, проявляющиеся снижением концентрации сывороточного интерферона обоих типов и индуцированной продукции преимущественно ИФНа. Выявленные нарушения в системе интерферонов имели характер значительных

Таблица / Table 1

Программы дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии
Targeted interferon and immunomodulatory therapy programs

Молекулярные и клеточные механизмы терапии <i>Molecular and cellular mechanisms of therapy</i>	Про- грамма 1 <i>Program 1</i>	Про- грамма 2 <i>Program 2</i>	Про- грамма 3 <i>Program 3</i>
Системная интерферонотерапия Для восстановления уровня индуцированной продукции ИФН альфа и ИФН гамма, количества ЕКК рекИФН α 2b — в комбинации с антиоксидантами препарат «Виферон®» в форме суппозиторий по схеме: 3 млн МЕ в день в течение 1 месяца, далее 2 млн МЕ в день (1 мес.), далее 1 млн МЕ (1мес.), далее 1 млн МЕ в режиме 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее в дозе 1 млн МЕ дважды в неделю в течение 2 недель. Общий курс — 4 месяца. Systemic interferon therapy: to restore the level of induced production of IFN alpha and IFN gamma, the amount of EKK: recIFN α 2b in combination with antioxidants — the preparation "Viferon" in the form of suppositories according to the scheme: 3 million IU per day for — 1 month, then 2 million IU per day — 1 month, then 1 million ME — 1 month, then 1 million IU in the mode 3 times a week for 2 weeks; then at a dose of 1 million IU twice a week for 2 weeks. The total course was 4 months.	+	+	+
Локальная интерферонотерапия «Виферон®»-гель в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин. Local interferon therapy "Viferon" gel in the form of applications on the mucous membrane of the nasal passages, the back wall of the pharynx and the arms of the tonsils.	+	+	+
Иммуномодулирующая терапия Для восстановления ЦТЛ и ЕКТ — препарат «Имунофан®» 45 мкг/мл 1 раз в день, в/м. Три десятидневных курса с перерывом в 20 дней в течении 3 месяцев. Курсы препаратов Имунофан и Изопринозин чередовали с перерывом 5 дней между курсами. Immunomodulatory therapy For the recovery of CTL and EKT — Immunofan® 45 µg/mL 1 once a day, IM. Three ten-day courses with a break of 20 days for 3 months. The courses of Immunofan and Isoprinosine were alternated with a break of 5 days between courses.	+	—	—
Для восстановления ИГ и ЕКК — глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) «Ликопид» 3мг/сут. 3 10-дневных курса ежемесячно в течении 3 месяцев в перерывом в 20 дней. Курсы препаратов Ликопид® и Изопринозин чередовали с перерывом 5 дней между курсами. For the recovery of NG and EKK — glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) "Lycopide" 3 mg/day three 10-day courses monthly for 3 months at a break of 20 days. Courses of Lycopid® and Isopinosine were alternated with a break of 5 days between courses.	—	+	—
Противовирусная терапия Фамцикловир (препарат Фамвир®) 1500 мг/сут., длительность приёма 10 дней 1 раз в месяц или Ацикловир/Валцикловир в дозе 1500 мг в день в течение 10 дней при инфекции, вызванной ВПГ 1и 2 типов. А также Инозин пранобекс («Изопринозин») 1500 мг/сут., ежедневно в течение 10–14 дней с повторением 2–3 курсов с интервалом в 20 дней. Общая длительность терапии — 3 мес. Antiviral therapy Famciclovir (Famvir®) 1500 mg/day is the duration of administration of 10 days 1 times a month or Aciclovir/Valciclovir at a dose of 1500 mg per day, for 10 days in case of infection caused by HSV of types 1 and 2. As well as Inosine pranobex ("Isoprinosine") 1500 mg/day, daily for 10-14 days with a repetition of 2–3 courses with an interval of 20 days. The total duration of therapy is 3 months.	+	+	+

дефектов, проявляющихся нарушением индуцированной продукции ИФНа в 100,0% случаев и ИФН γ — у 85,7% пациентов наряду со снижением уровня спонтанной продукции ИФНа у 100,0% и ИФН γ — у 79,5% пациентов этой группы. Необходимо подчеркнуть, что при исследовании количественных характеристик нейтрофильных гранулоцитов у пациентов этой группы исследования частота встречаемости нейтропений составляла порядка 18% и была значительно ниже по сравнению с выше описанными иммунофенотипами. Достоверных различий по показателям клеточного и гуморального иммунитета по отношению к группе сравнения не выявлено. В отношении провоспалительных цитокинов также была характерна гиперпродукция всех изучаемых показателей. Интегральная формула нарушений в системе противовирусной иммунной защиты третьего иммунофенотипа — ИГ \downarrow + индуц. ИФНа/ИФН γ \downarrow + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow + ИЛ-6 \uparrow + ФНО α \uparrow). При оценке клинических особенностей пациентов с этим иммунофенотипом в соответствии с клиническими критериями иммунокомпromетированности I и II порядка были установлены следующие особенности: частота рецидивов ГВИ — 12,0 (10,5;14,5) случаев в год, продолжительность рецидивов ГВИ — 9,5 (7,5;12,5) дней, длительность периода клинического благополучия (межрецидивный период) — 3,0 (2,5;5,5), частота ОРВИ — 12, 5 (10,5; 14,5) случаев в год, длительность ОРВИ — 8,5 (5,5; 10,5) дней. При оценке клинических критериальных признаков иммунокомпromетированности II порядка по «Шкале оценки клинических критериев/признаков СХУ/МЭ и когнитивных расстройств» количество баллов соответствовало 52,5 [45,0;50,5] при максимальной оценке 65,0 баллов.

С учётом изученных и описанных клинические особенности пациентов с АХА-ГВИ, а также выявленного в ходе клинко-иммунологического обследования одного из трёх доминирующих патологических иммунофенотипов, определяющихся характером и степенью выраженности нарушений в иммунной системе и в системе интерферонов, нами были разработаны три программы

дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии (табл. 1).

Эффективность каждой разработанной программы оценивалась с помощью предложенных нами ранее диагностически значимых иммунологических критериев — определение в сыворотке крови уровней ИЛ-1 β , ИЛ-17А, ФНО α , сывороточных ИФНа, ИФН γ , процентного содержания естественных киллерных клеток (CD16 $^+$ CD56 $^+$) среди лимфоцитов периферической крови пациентов с АХА-ГВИ.

Для сравнительной оценки иммунологической эффективности программ дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии нами была применена методика оценки тенденции изменения показателя на основе сравнения его значения с исходным значением до терапии. Позитивная тенденция в изменении каждого из изучаемых показателей крови пациента с АХА-ГВИ в процессе лечения оценивалась в 1 балл. За положительную тенденцию нами принималось следующее:

- для провоспалительных цитокинов — снижение их концентрации в сыворотке периферической крови не менее, чем в 1,5 раза;
- для интерферонов α и γ — увеличение их концентрации в сыворотке периферической крови не менее, чем в 1,5 раза;
- для процентного содержания ЕКК — увеличение количества ЕКК в периферической крови не менее, чем в 1,5 раза.

Исходя из этих предпосылок, анализу были подвергнуты следующие величины:

- значения каждого показателя до и после лечения в абсолютных величинах и статистическая оценка этих сдвигов по критерию Манна-Уитни (табл. 2);
- процент позитивных сдвигов (% эффективности) каждого показателя в процессе лечения и статистическое сравнение результатов лечения при использовании разных программ по критерию χ^2 (табл. 2);
- проценты отклонения от контроля величины сдвига каждого показателя до и после лечения (рис. 1 и 2), при

Таблица / Table 2

Сравнительная иммунологическая эффективность программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии
Comparative immunological efficacy of targeted interferon and immunomodulatory therapy programs

Критериальный показатель <i>Criteria indicator</i>		Медиана [минимум; максимум] <i>Median [minimum; maximum]</i>			P ₁ P ₂ P ₃
		Программа 1 <i>Program 1</i> (n = 156)	Программа 2 <i>Program 2</i> (n = 100)	Программа 3 <i>Program 3</i> (n = 79)	
ИЛ-1 β , пг/мл <i>IL-1β, pg/mL</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	69,0 [34,2; 100,8]	86,9 [68,3; 127,3]	96,2 [65,2; 165,8]	- - -
	После лечения <i>after therapy</i>	39,5 [21,7; 73,3]	59,7 [34,7; 87,4]	58,6 [14,7; 87,4]	<0,001* <0,001* <0,001*
	% эффективности <i>% efficiency</i>	79,2%	25%	87,5%	<0,001* 0,009* 0,226

Таблица / Table 2 (окончание)

Критериальный показатель <i>Criteria indicator</i>		Медиана [минимум; максимум] <i>Median [minimum; maximum]</i>			P ₁ P ₂ P ₃
		Программа 1 <i>Program 1</i> (n = 156)	Программа 2 <i>Program 2</i> (n = 100)	Программа 3 <i>Program 3</i> (n = 79)	
ИЛ-17А, пг/мл <i>IL-17A,</i> <i>pg/mL</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	0,60 [0,44; 0,69]	0,58 [0,45; 0,69]	0,64 [0,20; 0,91]	- - -
	После лечения <i>After therapy</i>	0,56 [0,39; 0,71]	0,63 [0,40; 0,71]	0,61 [0,21; 0,75]	0,204 0,052 0,223
	% эффективности <i>% efficiency</i>	100%	100%	100%	1,000 1,000 1,000
ФНОα, пг/мл <i>TNFα,</i> <i>pg/mL</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	29,3 [16,1; 48,7]	27,6 [16,1; 48,7]	28,1 [13,3; 48,7]	- - -
	После лечения <i>After therapy</i>	29,9 [13,9; 39,5]	34,0 [19,5; 48,7]	34,0 [20,3; 48,7]	0,726 0,065 0,149
	% эффективности <i>% efficiency</i>	41,7%	20,8%	25%	0,123 0,226 0,734
ИФНα, пг/мл <i>IFNα,</i> <i>pg/mL</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	17,8 [10,2; 26,7]	20,2 [14,1; 25,4]	13,4 [2,1; 48,6]	- - -
	После лечения <i>After therapy</i>	34,1 [23,9; 56,2]	26,8 [12,5; 45,4]	18,6 [7,1; 45,2]	<0,001* 0,004* 0,190
	% эффективности <i>% efficiency</i>	100%	54,2%	37,5%	<0,001* <0,001* 0,252
ИФНγ, пг/мл <i>IFNγ,</i> <i>pg/mL</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	29,8 [15,8; 46,1]	25,0 [18,4; 32,4]	36,6 [10,8; 45,9]	- - -
	После лечения <i>After therapy</i>	62,5 [33,2; 101,2]	43,2 [39,4; 49,7]	43,3 [23,5; 49,7]	<0,001* <0,001* <0,001*
	% эффективности <i>% efficiency</i>	87,5%	100%	91,7%	0,077 0,640 0,153
Естественные киллеры, % <i>EKC %</i>	До лечения <i>Before therapy</i>	8,0 [5,2; 21,2]	5,1 [2,0; 11,0]	12,2 [9,2; 20,0]	- - -
	После лечения <i>After therapy</i>	10,2 [4,8; 16,5]	6,8 [3,1; 12,6]	13,0 [9,3; 20,0]	0,224 <0,001* 0,687
	Баллы эффективности <i>Efficiency</i>	54,2%	33,3%	83,3%	0,150 0,031* 0,001*

Примечание: n — число обследованных лиц в каждой группе; p₁ — вероятность различий в группах с программами лечения 1 и 2; p₂ — вероятность различий в группах с программами лечения 1 и 3; p₃ — вероятность различий в группах с программами лечения 2 и 3; * — достоверность различий по критерию Манна-Уитни для абсолютных величин и по критерию χ² для относительных величин при p<0,05.

Note: n is the number of examined persons in each group; p₁ — probability of differences in groups with treatment programs 1 and 2, p₂ — probability of differences in groups with treatment programs 1 and 3; p₃ — probability of differences in groups with treatment programs 2 and 3; * — reliability of differences by Mann-Whitney criterion for absolute values and by χ₂ criterion for relative values at p<0.05.

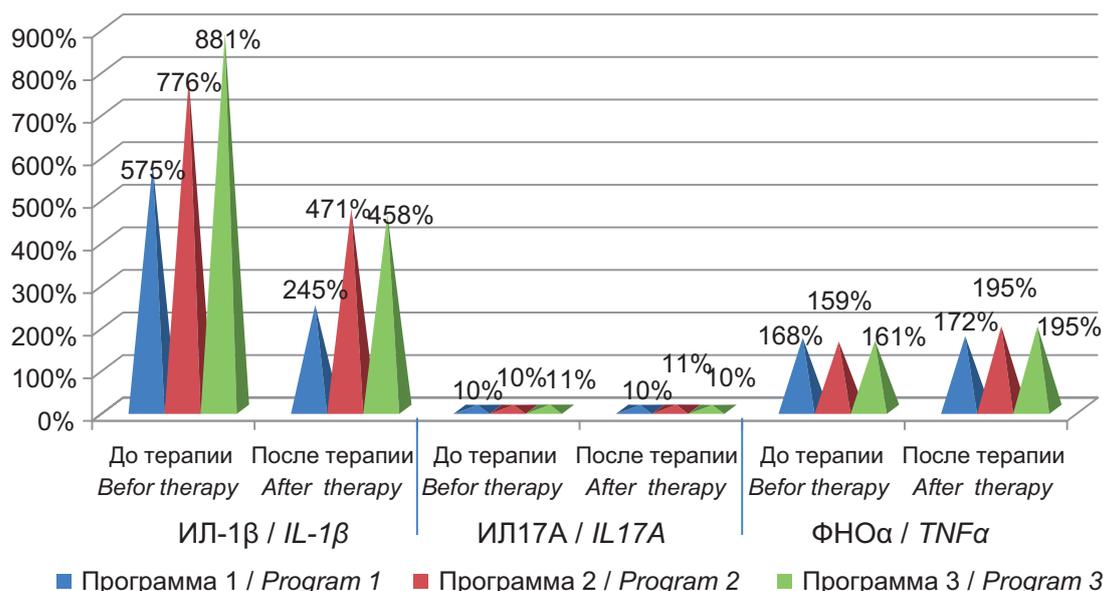


Рисунок 1. Проценты отклонения от контроля уровней провоспалительных цитокинов в крови пациентов с АХА-ГВИ до и после терапии
Figure 1. Percentage deviation from control of proinflammatory cytokine levels in the blood of patients with ACA-HVI before and after therapy

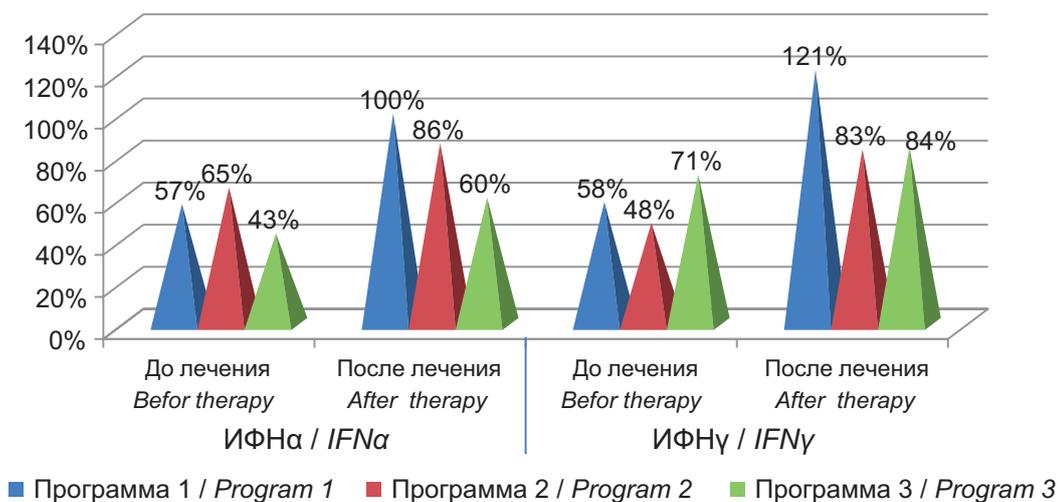


Рисунок 2. Проценты отклонения от контроля уровней интерферонов в крови пациентов с АХА-ГВИ до и после проведения терапии
Figure 2. Percentage deviation from the control of interferon levels in the blood of patients with ACA-HVI before and after therapy

этом контрольные значения для каждого показателя и представлены в таблице 3;

- суммарная оценка в баллах сдвигов всех 6 показателей для каждой программы лечения и сопоставление 95% доверительных интервалов этой суммарной оценки по каждой программе с построением ROC-кривых их диагностической значимости (рис. 3).

При изучении уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα) периферической крови пациентов

с АХА-ГВИ было установлено достоверное их повышение во всех группах пациентов- гиперцитокинемия. Показано, что проведение трёх дифференцированных программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии имело неоднозначное влияние на концентрации исследуемых цитокинов. Так, концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1β, участие которого в иммунопатогенезе герпесвирусной инфекции, в том числе в развитии нейроиммуновоспаления, является наиболее выраженным,

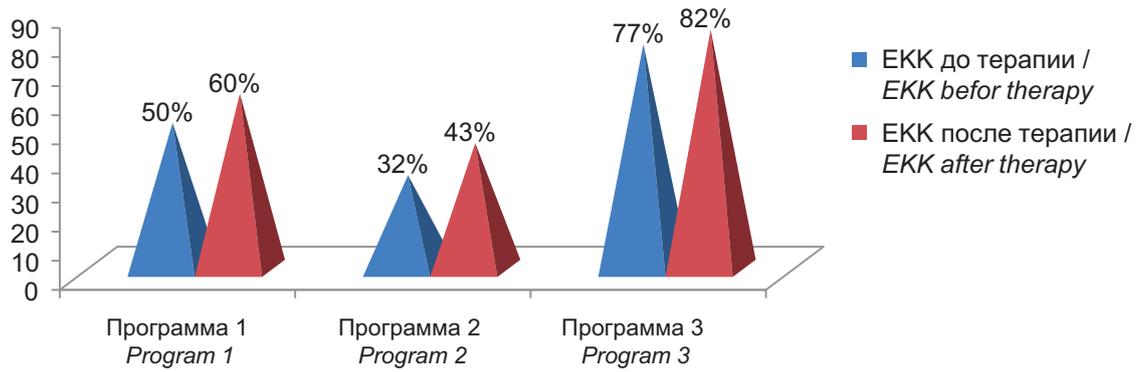


Рисунок 3. Проценты отклонения от контроля содержания естественных киллерных клеток в крови пациентов с АХА-ГВИ до и после проведения терапии

Figure 3. Percentage deviation from control of natural killer cells in the blood of patients with ACA-HVI before and after therapy

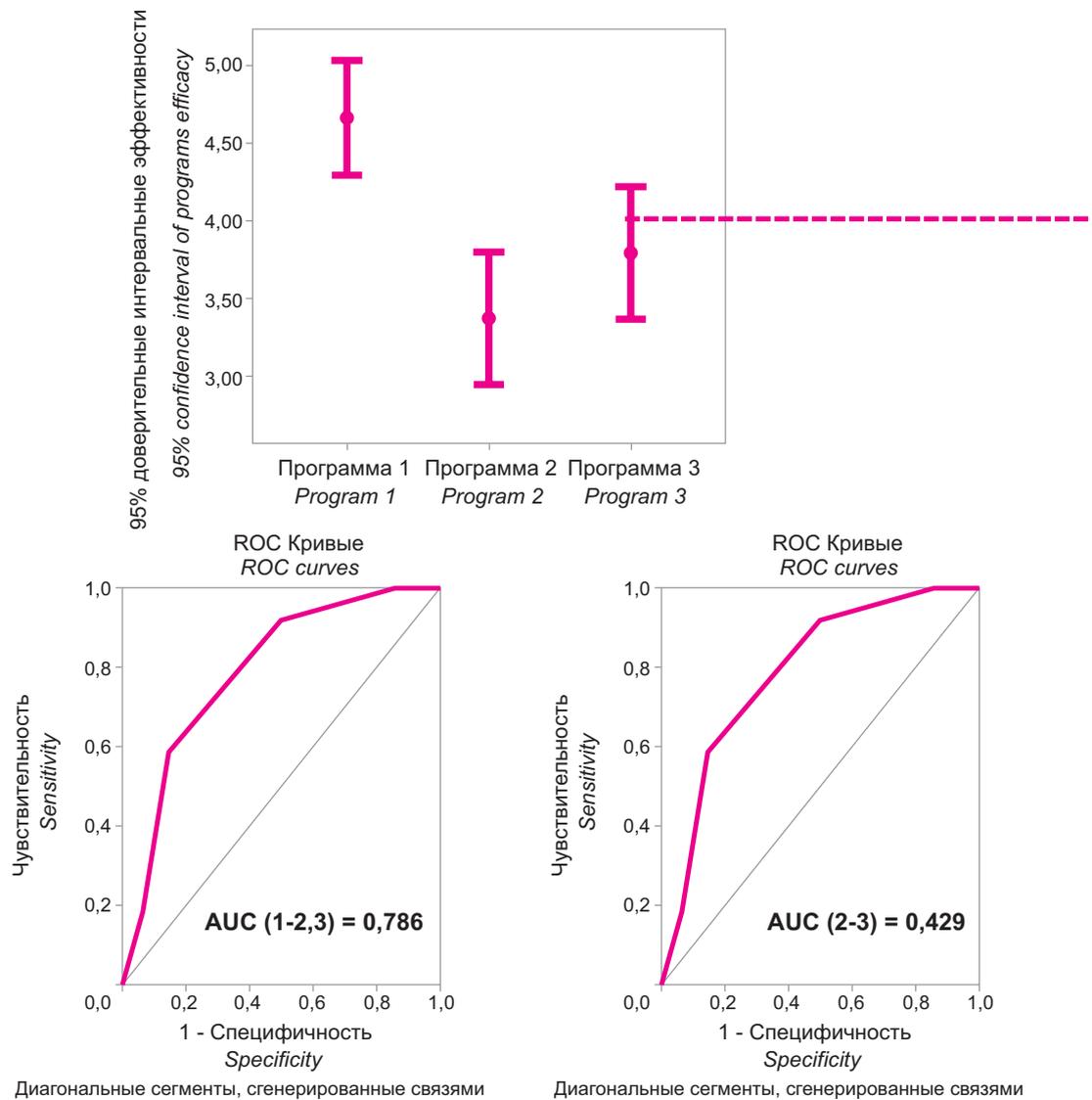


Рисунок 4. 95% доверительные интервалы суммарной оценки эффективности лечения по каждой из предложенных программ и ROC-кривые их диагностической значимости

Figure 4. 95% Confidence Intervals of Summary Efficacy Assessment treatment for each of the proposed programs and ROC curves their diagnostic significance

были достоверно высокими в крови пациентов с АХА-ГВИ и значительно отличались от показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$) (рис. 1) После проведения терапии, независимо от используемой программы терапии, уровень этого цитокина достоверно снижался во всех трёх группах пациентов, однако так и не достигал референсных значений и оставался на достоверно высоком уровне.

Показано, что концентрация ИЛ-17А, продуцируемого Т-хелперами-17, у пациентов с АХА-ГВИ не имела достоверной динамики при использовании любой из предлагаемых программ лечения. При анализе концентрации провоспалительного ФНО α было выявлено достоверное его повышение в сыворотке крови пациентов всех трех групп до начала терапии, однако ИПКИС с включением предлагаемых программам иммуномодулирующей терапии достоверно не сказывалась на динамике этого показателя.

Установленное до начала терапии снижение концентрации сывороточных ИФН α и ИФН γ у пациентов с АХА-ГВИ после проведения терапии достоверно возросло в ответ

на проведение Программ 1 и 2 в отношении ИФН α и в ответ на все три программы — в отношении ИФН γ (рис. 2).

При оценке динамики относительного количества естественных киллерных клеток (ЕКК), которые при АХА-ГВИ в той или иной степени были достоверно снижены в ГИ1 и ГИ2 по сравнению с группой контроля, показано, что проведение терапии с включением Программы 2 привело к достоверному увеличению количества ЕКК по сравнению с их уровнем до начала терапии, однако оставалось в диапазоне низких значений (рис. 3).

Таким образом, применение трёх программ дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии в соответствии с выявленным преобладающим иммунофенотипом оказывало истинное модулирующее воздействие на все звенья иммунопатогенеза при АХА-ГВИ, которое в наибольшей степени проявлялось в виде коррекции дисбаланса в системе интерферонов (увеличение индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ и их концентрации в сыворотке крови), а

Таблица / Table 5

Оценка клинической эффективности программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии
Evaluation of clinical effectiveness of targeted interferon and immunomodulatory therapy programs

Критериальный признак Criteria indicator		Медиана [минимум; максимум] Median [minimum; maximum]		
		Программа 1 Program 1 (n = 156)	Программа 2 Program 2 (n = 100)	Программа 3 Program 3 (n = 79)
Частота рецидивов ГВИ (в год) Rate of HVI (per year)	До лечения Before therapy	10,0 [8,5;14,5]	10,5 [8,0;14,5]	12,0 [10,5;14,5]
	После лечения After therapy	4,5 [2,5;6,5] *	3,5 [2,5;5,5] *	7,5 [5,5;9,5] *
Длительность рецидива ГВИ (в днях) Duration of HVI (in days)	До лечения Before therapy	8,0[6,5;10,5]	8,0 [6,5;10,5]	9,5[7,5;12,5]
	После лечения After therapy	4,5 [3,5; 6,5] *	5,5 [4,5; 6,5] *	5,5 [3,5; 7,5] *
Частота ОРВИ (в год) Rate of ARVI (per year)	До лечения Before therapy	11,0 [9,5; 12,0]	11,5[10,0; 12,0]	12,5[11,0;13,5]
	После лечения After therapy	5,5 [4,0; 6,5] *	6,0 [4,5;7,0] *	7,5 [6,0;8,0] *
Длительность ОРВИ (в днях) Duration of ARVI (in days)	До лечения Before therapy	7,5 [6,0;8,5]	7,5[6,0;8,5]	8,5[7,0;9,5]
	После лечения After therapy	4,5 [4,0;5,5] *	3,5 [3,0;4,5] *	5,5 [5,0;7,0] *
Длительность периода клин благополучия (в мес.) Duration of well-being period (in months)	До лечения Before therapy	6,5 [4,5;8,5]	6,5 [4,5;8,5]	3,0 [2,5;5,5]
	После лечения After therapy	10,0 [9,5; 12,5] *	9,5 [8,5; 11,5] *	6,0 [5,0; 7,5] *
Суммарный балл по Шкале Summary Scale Score	До лечения Before therapy	54,5 [46,8;62,3]	46,0 [33,0; 55,5]	52,5 [45,0; 50,5]
	После лечения After therapy	30,5[23,0;33,5] *	21,5[14,0;28,0] *	31,5[30,5;43,5] *

Примечание: * — достоверность отличий значений до и после проведения терапии.

Note: * — accuracy of differences in values before and after therapy.

также снижением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β наряду с увеличением количества ЕКК.

В то же время степень наблюдаемых модулирующих воздействий у разных программ была различной. Это устанавливалось путём анализа суммарных баллов, отражающих наблюдаемые сдвиги критериальных показателей при использовании разных программ интерфероно- и иммуномодулирующей терапии. Статистическая обработка данных показала, что суммарный балл эффективности терапии с использованием Программы 1 составлял 5,0 [3,0; 6,0] при максимальном возможном значении, равном 6 баллам. Программе 2 соответствовал суммарный балл 3,0 [2,0; 6,0], то есть он был значительно ниже, чем в Программе 1. Суммарный балл эффективности терапии для Программы 3 составлял 4,0 [2,0; 6,0]. 95% доверительные интервалы суммарных баллов оценки эффективности предлагаемых программ интерфероно- и иммуномодулирующей терапии и их ROC-анализ представлены на рисунке 4.

Представленные графики отчетливо демонстрируют, что эффективность Программы 1 наиболее высока, а значения суммарного балла выше 4,25 являются её характерным признаком. Программы 2 и 3 оцениваются в более низком диапазоне суммарного балла. При проведении ROC-анализа выявлено, что значимость отличия эффективности Программы 1 довольно высока и по величине AUC (1-2,3), отражающей сравнение этой программы с двумя другими программами, составляет 0,786. При сравнении между собой эффективности Программ 2 и 3 достоверных различий выявлено не было, поскольку по величине AUC = 0,429 суммарные баллы их оценки различий не показали.

Для сравнительной оценки клинической эффективности программ дифференцированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии проводился анализ динамики клинических критериальных признаков I и II до и после проведения терапии (рис. 5).

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали высокую клиническую эффективность терапии с использованием программ дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у 100 % пациентов. Для пациентов ГИ1 была характерна наиболее выраженная позитивная клиническая эффективность, оцениваемая согласно клиническим критериальным признакам I и II порядка, среди которых доминирующими были снижение длительности рецидивов герпесвирусных инфекций (ГВИ) в 1,8 раза и снижение частоты ОРВИ в 2 раза по отношению к аналогичным показателям до терапии. В то время как у пациентов ГИ2 доминировали снижение частоты рецидивов ГВИ (в 2,9 раза), длительности ОРВИ (в 2,1 раз) наряду с максимальным регрессом критериальных признаков II порядка (в 2,1 раза по сравнению с показателями до терапии). Для пациентов ГИ3 доминирующим клиническим эффектом было увеличение длительности периода клинического благополучия (в 2,1 раза). Во всех группах пациентов был отмечен выраженный регресс клинических признаков синдрома хронической усталости и когнитивных дисфункций, в основе развития которых лежит нейроиммуновоспаление.

Таким образом, в результате проведённого исследования была продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность трёх программ дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированных на выявленные патологические иммунофенотипы и ассоциированные с ними клинические проявления, у иммунокомпromетированных пациентов, страдающих АХА-ГВИ.

Выводы

Полученные данные иммунологического исследования позволили выделить варианты патологических иммунофенотипов (ПИФ), которые характеризуются вариабельностью выявленных нарушений ПИФ1 (НГ \downarrow + индуц. ИФН α /ИФН γ \downarrow + ЦТЛ \downarrow + ЕКК \downarrow + IgM \uparrow + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow + ИЛ-6 \uparrow + ФНО α \uparrow)), ПИФ2 (НГ \downarrow + индуц. ИФН α /ИФН γ \downarrow + ЕКК \downarrow + IgG \downarrow + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow + ИЛ-6 \uparrow + ФНО α \uparrow)) и ПИФ3 (НГ \downarrow + индуц. ИФН α /ИФН γ \downarrow + гиперцитокинемия (ИЛ-1 β \uparrow + ИЛ-6 \uparrow + ФНО α \uparrow)). Выявленные нарушения в иммунной системе и системе интерферонов в каждом патологическом иммунофенотипе сопряжены с определёнными проявлениями симптоматики АХА-ГВИ, характерными для ГИ1, ГИ2, ГИ3.

Показано, что доминирующими клиническими особенностями ГИ1 была максимальная степень выраженности симптомов СХУ/МЭ и когнитивных расстройств 54,5 [46,8;62,3] балла. Для пациентов ГИ3 доминирующими клиническими особенностями являлись высокая частота (12,0 [10,5;14,5] случаев в год) и длительность рецидивов ГВИ (9,5[7,5;12,5] дней), частота эпизодов ОРВИ (12,5[11,0;13,5] в год) и их длительность (8,5[7,0;9,5] дней) наряду с минимальным периодом клинического благополучия, длительность которого не превышала 3,0 [2,5;5,5] месяцев в год.

Пациентам ГИ1, ориентированной на ПИФ1, показана эффективность таргетной локальной и системной интерферонотерапии с использованием рекИФН α 2 β в комплексе с антиоксидантами в сочетании с таргетной иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление дефицита ЦТЛ и ЕКК с применением синтетического иммуностропного гексапептида, являющегося аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина. Клиническая эффективность проводимой терапии была получена у 100% пациентов; иммунологическая эффективность в 89,5% случаев.

Для пациентов ГИ2, ориентированной на ПИФ2, показана эффективность таргетной локальной и системной интерферонотерапии рекИФН α 2 β в комплексе с антиоксидантами в сочетании с иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление количества ЕКК и коррекцию нейтропении (глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП). Клиническая эффективность проводимой терапии была получена у 100% пациентов; иммунологическая эффективность в 57,6% случаев.

Для пациентов ГИ3, ориентированной на ПИФ3, показана эффективность таргетной локальной и системной интерферонотерапии рекИФН α 2 β в комплексе с антиоксидантами. Клиническая эффективность проводимой терапии была получена у 100% пациентов; иммунологическая эффективность в 37,5 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Бирко Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. 2006;(2):26-30. Baskakova D.V., Khalidin A.A., Birko N.I. Kliniko-epidemiologicheskie kharakteristiki zabolevaniy, vyzvannykh herpesom prostogo gerpesa. *Rossiiskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej. Prilozhenie «Gerpes»*. 2006;(2):26-30. (in Russ.).
2. Исакова В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. *Герпесвирусные инфекции человека*. Руководство для врачей. СПб., 2015. Isakova V.A., Isakov D.V., Arhipova E.I. *Herpesvirusny'e infekcii cheloveka*. Rukovodstvo dlya vrachej. St. Peterburg; 2015. (in Russ.).
3. Дюдю А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015;3-4:119-125. Dyudyun A.D., Polyon N.M., Nagorny O.Ye. Herpesviral infection. The clinical and immunological features. a clinical lecture. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2015;3-4:119-125. (in Russ.). eLIBRARY ID: 26697236 EDN: WMFPNR
4. Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Горейко Т.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(2):121-130. Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Russian journal of infection and immunity*. 2011;1(2):121-130. (in Russ.). eLIBRARY ID: 16382514 EDN: NUMYWX
5. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецдивующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013;15(6):571-576. Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of cytokine production in patients with recurrent herpetic infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(6):571-576. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-6-571-576>
6. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. *Врождённые и приобретённые интерферонопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография)*. СПб.: Издательство «Диалог»; 2022. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. *Vrozhdyonny'e i priobretyonny'e interferonopatii, associirovanny'e s netipichno protekayushimi virusny'mi infekciyami i s COVID-19 (monografiya)*. St. Petersburg: Izdatel' stvo «Dialog»; 2022. (in Russ.).
7. Zhou J, Li J, Ma L, Cao S. Zoster sine herpette: a review. *Korean J Pain*. 2020;33(3):208-215. <https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.3.208>
8. Ariza ME. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! *Biomolecules*. 2021;11(2):185. <https://doi.org/10.3390/biom11020185>
9. Shikova E, Reshkova V, Kumanova A, Raleva S, Alexandrova D, et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Med Virol*. 2020;92(12):3682-3688. <https://doi.org/10.1002/jmv.25744>
10. Buckner JH. Translational immunology: Applying fundamental discoveries to human health and autoimmune diseases. *Eur J Immunol*. 2023;53(12):e2250197. <https://doi.org/10.1002/eji.202250197>
11. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерферон- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(1):44-49. Khalturina E.O., Nesterova I.V., Markova T.P. An Optimized Program of Targeted Combined Interferono- and Immunotherapy in the Treatment of Atypical Chronic Active Herpesvirus Co-Infections. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(1):44-49. (in Russ.)

Информация об авторах

Нестерова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>; inesterova1@yandex.ru.

Халтурина Евгения Олеговна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. ак. А.А. Воробьева, Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>; jane_k@inbox.ru.

Вклад авторов

И.В. Нестерова — разработка дизайна исследования;
И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина — получение и анализ данных;
Е.О. Халтурина — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author

Irina V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Medical Institute The Peoples' Friendship University of Patrice Lumumba. Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>; inesterova1@yandex.ru.

Evgeniya O. Khalturina, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department named after A. A. Vorobiev, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>; jane_k@inbox.ru.

Authors' contribution

I.V. Nesterova — research design development;
I.V. Nesterova, E.O. Khalturina — obtaining and analysis of the data;
E.O. Khalturina — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 13.09.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 25.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 08.02.2024

Исправление / Erratum
https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-176

Исправление к статье «Особенности иммунных и психоэмоциональных факторов в адаптивных реакциях студентов-первокурсников»

Р.Т. Уразмамбетов, С.А. Чеботов, Т.В. Лобода
Медицинский вестник Юга России. 2023;14(4):29-34.

Erratum to: «Features of both immune and psycho-emotional factors in the adaptive reactions of first-year students»

R.T. Urazmambetov, S.A. Chebotov, T.V. Loboda
Medical Herald of the South of Russia. 2023;14(4):29-34.

На стр. 32 вместо:

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика ОАК у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 и группы контроля
Comparative characteristics of UAC in patients with moderate COVID-19 and control group

Показатель Parameter	Пациенты с поражением лёгких КТ-1 <i>Patients with lung damage CT 1</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-2 <i>Patients with lung damage CT 2</i>	Группа контроля <i>Control group</i>
	1	2	3
Лейкоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytes, $\bullet 10^9/\text{л}$</i>	5,6 ¹ [4,56; 7,06]	5,6 ² [4,61; 6,99]	7,41 [5,3; 8,6]
Эритроциты, $\bullet 10^{12}/\text{л}$ <i>Red blood cells, $\bullet 10^{12}/\text{л}$</i>	4,69 [4,44; 4,96]	4,7 [4,3; 5]	4,8 [4,4; 5,1]
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, г/л</i>	144 [132; 156]	142 [136; 149]	143,2 [121; 158]
Тромбоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\bullet 10^9/\text{л}$</i>	180 ¹ [156; 201,5]	186 ² [152; 226]	238 [150; 359]
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	20,29 ¹ [15,9; 29,95]	18,7 ² [13,7; 26,6]	28,2 [22; 38]
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	1,8 ¹ [1,45; 2,8]	1,8 ² [1,4; 2,8]	5,1 [3,8; 8,3]
Гранулоциты, % <i>Granulocytes, %</i>	76,7 [66,6; 81,45]	78,6 [70,7; 83,9]	68,5 [58; 78]

Примечание: 1 — статистическая значимость различий показателей между группами I и III ($p < 0,05$); 2 — статистическая значимость различий показателей между группами II и III ($p < 0,05$), рассчитанная с учётом U-критерия Мана-Уитни; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note: 1 — statistical significance of differences in indicators between groups I and III ($p < 0.05$); 2 — statistical significance of differences in indicators between groups II and III ($p < 0.05$), calculated taking into account the Man-Whitney U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower Quartile; Upper Quartile].

следует читать:

Таблица / Table 1

Показатели тревожности студентов
Indicators of students' anxiety

Ситуативная / Situational				
Уровень Level	Студенты ВУЦ (n=18) / Students FMM (n=18)		Студенты ЛПФ (n=17) / Students MF (n=17)	
	Количество испытуемых Number of subjects	%	Количество испытуемых Number of subjects	%
Высокий / High	4	18	0	—
Средний / Average	7	41	7	44
Низкий / Low	7	41	10	56
Личностная / Personal				
Уровень Level	Студенты ВУЦ (n=18) / Students FMM (n=18)		Студенты ЛПФ (n=17) / Students MF (n=17)	
	Количество испытуемых Number of subjects	%	Количество испытуемых Number of subjects	%
Высокий / High	1	6	0	—
Средний / Average	10	59	6	39
Низкий / Low	7	35	11	61

Оригинальная статья может быть найдена по DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-29-34