

Сибирское медицинское обозрение

Siberian Medical Review

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

№ 4 (142), 2023



МЕДИЦИНСКИЙ



Сибирское медицинское обозрение

Июль-август 2023 **4** (142)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор А. В. Протопопов

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. О. Камарали

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Учетного совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-85289 от 30 мая 2023 г.

Адрес редакции, издателя:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-98-26, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 21.08.2023 г. Дата выхода в свет 29.08.2023 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 308. Тираж 1000 экз.

Свободная цена. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) - член-корр. РАН

А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор

Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент

И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор

О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

С. В. Прокопенко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. А. Соловьева (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) - член-корр. РАН

Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) - д. м. н., доцент

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - акад. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - акад. РАН

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Калинин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН

А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

П. А. Самотёсов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН

М. Ф. Чернов (Токио, Япония) - д. м. н., профессор

А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН

А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

M. Gollasch (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

Siberian Medical Review

SIX ISSUES
A YEAR



Was founded in 1918

July-August 2023 **4** (142)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor A. V. Protopopov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor P. A. Shesternya

Managing editor

E. A. Romanova

Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor S. S. Dunaevskaya

Technical secretary

A. O. Kamarali

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS77-85289 dated May 30, 2023.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: half-yearly – 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 21.08.2023. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering №308. Print run 1000 copies.

Free price. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. A. Vizel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. L. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. V. Kozlov (Moscow, Russia) - Cand. Med. Sci., Associate Professor

I. V. Litvinenko (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

S. V. Prokopenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. A. Soloveva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Acad. of RAS

M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Acad. of RAS

A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor

I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

M. F. Chernov (Tokyo, Japan) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

M. Gollasch (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Намазова М. Р., Орлова Е. С., Артемова О. И.</i> Патогенетические аспекты развития аденомиоза и эндометриоза (обзор литературы)	5
<i>Енькова Е. В., Киселёва Е. В., Енькова В. В., Обернихин К. И., Маркин Д. А., Стрельцова В. В., Сенцова Е. Я.</i> Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы)	15
<i>Зиганшин А. М., Мулюков А. Р., Разбежкина Ю. Ю., Нагимова Э. М.</i> Факторы риска, влияющие на овариальный резерв	23
<i>Гарманова Т. Н., Агапов М. А., Маркарьян Д. Р., Варламова А. В.</i> Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоза	30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Dunaevskaya S. S., Malinovskaya N. A., Khachatryan A. T.</i> CD 38, CD 31 lymphocytes in critical ischaemia of the lower extremities	37
<i>Злобина О. В., Бугаева И. О., Глухова И. В., Пахомий С. С., Глухова А. В., Пичхидзе С. Я.</i> Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте	42
<i>Песковец Р. Д., Штарик С. Ю.</i> Социально-экономические аспекты тревоги в открытой популяции крупного промышленного центра восточной Сибири	49
<i>Дроздов Е. С., Короткевич А. Г., Клоков С. С., Грищенко М. Ю., Комкова Т. Б., След Н. Ю.</i> Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе	58
<i>Жариков А. Н., Алиев А. Р., Орлова О. В., Дворникова Л. Г., Мазко О. Н., Макарова О. Г., Семенихина Н. М.</i> Морфологические свойства и безопасность накожного применения бактериальной целлюлозы	68
<i>Борисова А. И., Галимова Е. С., Каримов Д. О., Кабирова Э. Ф., Нуртдинова Г. М.</i> Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции Р-TAC1 с тяжестью бронхиальной астмы	76
<i>Комиссарова О. Г., Тихонов А. М., Шорохова В. А., Абдуллаев Р. Ю., Романов В. В., Эргешов А. Э.</i> Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к <i>M. Tuberculosis</i>	83
<i>Иванова Е. Г., Фомин И. В.</i> Клинико-демографическая характеристика пришлых и коренных жителей Западной Сибири	91

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Павлова Т. Б., Шинкарёва В. М.</i> Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу (клиническое наблюдение)	98
<i>Мурадов А. Г., Андин А. В., Демидов Д. П., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Гринштейн Ю. И.</i> Хирургическое лечение гигантской аневризмы восходящего отдела аорты	103
<i>Цхай В. Б., Костарева О. В., Куприянова Ю. Н., Моисеев Д. О.</i> Успешные роды крупным плодом у пациентки с послеродовым выворотом матки в анамнезе	108
<i>Савинцева Е. В., Валетдинов Д. А., Федотова Н. Н., Сысоев П. Г.</i> Клинический случай туберкулёза легких у пациентки с низкой приверженностью к лечению	112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Namazova M. R., Orlova E. S., Artemova O. I.</i> Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review)	5
<i>Enkova E. V., Kiseleva E. V., Enkova V. V., Obnirikhin K. I., Markin D. A., Streltsova V. V., Sentsova E. Ya.</i> Vaginal microbiome on the guard of women's health (a review)	15
<i>Ziganshin A. M., Mulykov A. R., Razbezhkina Yu. Yu., Nagimova E. M.</i> Risk factors affecting the ovarian reserve	23
<i>Garmanova T. N., Agapov M. A., Markaryan D. R., Varlamova A. V.</i> Cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer recurrence in anastomotic leakage	30

ORIGINAL RESEARCH

<i>Dunaevskaya S. S., Malinovskaya N. A., Khachatryan A. T.</i> CD 38, CD 31 lymphocytes in critical ischaemia of the lower extremities	37
<i>Zlobina O. V., Bugaeva I. O., Glukhova I. V., Pakhomiy S. S., Glukhova A. V., Pichkhidze S. Ya.</i> Assessment of morphological changes in tissue during implantation of modified suture material in an experiment	42
<i>Peskovets R. D., Shtarik S. Yu.</i> Socioeconomic aspects of anxiety in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia	49
<i>Drozdov E. S., Korotkevich A. G., Klokov S. S., Grishchenko M. Yu., Komkova T. B., Sled N. Yu.</i> A comprehensive perioperative programme for recovery in pancreatic surgery	58
<i>Zharikov A. N., Aliev A. R., Orlova O. V., Dvornikova L. G., Mazko O. N., Makarova O. G., Semenikhina N. M.</i> Morphological properties and safety of cutaneous application of bacterial cellulose	68
<i>Borisova A. I., Galimova E. S., Karimov D. O., Kabirova E. F., Nurtdinova G. M.</i> Associations of the rs2072100 polymorphic variant of the substance P-TAC 1 gene depending on the severity of bronchial asthma	76
<i>Komissarova O. G., Tikhonov A. M., Shorokhova V. A., Abdullaev R. Yu., Romanov V. V., Ergeshov A. E.</i> Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of <i>M. Tuberculosis</i>	83
<i>Ivanova E. G., Fomin I. V.</i> Clinical and demographic characteristics of newly arrived and indigenous residents of Western Siberia	91

CASES FROM PRACTICE

<i>Pavlova T. B., Shinkareva V. M.</i> Muckle-Wells syndrome in a child with allergy. Complex path to the diagnosis (a clinical case)	98
<i>Muradov A. G., Andin A. V., Demidov D. P., Drobot D. B., Sakovich V. A., Grinshtein Yu. I.</i> Surgical treatment of giant ascending aortic aneurysm	103
<i>Tskhay V. B., Kostareva O. V., Kupriianova Yu. N., Moiseev D. O.</i> Successful delivery with a large fetus in a patient with medical history of postpartum uterine inversion	108
<i>Savintseva E. V., Valetdinov D. A., Fedotova N. N., Sysoev P. G.</i> A clinical case of pulmonary tuberculosis in a patient with low adherence to treatment	112



Научные обзоры / Scientific reviews

© НАМАЗОВА М. Р., ОРЛОВА Е. С., АРТЕМОВА О. И.

УДК 618.1

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Патогенетические аспекты развития аденомиоза и эндометриоза (обзор литературы)

М. Р. Намазова, Е. С. Орлова, О. И. Артемова

Пензенский государственный университет, Пенза 440026, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования – обзор работ, посвященных патогенетическим звеньям наружного и внутреннего эндометриоза, и формирование единого представления о сходных и различных ключевых моментах развития заболевания. Проведен анализ источников за последние 7 лет с использованием PubMed, Cochrane Librаре, Google Scolare. Все формы эндометриоза объединяет гормональный дисбаланс, пролиферация тканей, нейроангиогенез, дисфункция иммунных клеток, избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Однако разница в пусковых механизмах, точках приложения, особенностях пролиферативных процессов, а также выраженности иммунологических сдвигов позволяет разделять понятия наружного и внутреннего эндометриоза. Раскрытие всех аспектов патогенеза позволит найти эффективные методы лечения и неинвазивной диагностики.

Ключевые слова: эндометриоз, апоптоз, иммунология, интерлейкины, гормональный дисбаланс, нейроангиогенез, гипоксия, каспазы, пролиферация.

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

Для цитирования: Намазова МР, Орлова ЕС, Артемова ОИ. Сравнение патогенетических аспектов развития гинекологической патологии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):5-14. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review)

M. R. Namazova, E. S. Orlova, O. I. Artemova

Penza State University, Penza 660022, Russian Federation

Abstract. The purpose of the study was to review papers devoted to pathogenetic links of external and internal endometriosis and to form a common understanding of key similarities and differences in development of the diseases. The analysis of literatures for the last 7 years was carried out using PubMed, Cochrane Library and Google Scholar. Consistent features of all endometriosis forms are hormonal imbalance, tissue proliferation, neuroangiogenesis, dysfunction of immune cells and excessive synthesis of pro-inflammatory cytokines. However, the difference in triggers, points of application, features of proliferative processes, as well as the severity of immunological changes make it possible to distinguish between the concepts of external and internal endometriosis. Discovering all pathogenesis aspects will allow finding effective methods of treatment and non-invasive diagnostics.

Key words: endometriosis, apoptosis, immunology, interleukins, hormonal imbalance, neuroangiogenesis, hypoxia, caspases, proliferation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Namazova MR, Orlova ES, Artemova OI. Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):5-14. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Введение

Эндометриоз представляет собой хроническое, гормонально-зависимое, воспалительное заболевание, отличающееся доброкачественным течением, определяемое как наличие вне полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1].

Традиционно эндометриоз классифицируют на экстрагенитальный эндометриоз, характеризующийся наличием эндометриоидных очагов вне половых органов, и генитальный эндометриоз, который делится на внутренний, или аденомиоз (очаги локализованы в матке или фаллопиевой трубе) и наружный. Наружный эндометриоз, в свою очередь, имеет две

формы: перитонеальную и экстраперитонеальную. В клинической практике с целью оценки степени и тяжести поражения используется классификация Американского общества репродуктивной медицины, для применения которой необходимы результаты лапароскопии или лапаротомии. По тяжести заболевание делится на четыре стадии: минимальная (стадия I), легкая (II), умеренная (III) и тяжелая (IV) [2, 3].

По современным сведениям, каждая десятая женщина репродуктивного возраста страдает от эндометриоза, что составляет около 176 миллионов женщин по всему миру [4]. В развитых странах распространенность заболевания достигает, по некоторым данным, 18 %, причем I степень эндометриоза

диагностируется приблизительно в 20 % случаев, а IV степень встречается у 2 % женщин в общей популяции. При этом эндометриоз протекает бессимптомно лишь у 23 % женщин, у остальных пациенток имеет симптомы, негативно влияющие на физическую, сексуальную и социальную активность. Основными проявлениями эндометриоза являются бесплодие и хроническая тазовая боль, которые встречаются в 31 % и 42 % случаях, соответственно [5]. К дополнительным симптомам, позволяющим заподозрить заболевание, относят дисменорею и диспареунию, дизурию и гематурию, дисхезию и ректальные кровотечения, боль в грудной клетке, кровохарканье и циклический кашель [6].

Нередко эндометриоз ассоциирован с другими органическими, функциональными и психическими расстройствами, что усугубляет течение заболевания. Доказано, что женщины с эндометриозом имеют в два раза больший риск возникновения синдрома раздраженной кишки, чем у людей в общей популяции [7]. Предполагается связь эндометриоза и мигрени, на что указывает единый генетически детерминированный биологический механизм этих состояний [8]. Женщины с эндометриозом более подвержены психическим расстройствам, чем здоровые в отношении данного заболевания люди: уровень тревожного расстройства – в 1,4 раза выше, депрессии – в 1,5 раза выше, самонасилия – в 2 раза выше среди женщин с данным диагнозом, что, вероятно, связано с постоянным болевым синдромом [9]. Изучается связь эндометриоза с аутоиммунными заболеваниями и некоторыми злокачественными новообразованиями; на настоящий момент достоверно установлено повышение риска развития рака яичников на 0,5 % по сравнению со здоровыми женщинами; обсуждается незначительное повышение риска возникновения рака щитовидной железы, молочной железы и развития меланомы [10, 11, 12].

Несмотря на актуальность проблемы, распространенность заболевания и обширность изучения вопросов эндометриоза, до настоящего момента не разработаны достоверные диагностические мероприятия. В ходе опроса All Party Parliamentary Group (APPG), проведенного среди женщин с эндометриозом и медицинских работников в 2020 году, было обнаружено, что среднее время диагностики эндометриоза в развитых странах составляет в среднем 8 лет, а до постановки диагноза 58 % пациенток посещали своего врача общей практики более 10 раз, а 41 % – более 15 раз [13]. Это может быть связано, в том числе с отсутствием точных сведений об этиологии и патогенетических звеньях развития заболевания, хотя ведутся многочисленные исследования и выдвигаются различные гипотезы возникновения эндометриоза.

Патогенетические аспекты развития внутреннего эндометриоза

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) является наиболее часто выявляемой формой эндометриоза, что может быть связано как с большей распространенностью данной формы, так и с более доступной диагностикой. Аденомиоз имеет две ведущие теории развития, которые не исключают, а дополняют друг друга: теория инвагинации может объяснить развитие поверхностных, близких к эндометрию очагов аденомиоза, а теория метаплазии больше подходит для понимания возникновения поражений, удаленных от базального эндометрия и примыкающих к серозной оболочке матки [14]. Остальные описанные гипотезы развития аденомиоза (проникновения клеток эндометрия через интрамиометриальную лимфатическую систему, возникновения очагов из стволовых клеток, вытесненных через сосудистую сеть и т. д.) не получили большого распространения [15].

Теория метаплазии предполагает развитие эндометриоидных очагов в миометрии в результате патологической дифференцировки клеток мезенхимы урогенитального гребня перемещенных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков. С другой стороны, выдвигается предположение о том, что эндометриальные стволовые клетки и стромальные фибробластоподобные клетки, располагающиеся в норме в базальном эндометрии и имеющие значение при восстановлении функционального эндометрия после менструации, ведут себя абберантно и перемещаются в сторону миометрия, что обусловлено или ретроградной менструацией, или микротравматизацией соединительной зоны (JZ), локализованной между эндометрием и миометрием [16]. Помимо этого, в одном из наблюдений была описана популяция клеток, схожих по морфологии со стволовыми, на границе эндометрия и миометрия; из-за прозрачной цитоплазмы клетки получили название «бледных». У женщин с аденомиозом эти клетки лишены десмосомальных соединений и имеют большое количество ложноножек, что позволяет им мигрировать в миометрий и вызывать появления патологических очагов *de novo* [17].

Вторая основная теории – теория инвагинации в современном мире рассматривается с позиции теории повреждения и восстановления тканей (TIAR), ключевым моментом которой является микротравматизация JZ. Нарушение целостности JZ различного генеза приводит к повышенной экспрессии интерлейкина-1 β (IL1 β), который индуцирует фермент циклооксигеназу-2 (COX-2), обуславливающую синтез простагландина E2 (PGE2) из арахидоновой кислоты мембран клеток. PGE2 вызывает сверхэкспрессию фермента ароматазы P450 и острого регуляторного

белка стероидогенеза (StAR), которые обуславливают превращение андрогенов в эстрадиол (E2), тем самым формируя гиперэстрогенную среду в матке, являющаяся основным патогенетическим звеном сохранения и прогрессирования аденомиоза [18, 19]. Значимость влияния эстрогенов на развитие аденомиоза доказывают исследования, демонстрирующие повышение риска заболевания у женщин, которые во внутриутробном развитии подвергались избыточному влиянию эстрогенов [20]. Эстроген взаимодействует на фосфолипидных мембранах клеток через аннексин A2 (ANXA2), который является важной молекулой в активации ангиогенеза и роста ткани эндометрия, сверхэкспрессируется при аденомиозе и коррелирует с маркерами эпителиально-мезенхимального перехода. Отметим, что сверхэкспрессия ANXA2 отмечается также при карциноме эндометрия, хотя точная связь между указанными патологиями не доказана [21]. Действие E2 приводит к избыточной экспрессии рецепторов эстрогена α и β (ER α и ER β), причем ER α преобладает в норадренергических нервных волокнах, вызывая нарушения иннервации, а ER β сверхэкспрессируется в эктопических очагах, подавляя ER α -опосредованную экспрессию рецепторов прогестерона (PRB). Дефицит передачи сигналов прогестерона снижает экспрессию фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17 β 2), необходимой для окисления E2 в менее активный эстрон и превращения гидроксипрогестерона в его активную форму, тем самым приводя к еще большей локальной гиперэстрогении. Необходимо указать, что локальное повышение E2 обусловлено также постоянно высокой экспрессией рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER) в аденомиотическом миометрии в отличие от здоровой ткани, в которой наблюдается снижение экспрессии в секреторной фазе [22]. Сверхэкспрессия ER α и ER β способствует экспрессии в JZ рецепторов к окситоцину, повышая ее чувствительность к окситоцину и формируя хроническую гиперперистальтику и микротравматизацию, что замыкает порочный круг.

Непосредственное повреждение JZ и нарушение интерфейса эндометрий-миометрий (EMI) объясняется гипотезой разрыва границы эндометрия и миометрия (EMID). Считается, что любая травма приводит к нарушению микрососудистой сети с развитием в тканях гипоксии. Гипоксия – универсальный патологический процесс, изменяющий поведение клеток организма и способствующий выработке биологически активных веществ (БАВ), объединяемых понятием факторов, индуцируемых гипоксией (HIF). HIF обеспечивает выработку ангиогенных факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и играет роль в возвращении циркулирующих

и эндотелиальных клеток-предшественников (EPC) к тканям, испытывающим гипоксию, для облегчения восстановления поврежденной сосудистой сети. Кроме того, активация HIF способствует пролиферации тканей за счет усиления инсулинового фактора роста 2 (IGF-2) и IGF-связывающего белка 3 (IGF-BP3) и посредством синтеза фактора-1, полученного из стромальных клеток (SDF-1), участвующего в рекрутировании стволовых клеток костного мозга (BMDSCs) в нормальный и эктопический эндометрий. Гипоксия дополнительно индуцирует COX-2, что может увеличить продукцию простагландина H2 (PGH2), который приводит к синтезу тромбоксана A2 (TXA2), способствующего гиперперистальтике, тем самым поддерживая микротравматизацию, а также активирующего тромбоциты. Тромбоциты усугубляют выраженность нарушений микроциркуляции за счет образования микротромбов, тем самым приводя к гипоксии и активации HIF. Кроме того, тромбоциты могут высвобождать факторы роста тромбоцитов (PDGF), уже указанный VEGF, некоторые медиаторы воспаления, например, интерлейкин-8 (IL-8). Тромбоциты повышают экспрессию генов StAR и ароматазы P450, увеличивая синтез E2 и усиливая выраженность гиперэстрогении. Помимо этого, к месту повреждения привлекаются макрофаги, высвобождающие хемотаксические факторы, такие как VEGF, PDGF, фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), что приводит к поддержанию хронического воспаления [18]. Макрофаги также экспрессируют ER, увеличивая локальную гиперсекрецию эстрогенов [22].

Развитию EMI может также способствовать дисбаланс между рядом нейротрансмиттеров и нейропептидов. В частности, нейропептидное вещество P (SP) и белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP), выделенные из сенсорных нервов и вызывающие вазодилатацию, экстравазацию плазмы и выработку коллагена, как и нейротрансмиттеры симпатического нерва (норадреналин) участвуют в прогрессировании аденомиоза. При этом в очагах поражения значительно повышена экспрессия соответствующих рецепторов (агонистов β 2-адренергических рецепторов (ADRB2), нейрокининовых рецепторов 1 (NK1R)). В то же время в аденомиотических поражениях снижен уровень экспрессии α 7-никотинового ацетилхолинового рецептора (α 7nAChR), в результате чего ацетилхолин, который тормозит прогрессирование аденомиоза, не реализует свои функции [23].

Совокупность указанных процессов ведет к развитию эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) с глубокой инвагинацией эндометрия в миометрий, что обусловлено разрушением комплексов межклеточной адгезии, утрате апикобазальной полярности

эпителиальных клеток, изменением морфологии и миграционного потенциала клеток. В ряде исследований доказывается роль в процессе миграции клеток матриксных металлопротеаз 2 и 9 (ММП-2, -9), которые вызывают деградацию межклеточного вещества под регуляцией P21-активируемой киназы 4 (Pak4), экспрессия которой в очагах аденомиоза повышена [24]. Одно из исследований предполагает участие в процессах ЭМТ фактора роста гепатоцитов (HGF), поскольку рецептор HGF значительно экспрессируется в базальном эндометрии и внутреннем миометрии при аденомиозе и создает дисбаланс между экспрессией гена Е-кадгерина (семейство гликопротеинов, поддерживающих плотный межклеточный или клеточно-матриксный контакт) и N-кадгерина (маркер мезенхимальных клеток) и виметина в пользу последних [25, 26]. Вместе с этим на регуляцию фенотипической пластичности тканей влияет избыточно секретируемый TGF β , вызывая снижение экспрессии микроРНК и повышая синтез переменных факторов транскрипции, таких как Zn-finger E-box (ZEB1 и ZEB2), что приводит к дополнительной супрессии Е-кадгерина [16]. Помимо этого, положительная корреляция обнаружена между уровнями TGF- β и β -катенина при аденомиозе. β -катенин является компонентом Е-кадгерина и при чрезмерной активации действует как активатор транскрипции генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток. Повышение синтеза β -катенина приводит к ЭМТ в эпителиальных клетках эндометрия через активацию TGF- β [27].

Описанный патогенез схематично отображен на рисунке 1.

Выделяют две группы теорий аденомиоза: метаплазии и инвагинации. Согласно последней, повреждение соединительной зоны различного генеза приводит к взаимосвязанным гормональным и иммунологическим изменениям, которые потенцируют действие друг друга. За счет этого возникает порочный круг микротравматизации эндометрия и разрыв границы эндометрия и миометрия, ведущим звеном которого является гипоксия. Как следствие, происходит пролиферация клеток, неоваскуляризация, изменение иннервации и, в конечном итоге, миграция клеток эндометрия с измененной морфологией за пределы эндометрия и развитие заболевания с его типичными клиническими проявлениями.

На настоящий момент продолжают исследования в отношении участия некоторых молекул и генов в формировании аденомиоза. В частности, цитоплазматический фермент киназа фокальной адгезии (FAK), который в норме опосредует передачу сигнала от рецепторов клеточной поверхности внутрь клетки и участвует в регуляции клеточной адгезии, миграции

и пролиферации, по всей видимости, изменяет свою активность при аденомиозе. Это подтверждается исследованиями, согласно которым подавление экспрессии FAK *in vitro* ингибирует миграцию клеток аденомиоза и экспрессию молекул, стимулирующих ЭМТ [28]. Особое внимание уделяется влиянию микроРНК на патогенез аденомиоза. МикроРНК являются группой одноцепочечных некодирующих РНК с размером 22 нуклеотида, которые посредством сопряжения с матричной РНК играют регулируемую роль в экспрессии генов и активно исследуемые с точки зрения развития аденомиоза. Доказано, что регулятором экспрессии микроРНК является длинная некодирующая РНК 19 (lncRNA-H19), синтез которой подавлен при аденомиозе, что обуславливает повышение секреции микроРНК-17. При обработке тканей эктопического эндометрия левоноргестрелом происходит активация lncRNA-H19 и негативная регуляция микроРНК-17, приводящая к снижению клеточной пролиферации, миграции и инвазии и усилению апоптоза. Кроме того, прогестины ингибируют аномальную экспрессию Toll-подобного рецептора (TLR4), который способствует синтезу провоспалительных цитокинов, вызывает избыточную пролиферацию и изменение фенотипа клеток эндометрия [29]. Одновременно при аденомиозе снижается уровень микроРНК let-7a, в то время как уровни YAP1 и TAZ (компоненты оси Hippo-YAP1, которые в отсутствие фосфорилирования со стороны Hippo-киназ действуют как коактиваторы транскрипции генов, участвующих в пролиферации) повышаются, что приводит к угнетению апоптоза в очагах аденомиоза [30].

Отличительные черты патогенеза наружного эндометриоза

В свою очередь, теории формирования эндометриоза многочисленны и могут быть сгруппированы в три категории. Наиболее популярной является теория имплантации, которая основана на предположении, что менструальное содержимое содержит жизнеспособные клетки эндометрия, имеющие способность мигрировать лимфогенным, гематогенным путями, во время «ретроградной менструации» или хирургических вмешательств, имплантироваться и расти. Согласно теории *in situ*, эктопический эндометрий развивается *de novo* из мультипотенциального перитонеального эпителия, из зародышевого эпителия яичника или из остатков вольфовых или мюллеровых протоков. Суть теории индукции заключается в том, что отслоившиеся клетки эндометрия, поступившие в полость брюшины, выделяют активные вещества, стимулирующие трансформацию эпителия брюшины в ткань эндометрия [20].

Гормональные нарушения при наружном генитальном так же, как и при внутреннем, проявляются

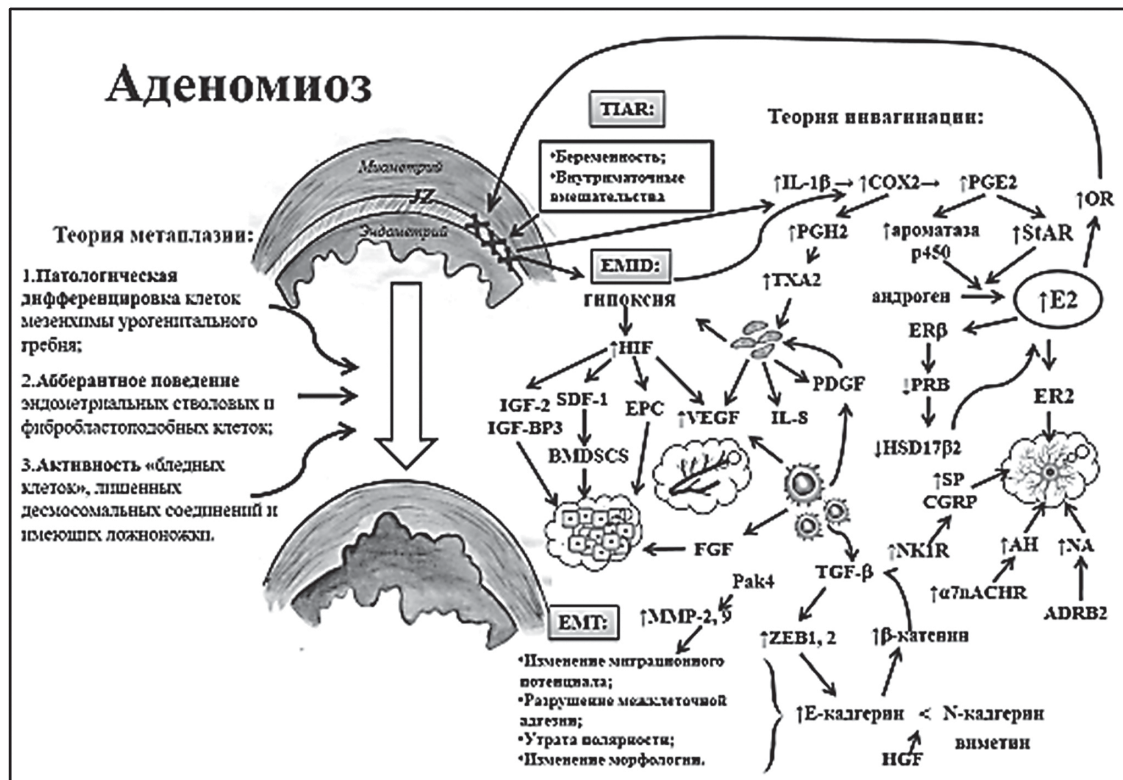


Рисунок 1. Патогенетические аспекты аденомиоза: JZ – соединительная зона; TIAR – теория повреждения и восстановления тканей; EMID – гипотеза разрыва границы эндометрия и миометрия; EMT – эпителиально-мезенхимального переход. IL – интерлейкин; COX2 – циклооксигеназа-2; E2 – эстрадиол; PGE2 – простагландин E2; ERα – эстрогеновый рецептор α; ERβ – эстрогеновый рецептор β; PRB – рецептор прогестерона; HSD17β2 – 17β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2; StAR – острый регуляторный белок стероидогенеза. HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; PGH2 – простагландин H2; TXA2 – тромбоксан A2; TGFβ – трансформирующий фактор роста β; EPC – эндотелиальные клетки-предшественники; IGF-2 – инсулиновый фактор роста 2 и IGF-BP3 – IGF-связывающий белок; SDF-1 – фактор-1, полученный из стромальных клеток; BMDSCs – стволовых клеток костного мозга; PDGF – факторы роста тромбоцитов; FGF – фактор роста фибробластов; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов. ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; NK1R – рецептор нейрокинина 1; SP – вещество P; HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; α7nAChR – α7-никотинового ацетилхолинового рецептора; AN – ацетилхолин; Pak4 – P21-активируемая киназа 4; MMP-2, -9 – матриксные металлопротеазы 2 и 9; HGF – фактора роста гепатоцитов; ZEB1 и ZEB2 – цинковый пальцы 1 и 2.

Figure 1. Pathogenetic aspects of adenomyosis: JZ – junctional zone; TIAR – theory of tissue injury and repair hypothesis; EMID – hypothesis of endometrial-myometrial interface disruption; EMT – epithelial-mesenchymal transition; IL – interleukin; COX2 – cyclooxygenase-2; E2 – estradiol; PGE2 – prostaglandin E2; ERα – estrogen receptor α; ERβ – estrogen receptor β; PRB – progesterone receptor; HSD17β2 – 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; StAR – acute regulatory protein of steroidogenesis; HIF – hypoxia-inducible factors; PGH2 – prostaglandin H2; TXA2 – thromboxane A2; TGFβ – transforming growth factor β; EPC – endothelial progenitor cells; IGF-2 – insulin growth factor 2 and IGF-BP3 – IGF-binding protein; SDF-1 – factor-1 derived from stromal cells; BMDSCs – bone marrow-derived stem cells; PDGF – platelet growth factors; FGF – fibroblast growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor. ADRB2 – beta-2-adrenergic receptor; NK1R – neurokinin 1 receptor; SP – substance P; α7nAChR – α7-nicotinic acetylcholine receptor; AN – acetylcholine; Pak4 – P21-activated kinase 4; MMP-2, -9 – matrix metalloproteases 2 and 9; HGF – hepatocyte growth factor; ZEB1 and ZEB2 – Zn-finger E-box.

гиперэстрогенией, развивающейся по аналогичным описанным выше механизмам [31, 32, 33]. Причины развития локального гормонального дисбаланса до сих пор не установлены; предполагается роль генетических факторов – риск развития аденомиоза в 7-10 раз выше у женщин, имеющих родственника

с заболеванием первой степени родства [34]. Действие эстрогена приводит к сверхэкспрессии ESR2, его взаимодействию с коактиватором стероидных рецепторов (SRC-1) снижению опосредованного фактором некроза опухоли-α (TNF-α) апоптоза в аденомиоидных клетках и повышенному уровню провоспалительных

цитокинов [35]. Таким образом, местная гиперэстрогения создает благоприятные условия для развития эндометриоидного очага, представленного сложной многоклеточной структурой с новообразованными кровеносными сосудами и нервами. Известно, что стимулом ангиогенеза является гипоксия, основным маркером которой, как говорилось выше, является HIF-1 α , который взаимодействует с HIF-1 β и регулирует транскрипцию генов, вовлеченных в процессы гликолиза, ангиогенеза, метастазирования [36, 37]. Также гипоксия дополнительно активирует цепь реакций, обусловленных сверхэкспрессией COX-2, агрегацию тромбоцитов с прогрессированием гипоксии и усугублением гиперэстрогении по сходным с аденомиозом механизмам. Усиление ангиогенеза может быть обусловлено также активацией ЕРС, обеспечивающих восстановление и поддержание целостности сосудистой стенки. Наиболее важным из ангиогенных факторов при эндометриозе является VEGF-F, который участвует в процессе ангиогенеза и лимфоангиогенеза; последний лежит в основе современной теории участия лимфатической системы в развитии и рецидивировании эндометриоза [38]. Считается, что с помощью внеклеточных везикул VEGF-F транспортируется в сигнальные лимфатические узлы, где связывается со специфическими рецепторами на поверхности лимфатических эндотелиальных клеток, индуцируя лимфоангиогенез в направлении эндометриоидного очага. Лимфатические пути обеспечивают приток в очаг поражения иммунных клеток с образованием провоспалительных цитокинов [39]. Кроме того, в очаге эндометриоза отмечается повышенная экспрессия таких ангиогенных факторов, как TGF- β , IL-6, TNF- α [38].

Как уже было сказано ранее, основной жалобой женщины при эндометриозе является болевой синдром, который может быть объяснен активным процессом нейрогенеза. Нейротрофины, такие как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3), ТХА2, обуславливают выживание и дифференцировку сенсорных нейронов, преимущественно за счет симпатических [40]. Экспрессия нейротрофинов положительно коррелирует с локальной плотностью пучков нервных волокон вокруг очага поражения, со степенью фиброза и тяжестью болевого синдрома. При этом образованию нейротрофинов стромальными клетками эндометриоидного очага способствует IL-1 β [40, 41].

При развитии наружного эндометриоза, как и в случае аденомиоза, значение имеют сенсорные нервы и их БАВ (SP, NK1R), участвующие в поддержании воспаления и фиброгенеза. Так, при сенсорной денервации уменьшается объем очага поражения и длительно купируется болевой синдром, при

симпатической денервации уменьшение болевого синдрома имеет лишь временный эффект. Как симпатическая, так и сенсорная денервация приводят к снижению иммунореактивности в отношении маркеров пролиферации и фиброза [42].

Доказано влияние хронического стресса на прогрессирование эндометриоза и усугубление гипералгезии, что предположительно связано с активацией симпатoadrenalной системы, высвобождением катехоламинов, активацией и повышенной экспрессией ADRB2 и цАМФ-ответного элемента активирующего белка (CREB). Действие индуцированного стресса приводит к увеличению объема очага поражения на 97,1-100 %. Отметим, что под влиянием стресса происходит снижение экспрессии дофаминового D2-рецептора, что также наблюдается при злокачественных новообразованиях и сближает механизм развития данной патологии с эндометриозом [43].

Для женщин с наружным эндометриозом также характерно повышенное количество активированных макрофагов. Но у этих клеток отмечается, во-первых, снижение способности к фагоцитозу, что объясняется ингибированием PGE2 и низкой экспрессией в макрофагах MMP-9, а во-вторых, преобладание фенотипа M2, который считается иммуносупрессивной популяцией, модулирующей активность лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов и способствующей продукции провоспалительных цитокинов [44, 45]. Отмечается роль макрофагов в развитии хронической тазовой боли через экспрессию IGF-1, который, в свою очередь, индуцирует нейроангиогенез и сенсибилизацию нервных волокон [19, 46]. Основываясь на биологических эффектах макрофагов в настоящее время ведется изучение концепции «иммунологической памяти», авторы которой предполагают, что «натренированные» макрофаги, полученные в результате введения инъекции LPS (*E. coli* серотипа 0127: B8) в организм подопытной мыши, уменьшают рост очагов поражения и снижает выработку IL-6 и TNF- α в брюшине, что можно использовать как новый вектор в терапии эндометриоза [47]. У пациенток с эндометриозом обнаружено смещение баланса Th1/Th2 на ранних стадиях в сторону Th1-клеток, а на поздних – Th2-клеток вследствие сильной внутриклеточной экспрессии IL-4 и отсутствия IL-2 в лимфоцитах, что также оказывает иммуносупрессивное действие. Это согласуется с данными, сообщаемыми о снижении активности цитотоксических лимфоцитов, относительном снижении количества клеток Th1 и более высоком соотношении CD4/CD8 у женщин, страдающих эндометриозом [48]. Кроме того, отмечается поликлональная активация В-лимфоцитов с накоплением в крови антиэндометриальных антител (к эндометриальному трансферрину и к α -2-HS-гликопротеину,

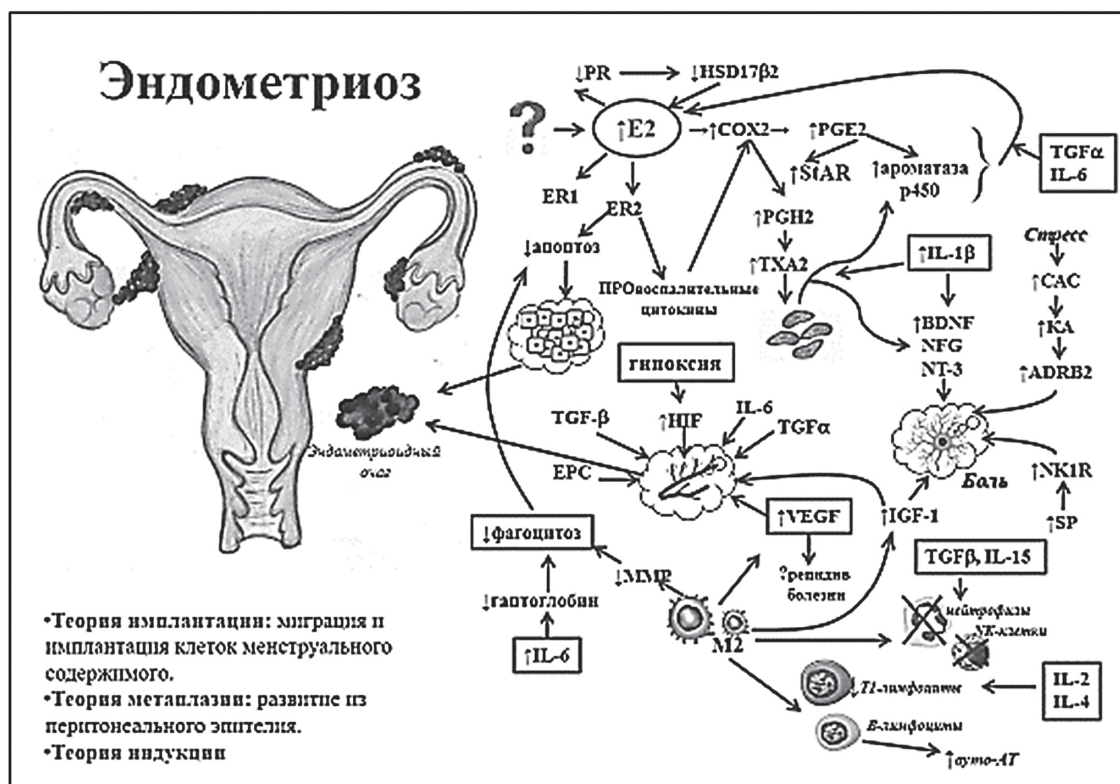


Рисунок 2. Патофизиологические механизмы развития эндометриоза: E2 – эстрадиол; ER1 – эстрогеновый рецептор 1; ER2 – эстрогеновый рецептор 2; COX2 – циклоксигеназа-2; PGE2 – простагландин E2; StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; PR – рецептор прогестерона; HSD17β2 – 17β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2. PGH2 – простагландин H2; TXA2 – тромбоксан A2; TGFβ – трансформирующий фактор роста β; TGFα – трансформирующий фактор роста α; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; EPC – эндотелиальные клетки-предшественники; IL – интерлейкин. BDNF – нейротрофический фактор мозга; NFG – фактор роста нервов; NT-3 – нейротрофин-3; SAS – симпатoadrenalная система; KA – катехоламины; ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; NK1R – рецептор нейрокинаина 1; SP – вещество P.

Figure 2. Pathophysiological mechanisms of endometriosis: E2 – estradiol; ER1 – estrogen receptor 1; ER2 – estrogen receptor 2; COX2 – cyclooxygenase-2; PGE2 – prostaglandin E2; StAR – acute regulatory protein of steroidogenesis; PR – progesterone receptor; HSD17β2 – 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; PGH2 – prostaglandin H2; TXA2 – thromboxane A2; TGFβ – transforming growth factor β; TGFα – transforming growth factor α; VEGF – vascular endothelial growth factor; HIF – hypoxia-inducible factor; EPC – endothelial progenitor cells; IL – interleukin. BDNF – brain-derived neurotrophic factor; NGF – nerve growth factor; NT-3 – neurotrophin-3; SAS – sympathoadrenal system; KA – catecholamines; ADRB2 – beta-2-adrenergic receptor; NK1R – neurokinin 1 receptor; SP – substance P.

тропомиозину 3, α-енолазе и эстрадиолу и т.д.) и снижением уровня комплемента [49].

Роль провоспалительных цитокинов при эндометриозе многогранно изучена, функции части из интерлейкинов уже были указаны выше. Значение IL-17A и IL-33 заключается в стимуляции миелоидных и лимфоидных иммунных клеток, IL-8 и IL-10 – в индукции передачи сигналов за счет рекрутирования факторов транскрипции для поддержания воспаления, увеличение размера очага поражения [50, 51, 52]. IL-6 и TNF-α стимулируют экспрессию ароматазы, также IL-6 приводит к увеличению секреции гаптоглобина, который прикрепляется к поверхности макрофагов и уменьшает фагоцитоз, наряду с другими

цитокинами (TGF-β, IL-15) подавляет цитотоксичность NK-клеток, помогая эктопическим клеткам эндометрия избежать иммунного ответа [19, 53, 54, 55].

Схема на рисунке 2 наглядно демонстрирует патогенез наружного эндометриоза.

В развитии эндометриоза выделяют три основные теории: имплантации, индукции и in situ. Ключевую роль в развитии патологии играют гормональный дисбаланс, проявляющийся гиперэстрогенией, гипоксия и иммунологические нарушения, которые, действуя в совокупности, запускают цепь реакций, лежащих в основе нейроангиогенеза, и, как следствие, приводящих к сохранению и развитию эндометриозного очага.

Заключение

Таким образом, общность патогенеза наружного и внутреннего эндометриоза заключается в гормональном дисбалансе, связанном с избыточной продукцией эстрогенов и подавлением регулирующего действия прогестерона, в запуске ангиогенеза через развитие гипоксии, в неконтролируемой пролиферации, в извращенном нейрогенезе и иммунологическом сдвиге.

Отличие внутренних и наружных форм будет определяться разностью триггеров развития заболеваний, прикладными точками действия, выраженностью нарушения формирования тканей, новообразованных сосудов и нервов. Кроме этого, иммунологические изменения, проявляющиеся извращением функционирования иммунокомпетентных клеток и накоплением провоспалительных цитокинов, в наибольшей степени касаются перитонеальной формы. Мы предполагаем, что это явление связано или со специфической локализацией эктопических очагов в брюшной полости с более богатым клеточным составом, чем в стенках и полости матки, или с недостаточным изучением иммунологических аспектов аденомиоза на настоящий момент. Отметим, что, несмотря на разнообразие молекул, концентрация которых изменяется в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и других биологических субстратах женщин при эндометриозе, ни одна из них не является специфической и может определяться и при других (в том числе гинекологических) заболеваниях, что снижает их диагностическую ценность.

Итак, эндометриоз, за которым закрепилось звание «загадочной болезни», продолжает оставаться таковым и на сегодняшний день, несмотря на объем проводимых исследований, направленных на поиск причины болезни, неинвазивного «золотого стандарта» и универсального метода лечения. Патогенетические аспекты состояния многогранные, сложные для изучения, имеющие множество пробелов в понимании и оставляющие за собой множество вопросов, но их знание и открытие продвигает современную науку к решению тех задач, которые помогут женщинам справиться с эндометриозом.

Литература / References

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022; (2): hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
2. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 10554. DOI: 10.3390/ijms221910554

3. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2021; 38(1): 10-18. DOI: 10.12701/yujm.2020.00444
4. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women's accounts of healthcare. *Human Reproduction*. 2016; 31(3): 554-562. DOI: 10.1093/humrep/dev337
5. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian Journal of Medical Research*. 2021; 154 (3): 446-454. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: Diagnosis and Management. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017.
7. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, Vercellini P, Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 303(1): 17-25. DOI: 10.1007/s00404-020-05797-8
8. Adewuyi EO, Sapkota Y, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M, Griffiths LR, Montgomery GW, Chasman DI, Nyholt DR. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020; 11 (3): 268. DOI: 10.3390/genes11030268
9. Stephanie J, Huisinigh CE, Chiuvè SE, Petruski-Ivleva N, Missmer SA. Depression, Anxiety, and Self-Directed Violence in Women With Endometriosis: A Retrospective Matched-Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2021; 190(5): 843-852. DOI: 10.1093/aje/kwaa249
10. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, Daniilidis A, Samartzis EP, Economopoulos KP. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 301(2): 355-367. DOI: 10.1007/s00404-020-05445-1
11. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesi N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2021; 27(2): 393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045
12. Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight J, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 486-503. DOI: 10.1093/humupd/dmz014
13. APPG on Endometriosis Inquiry Report 2020. Endometriosis in the UK: Time for Change. London, UK: All Party Parliamentary Group (APPG) on Endometriosis. 2017.

14. Protopapas A, Grimbizis G, Athanasiou S, Loutradis D. Adenomyosis: Disease, uterine aging process leading to symptoms, or both? *Facts, Views and Vision in ObGyn*. 2020; 12(2): 91.
15. Senturk LM, Imamoglu M. Adenomyosis: *What is New? Women's Health*. 2015; 11(5):717-724. DOI: 10.2217/whe.15.60
16. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(14): 4057. DOI: 10.3390/jcm11144057
17. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and Sterility*. 2018; 109(3): 371-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
18. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(2):485.
19. AlAshqar A, Reschke L, Kirschen GW, Borahay MA. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. *Biology of Reproduction*. 2021;105(1):7-31. DOI: 10.1093/biolre/iob054
20. Polak G, Banaszewska B, Filip M, Radwan M, Wdowiak A. Environmental Factors and Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(21):11025. DOI: 10.3390/ijerph182111025
21. Szubert M, Kozirog E, Wilczynski J. Adenomyosis as a Risk Factor for Myometrial or Endometrial Neoplasms-Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(4):2294. DOI: 10.3390/ijerph19042294
22. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(19):9941. DOI: 10.3390/ijerph18199941
23. Xu X, Cai X, Liu X, Guo SW. Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in Adenomyosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021; 19(1):25. DOI: 10.1186/s12958-021-00711-6
24. Yi KW, Kim SH, Ihm HJ, Oh YS, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Increased expression of p21-activated kinase 4 in adenomyosis and its regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in endometrial cells. *Fertility and Sterility*. 2015; 103(4):1089-1097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.124
25. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis. *Biology of Reproduction*. 2015; 92(2):35, 1-11. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124891
26. Chen M, Zhou Y, Xu H, Hill C, Ewing RM, He D, Zhang X, Wang Y. Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):8442. DOI: 10.1038/s41598-020-65606-9
27. Yoo JY, Ku BJ, Kim TH, Il Ahn J, Yang WS, Lim JM, Taketo MM, Shin JH, Jeong JW. β -catenin activates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Experimental and Molecular Medicine*. 2020; 52(10):1754-1765. DOI: 10.1038/s12276-020-00514-6
28. Zheng D, Duan H, Wang S, Xu Q, Gan L, Li J, Dong Q. FAK regulates epithelialmesenchymal transition in adenomyosis. *Molecular Medicine Reports*. 2018; 18(6):5461-5472. DOI: 10.3892/mmr.2018.9600
29. Liang N, Zhang W, Wang H, Shi W, Wang L, Ma L. Levonorgestrel Ameliorates Adenomyosis via lncRNA H19/miR-17/TLR4 Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020; (14):3449-3460. DOI: 10.2147/DDDT.S248095
30. Huang JH, Duan H, Wang S, Wang YY, Lv CX. Upregulated microRNA let-7a accelerates apoptosis and inhibits proliferation in uterine junctional zone smooth muscle cells in adenomyosis under conditions of a normal activated hippo-YAP1 axis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021; 19(1):81. DOI: 10.1186/s12958-021-00753-w
31. Marquardt RM, Kim TH, Shin, JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; (20): 3822. DOI: 10.3390/ijms20153822
32. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017; 96(6):659-667. DOI: 10.1111/aogs.13082
33. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, Qiu XM, Wang XQ, Zhu R, Li DJ, Li MQ. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *International Journal of Biological Sciences*. 2019; 15(13):2783-2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128
34. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020; 12 (1):7-17. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217
35. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Human Reproduction Update*. 2019; 25(4):473-485. DOI: 10.1093/humupd/dmz005
36. Li G, Lin Y, Zhang Y, Gu N, Yang B, Shan S, Liu N, Ouyang J, Yang Y, Sun F, Xu H. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell Death Discovery*. 2022; 8(1):29. DOI: 10.1038/s41420-022-00821-z
37. Maksym RB, Hoffmann-Młodzianowska M, Skibińska M, Rabijewski M, Mackiewicz A, Kieda C. Immunology and Immunotherapy of Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(24):5879. DOI: 10.3390/jcm10245879

38. Arablou T, Aryaeian N, Khodaverdi S, Kolahdouz-Mohammadi R, Moradi Z, Rashidi N, Delbandi AA. The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. *Scientific Reports*. 2021; 11(1):6054. DOI: 10.1038/s41598-021-85512-y

39. Li WN, Hsiao KY, Wang CA, Chang N, Hsu PL, Sun CH, Wu SR, Wu MH, Tsai SJ. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(41):25859-25868. DOI: 10.1073/pnas.1920037117

40. Yan D, Liu X, Guo SW. Neuropeptides Substance P and Calcitonin Gene Related Peptide Accelerate the Development and Fibrogenesis of Endometriosis. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):2698. DOI: 10.1038/s41598-019-39170-w

41. Peng B, Alotaibi FT, Sediqi S, Bedaiwy MA, Yong PJ. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Human Reproduction*. 2020; 35(4): 901-912. DOI: 10.1093/humrep/deaa017

42. Liu X, Yan D, Guo SW. Sensory nerve-derived neuropeptides accelerate the development and fibrogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*. 2019; 34(3): 452-468. DOI: 10.1093/humrep/dey392

43. Long Q, Liu X, Qi Q, Guo SW. Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor β 2. *Human Reproduction*. 2016; 31(11): 2506-2519. DOI: 10.1093/humrep/dew237

44. Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (19):10792. DOI: 10.3390/ijms221910792

45. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000 Research*. 2019; 8. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1

46. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007

47. Jeljeli M, Riccio LG, Chouzenoux S, Moresi F, Toullec L, Doridot L, Nicco C, Bourdon M, Marcellin L, Santulli P, Abrão MS, Chapron C, Batteux F. Macrophage Immune Memory Controls Endometriosis in Mice and Humans. *Cell reports*. 2020; 33(5):108325. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108325

48. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin D. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(22):5615. DOI: 10.3390/ijms20225615

49. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2019; 25(5):564-591. DOI: 10.1093/humupd/dmz018

50. Miller JE, Lingegowda H, Symons LK, Bougie O, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. IL-33 activates group 2 innate lymphoid cell expansion and modulates endometriosis. *JCI Insight*. 2021; 6(23):e149699. DOI: 10.1172/jci.insight.149699

51. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, Khalaj K, Fazleabas AT, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):17903. DOI: 10.1038/s41598-017-18224-x

52. Miller JE, Ahn SH, Marks RM, Monsanto SP, Fazleabas AT, Koti M, Tayade C. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Frontiers in Immunology*. 2020; (11):108. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00108

53. Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017; (23): 3801. DOI: 10.12659/msm.905226

54. De Andrade V, Nacul AP, Dos Santos BR, Lecke SB, Spritzer PM, Morsch DM. Circulating and peritoneal fluid interleukin-6 levels and gene expression in pelvic endometriosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 14(3):2317-2322. DOI: 10.3892/etm.2017.4794

55. Vinogradova OP, Artemova OI. The Efficacy of Human Papillomavirus Elimination during Treatment of Cervical disorders. *DoctorRu*. 2020;19(8):80–85.

Сведения об авторах

Намазова Милана Рашидовна, студент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(961)3521960; e-mail: milanamazova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2886-1780>

Орлова Екатерина Сергеевна, студент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(937)4129305; e-mail: ORLOVA123M@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7714-406X>

Артемова Ольга Игоревна, к. м. н., доцент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(963)1024551; e-mail: artyomovaolg@gmail.com

Author information

Milana R. Namazova, student, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(961)3521960; e-mail: milanamazova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2886-1780>

Ekaterina S. Orlova, student, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(937)4129305; e-mail: ORLOVA123M@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7714-406X>

Olga I. Artemova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(963)1024551; e-mail: artyomovaolg@gmail.com

Дата поступления: 18.12.2022

Дата рецензирования: 27.03.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 18 December 2022

Revision Received 27 March 2023

Accepted 26 June 2023

Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы)

Е. В. Енькова, Е. В. Киселёва, В. В. Енькова, К. И. Обернихин, Д. А. Маркин, В. В. Стрельцова, Е. Я. Сенцова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

Резюме. В структуре гинекологической патологии на долю дисбиотических расстройств отводится порядка 35 %. Цель: анализ литературных источников о роли влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь. Материалы и методы: анализ литературных данных, содержащих информацию о роли микробиома влагалища в снижении репродуктивных потерь (PubMed, E-library, Scopus). Результаты: был установлен нарастающий тренд частоты случаев дисбиотических расстройств влагалища во всем мире. Новые методы диагностики позволяют получать достоверные сведения о состоянии микробиома. Заключение: повышенный интерес со стороны мирового профессионального сообщества к проблеме демонстрирует и подчёркивает высокую значимость влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микробиом влагалища, репродуктивные потери, трансплантация микробиоты, микрофлора влагалища, дисбиотические расстройства, гинекология.

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

Для цитирования: Енькова ЕВ, Киселёва ЕВ, Енькова ВВ, Обернихин КИ, Маркин ДА, Стрельцова ВВ, Сенцова ЕЯ. Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-15-22

Vaginal microbiome on the guard of women's health (a review)

E. V. Enkova, E. V. Kiseleva, V. V. Enkova, K. I. Obernikhin, D. A. Markin, V. V. Streltsova, E. Ya. Sentsova

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh 394036, Russian Federation

Abstract. Dysbiotic disorders account for approximately 35 % in the structure of gynaecological pathology. The aim of the research: to analyse literature on the role of vaginal microbiome in preventing reproductive losses. Materials and methods: analysis of literature data containing information on the role of vaginal microbiome in reduction of reproductive losses (PubMed, E-library, Scopus). Results: a worldwide trend toward the increase in vaginal dysbiotic disorders incidence has been established. New diagnostic methods allow us to obtain reliable information about the state of the microbiome. Conclusion: the increased interest to the problem from the global professional community demonstrates and emphasises the high importance of vaginal microbiome in preventing reproductive losses.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal microbiome, reproductive losses, microbiota transplantation, vaginal microflora, dysbiotic disorders, gynaecology.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Enkova EV, Kiseleva EV, Enkova VV, Obernikhin KI, Markin DA, Streltsova VV, Sentsova EYa. Vaginal microbiome on the guard of women's health (a review). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-15-22

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – распространенный, перспективный и быстроразвивающийся вариант лечения бесплодия. Успех от использования ВРТ определяется качеством биологического материала: яйцеклетки и сперматозоидов, а также состоянием материнской среды, обеспечивающей поддержание процессов имплантации и развития эмбриона. Таким образом, в ВРТ задействованы три уникальных среды: 2 материнских (яйцеклетка и состояние репродуктивной системы) и 1 отцовская (качество спермы). Решающим фактором, обеспечивающим имплантацию и нормальное развитие эмбриона, является состояние ткани эндометрия как в микробиотическом, так и в иммунологическом аспекте [1].

Миллиарды микроорганизмов (бактерии, археи, грибы, фаги, вирусы) обитают в человеческом организме, и по мере изучения их свойств было установлено, что микробиом, как совокупность микробных ассоциаций, определяет физиологическую функцию

практически каждого органа, колонизированного бактериями [2]. Первые исследования, проведенные в отношении непатогенных бактерий, колонизирующих организм человека, были проведены в отношении кишечной палочки кишечника здоровых детей [3]. В последующем, на протяжении 20 века были открыты комменсальные бактериальные ассоциации, населяющие различные части человеческого тела: носовая и ротовая полость, кожа, урогенитальный тракт [3]. В 1988 году Whipps et al. впервые ввели понятие «микробиом», под которым понимали: микробное сообщество, занимающее четко определенную среду обитания в человеческом организме, обладающее различными физико-химическими свойствами. Важным моментом является различие понятий «микробиом» и «микробиота». Термин «микробиота» применителен к микробному сообществу в определенной среде организма, в то время как под «микробиомом» понимают качественные и количественные характеристики микроорганизмов в конкретной среде, с поправкой

на условия окружающей среды и взаимного взаимодействия [4].

В то время как 80 % микробных ассоциаций сосредоточено преимущественно в желудочно-кишечном тракте, 9 % микробиоты колонизирует урогенитальный тракт [5, 6]. Ранее считалось, что мочевыводящие пути являются стерильной нишей тела, но с совершенствованием методов лабораторной и инструментальной диагностики было установлено, что определенные бактериальные сообщества отвечают за поддержание состояния мочевого выделительной системы: изменения в этом микробиоме связаны с урологическими расстройствами (недержание мочи, урологический рак, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря) [7]. Со здоровым мочеполовым статусом ассоциировано доминирование лактобацилл во влагалищном микробиоме. Лактобациллы продуцируют молочную кислоту и обеспечивают антимицробную защиту влагалища посредством поддержания низкого уровня рН, ингибирующего рост большинства бактерий. Также, ранее считалось, что полость матки является стерильным органом, но тем не менее и в ней была выделена органоспецифическая микробная ассоциация с преобладанием различных штаммов *Lactobacillus*, участвующих в реализации процессов имплантации и нормального развития эмбриона, а также в пролонгации беременности и предупреждении преждевременных родов [10,11].

Данные о качественной характеристике микробиома могут быть получены с помощью лабораторных методик, основанных на культивировании микробных ассоциаций или секвенировании генома. Большинство ранее проведенных исследований в отношении микробиома были проведены с использованием культуральных методик с окрашиванием клеток, оценкой морфологических свойств и биохимической активности [12]. Культуральный метод имеет ряд недостатков: отнимает много времени на выделение культуры и малоинформативен, поскольку даёт информацию только о тех бактериях, метаболические субстраты которых обеспечиваются микробным ландшафтом культуры [13]. Таким образом, многие микроорганизмы не могут быть должным образом идентифицированы культуральными методами, что, в конечном счёте, приводит к недооценке разнообразия микробиома влагалища. Наравне с недостатками, культуральный метод имеет и ряд преимуществ: доступность, решающее значение в оценке фенотипических признаков и идентификации микробных тел с последующей клинической интерпретацией [14].

С целью выделения некультивируемых бактерий во влагалищном микробиоме применяются молекулярные методы диагностики [15, 16]. Секвенирование генов, связанных с рибосомальной РНК (рРНК) 16s,

изменило подход к изучению микробиома [17]. рРНК 16s является компонентом малой субъединицы 30s прокариотической рибосомы, в связи с чем гены, кодирующие этот компонент, используются для реконструкции филогений из-за медленной скорости геномной эволюции [17]. В частности, высоко вариабельные области внутри гена, служащими молекулярными маркерами, могут быть использованы с целью идентификации рода и вида микроорганизма [18, 19]. Данная технология, основанная на секвенировании генома, позволяет обнаруживать микроорганизмы путём прямого выделения и клонирования ДНК из группы микроорганизмов с целью получения дополнительной информации о физиологии и экологии микробиома [1].

Метагеномика представляет собой весь геном всех микробов в определенной среде, в то время как одно-клеточная геномика относится к геномам отдельных клеток, содержащих или не содержащих полный генетический спектр в микробиоте. Высокая вероятность качественного выделения микроорганизмов в условиях культурно-независимых исследований определяется качеством и количеством метагеномной ДНК, выделенной из представленных образцов биоматериала. Многие годы выделение метагеномной ДНК высокого качества из гетерогенного источника (фекалии, микробиом влагалища) было сложной задачей, и на сегодняшний день исследования в данном направлении проводятся многими исследовательскими центрами и научно-исследовательскими институтами [20].

Для детального анализа микробиома влагалища и его влияния на репродуктивные исходы в случаях применения ВРТ необходимо иметь представление о его нормальном физиологическом состоянии. Микробиом влагалища играет немаловажную роль в защите тканей и организма хозяина от грибковых, бактериальных и вирусных патогенов, формируя барьер первой линии внешней защиты нижних половых путей. В случаях ведения родов через естественные пути микробиом влагалища колонизирует новорожденного, тем самым обеспечивается начальное формирование иммунной системы ребенка [21]. Микробиота может ингибировать гистоновые деацетилазы (HDAC), оказывая влияние на микроглию, продукцию нейротрансмиттеров, проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с короткоцепочными жирными кислотами и рецепторами свободных жирных кислот в головном мозге [22, 23].

Вид *Lactobacillus* превалирует в микробиоме нижних половых путей в концентрации 10^7 - 10^8 КОЕ на 1 грамм влагалищной жидкости. Отдельные виды присутствуют во влагалище в небольшом количестве на протяжении всей жизни женщины. Ведущая роль в поддержании данного вида в микробиоме отводится

эстрогенам. Под влиянием эстрогена клетки влагалища существенно пролиферируют и удерживают гликоген, тогда как прогестерон способствует цитолизу и разрушению этих клеток. Гликоген высвобождается из клеток и посредством *Lactobacillus* расщепляются на глюкозу, мальтозу и побочные продукты метаболизма, среди которых лактат, создающий физиологический уровень pH [24]. Продукция молочной кислоты является отличительной чертой нормального вагинального микробиома, обеспечивающего поддержание уровня pH, поскольку снижение уровня pH ниже 4,0 создает условия для формирования неблагоприятной среды для роста патогенных бактерий [25]. Средняя концентрация лактата во влагалище *in vivo* составляет $0,79 \pm 0,22$ %, обеспечивая поддержание физиологического pH = $3,8 \pm 0,2$ [26]. Молочная кислота блокирует гистоновые деацетилазы, тем самым улучшая транскрипцию генов и репарацию ДНК, индуцируя аутофагию в эпителиальных клетках и способствуя поддержанию тканевого гомеостаза [27]. Бактерии, участвующие в бактериальном вагинозе, могут быть ингибированы молочной кислотой, но не пероксидом водорода [28].

Лактобациллы могут быть длинными или короткими грамположительными палочками, но также могут быть сферическими (коккоидными) или булавовидными. Они индуцируют цитокины и перекрестные реакции с иммунными клетками эпителия влагалища (такими как клетки Лангерганса или дендритными клетками), продуцируя лактат, H_2O_2 , биоповерхностные вещества и молекулы коагрегации, препятствующих адгезии факультативных патогенных бактерий [27].

В ряде исследований был проведен анализ микробиома влагалища в различных этнических группах с оценкой состава микробиоты, что подчеркивает клиническую значимость в оценке качества реакции вагинальной среды на инфекцию [29, 30]. Помимо этнической принадлежности на свойства микробиома влагалища оказывают влияние как физиологические события в жизни женщины: менструальный цикл, беременность, так и сексуальная активность, приверженность к гигиене и лечению [31].

Verhelst et al. в ряде исследований использовали комбинацию окрашивания по Граму и секвенирования 16S рРНК с целью анализа микробиома влагалища 197 беременных женщин. Были установлены статистически достоверные различия в соответствующих доминирующих видах *Lactobacillus* [32]. Были идентифицированы четыре основных вида лактобактерий: *Lactobacillus crispatus* (*L. crispatus*), *Lactobacillus iners* (*L. iners*), *Lactobacillus jensenii* (*L. jensenii*) и *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*) [16]. В настоящее время нам известно о 261 виде *Lactobacillus*, некоторые из которых получили новые названия в 2020 году [33].

Микробиом влагалища может быть классифицирован на группы в зависимости от состава и доминирующего вида *Lactobacillus*. Ravel et al. в своих работах создали пять групп – типы состояния сообщества (CST), обозначенный как I, II, III, IV и V, содержащий 105, 25, 135, 108 и 21 микробный таксон соответственно [29]. Степень I характеризовалась доминированием *Lactobacillus crispatus* и была обнаружена у 26,2 % анализируемой популяции, тогда как степени II (6,3 %), III (34,1 %) и V (5,3 %) *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus jensenii* соответственно [29]. Эти четыре основные группы были отмечены у белых и азиатских женщин. Степень IV, обнаруженная в основном у чернокожих и испаноязычных женщин, включала первичные анаэробные бактерии рода *Gardnerella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Megasphaera* и *Sneathia* [25, 29]. Была отмечена также корреляция между CST IV и преждевременными родами у кавказских и африканских женщин.

Состав микробиома влагалища определяется такими факторами как: возраст, акушерский анамнез, сексуальная активность, курение, лекарственная терапия гормональными препаратами [25]. Так, состав микробиома влагалища претерпевает ряд изменений на протяжении всей жизни женщины: от менархе до менопаузы [36]. Как было отмечено выше первичная колонизация в момент родов ассоциируется с долгосрочными последствиями как для общесоматического здоровья, так и для состояния репродуктивной системы, в частности. Так, в ряде исследований было доказано, что женщины, рожденные путем кесарева сечения, имели более высокий риск развития бактериального вагиноза по сравнению с женщинами, рожденных естественным путём [37, 38, 39]. Из-за влияния плацентарных гормонов в течение короткого промежутка времени микробиом новорожденной девочки имеет микробиом влагалища с преобладанием *Lactobacillus* (виды *Lactobacillus*, *Prevotella*), похожий на микробиом матери [40]. До периода полового созревания, когда в организме повышается продукция эстрогенов, влагалищный микробиом девочки имеет сходство с бактериальным вагинозом (преобладание грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий, а также грамотрицательных аэробных бактерий), с высоким pH и большей восприимчивостью к вагинальной инфекции [36]. В репродуктивном возрасте уровень эстрогенов колеблется во время менструального цикла: эстроген повышается во время фолликулярной фазы, достигает своего пика при овуляции, а затем снижается в лютеиновой фазе. Эти колебания вызывают изменения в микробиоме влагалища, что объясняет снижение числа микробных тел вида *Lactobacillus* в половых путях женщин в постменопаузе из-за низкого уровня эстрогенов

[41]. Высокий уровень циркулирующих эстрогенов у женщин репродуктивного возраста вызывает отложения гликогена во влагалищном эпителии, которые способствуют росту глюкозо-ферментирующих видов *Lactobacillus* [25]. В ряде исследований, сообщалось об индивидуальных различиях в составе микробиома влагалища, а также об изменениях в течение репродуктивной жизни женщины [29]. Во время перименопаузы микробиом влагалища имеет сходство по составу с микробиомом женщин в период пременопаузы, но с поправкой на концентрацию *Lactobacillus*, что приводит к сдвигу от кислого к более нейтральному значению pH. Во время постменопаузы во влагалищном микробиоме отмечается преобладание *Gardnerella*, *Prevotella* и *Atopobium* над числом лактобацилл, что приводит к нейтральному значению pH [36].

Незащищенный половой акт является одним из факторов, оказывающих влияние на влагалищный микробиом. Сперма является щелочным веществом, которое временно повышает pH влагалища и может принести новые микробные виды и штаммы во влагалищный микробиом из микробиоты полового члена. Микробиотическая система ежедневно подвергается индивидуальным сдвигам. Динамические краткосрочные изменения происходят в микробиоте во время менструального цикла и через сексуальное поведение могут оставаться в относительно стабильном балансе даже при частой и разнообразной сексуальной активности (например, анальном половом акте) [31].

Снижение числа вагинальных лактобацилл, повышение pH влагалища и сдвиг в популяции в пользу меньших H_2O_2 -продуцирующих или менее адгезивных видов *Lactobacillus* приводит к нарушению баланса влагалищной флоры и, в конечном счёте, к дисбактериозу. Изначально, это не является симптомом бактериального вагиноза, как сформировавшегося патологического процесса, а лишь отражает потенциальный риск в отношении вагинального инфицирования. Дисбактериоз часто рассматривается как предварительная стадия бактериального вагиноза. В патогенезе вульвовагинального кандидоза нарушенная флора влагалища, по-видимому, благоприятствует разрастанию *Candida*, хотя известно, что вагинальные микозы являются нормальным явлением во флоре лактобацилл. Распространенность дисбактериоза в популяции на сегодняшний день остаётся не изученной, поскольку зачастую течение заболевания бывает бессимптомным. Даже бактериальный вагиноз, наиболее распространенное микробиологическое расстройство влагалищной среды у взрослых женщин, вызывает характерные симптомы только в половине случаев [42].

Гарднер и Дьюкс наблюдали относительный дефицит лактобактерий и чрезмерный рост анаэробных

бактерий в случаях бактериального вагиноза и назвали это вагинальное расстройство *Haemophilus vaginalis vaginitis*. Авторы впервые описали «клетки-подсказки» в 1955 году [43], тогда как Amsel et al. предложили первые диагностические критерии в 1983 году [44]. Отсутствие H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий, а также чрезмерный рост *Gardnerella vaginalis* и других анаэробных грамотрицательных стержней и грамположительных кокков, по-видимому, является наиболее важным фактором, участвующим в реализации клинической картины бактериального вагиноза [45]. Кроме того, секвенирование изолятов 16S рРНК Illumina от 14 пациентов с бактериальным вагинозом показало огромную неоднородность видов между пациентами. Таким образом, ни один патоген не несет ответственности за возникновение вагиноза [46].

Критерии Амселя используются для установления диагноза вагиноза в клинической практике. Должны присутствовать три из четырех критериев: а) не менее 20 % ключевых клеток при микроскопии влажных микропрепаратов; б) «рыбный» запах после добавления 10 % гидроксида калия во влагалищные выделения; в) pH влагалища более 4,5; г) тонкие, однородные или молочные выделения из влагалища [25, 44].

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза является распространенным явлением в клинической практике. Первичное лечение изначально успешно в 80–90 % случаев, но рецидивы возникают более чем у 30 % женщин в течение первых трех месяцев. В течение шести лет рецидивы происходят более чем у 50 % женщин. Бактериальная биопленка, прилипшая к эпителию при хроническом рецидивирующем бактериальном вагинозе не может быть удалена посредством антибиотикотерапии и, вероятно, является причиной высокой частоты возникновения рецидивов [28].

В ряде эпидемиологических исследований была установлена связь между составом микробиома влагалища и неблагоприятными последствиями для здоровья. Более низкая доля или обилие *Lactobacillus* и более высокая доля факультативных и облигатных анаэробов, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* или *Sneathia* коррелируют с высоким риском приобретения инфекций передаваемых половым путем (ИППП), в частности: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гонорея, хламидиоз, трихомонада, вирус простого герпеса (ВПГ), а также заболевания, не передающиеся половым путем, такие как кандидоз и инфекции мочевыводящих путей [48, 49, 50, 51]. Кроме того, бактериальный вагиноз связан с заболеваемостью и распространенностью вируса папилломы человека (ВПЧ), наряду с сопутствующим развитием интраэпителиальной неоплазии шейки матки и высоким риском развития рака шейки матки [52, 53].

Бактериальным вагинозом страдают 20–50 % женщин репродуктивного возраста. Из-за вышеупомянутого более высокого риска заболеваний, передающихся половым путем, бактериальный вагиноз представляет собой фактор риска субфертильности и бесплодия, включая трубное бесплодие после хламидиоза или воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Однако бактериальный вагиноз без ИППП встречается примерно у 19 % бесплодной популяции. Он остается субклиническим довольно часто и изменяет микробиом влагалища, поскольку он переходит из среды, в которой доминируют виды *Lactobacillus*, в среду, в которой доминируют гетерогенные анаэробные бактерии, такие как *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae*. Кроме того, сообщалось о более высоком риске преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек [3, 54, 55, 56, 57].

Микробиом влагалища является важным фактором при использовании ВРТ в клинической практике, поскольку рецидивирующие неудачи имплантации и/или привычное невынашивание могут быть признаком дисбактериоза вагинального микробиома и рассматриваться как отправная точка для диагностических исследований и терапии. Babu et al. провели когортное исследование в Индии и проанализировали 200 вагинальных мазков 84 здоровых женщин (группа 1) без гинекологических расстройств и 116 вагинальных мазков женщин с проблемами фертильности (группа 2), посещающих клиники репродукции [58]. Во влагалищной флоре группы 1 преобладали виды *Lactobacillus* (40; 27,8 %), за которыми следовали *Micrococcus* (22; 15,3 %), *Enterococcus* (16; 11,1 %) и coagulase-отрицательный *Staphylococcus spp.* (12; 8,3 %). В группе 2, с другой стороны, наиболее доминирующей флорой были *Candida spp.* (30; 26,5 %) и *Enterococcus* (26; 23 %), за которыми следовали грамотрицательные бациллы, такие как *E. coli* (16; 14,1 %). Процент видов *Lactobacillus* был относительно низким (4; 3,5 %) у женщин с проблемами фертильности. Бессимптомный вагиноз присутствовал у 32 женщин (27,6 %) из группы 2 и шести женщин (7,1 %) из группы 1 [58]. Так, Babu et al. рекомендуют прохождения скрининга оценки флоры влагалища, особенно у женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия [58].

Существующие на сегодняшний момент подходы к лечению бактериального вагиноза подразумевают применение антибиотиков (метронидазол), препаратов эстрогена, молочной и борной кислоты, вагинальные пробиотики лактобацилл. Тем не менее, эти вмешательства различаются по своей эффективности и полностью не снижают риски возникновения рецидива бактериального вагиноза. В этом отношении, трансплантация вагинальной микробиоты является перспективным вмешательством лечения

данной нозологии. Материал (вагинальные выделения) забирается у донора, проходит проверку на ИППП и в дальнейшем обрабатывается при участии антибиотиков, гормональных препаратов, пробиотиков и кислотно-щелочных буферов. Подвергшийся обработке донорский материал вводится во влагалище пациентки с бактериальным вагинозом. В дальнейшем, производится контроль состава влагалищной микрофлоры: оценка степени смещения влагалищной микробиоты в доминантную конфигурацию *Lactobacillus*.

Результаты применения трансплантации влагалищной микробиоты в терапии рецидивирующего бактериального вагиноза демонстрирует потенциальную эффективность данного подхода: долгосрочная ремиссия была достигнута для четырех из пяти реципиентов. Малоизученным остается вопрос применения данной методики в более крупных масштабах, поскольку каждая процедура забора донорского материала требует детального тестирования на носительство вагинальных патогенных микроорганизмов и вирусы (например, ВПГ или ВПЧ). Тем не менее, исследования трансплантации донорской влагалищной микробиоты, вероятно, дадут новое понимание факторов, обеспечивающих успешную модуляцию микробиоты влагалища реципиента. В последующем, данные наработки могут быть задействованы при производстве пробиотических препаратов *Lactobacillus* в производственных масштабах [59].

Таким образом, вышеуказанные сведения демонстрируют высокую значимость состояния влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь. Так, дисбиотические расстройства влагалища, бактериальный вагиноз, отсутствие отдельных видов лактобактерий может привести к неудаче имплантации. Сложное межвидовое взаимодействие штаммов *Lactobacillus* обеспечивает поддержание равновесного состояния здоровой влагалищной флоры, так, *Lactobacillus crispatus*, защищает женский организм от бактериального вагиноза и оказывает положительное влияние на сохранение фертильности. Введение в диагностическую программу скрининга женского населения оценку состояния влагалищного микробиома позволит обеспечить раннюю диагностику и своевременное лечение дисбиотических состояний влагалища.

Литература / References

1. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertility Sterility*. 2015; (104):1364–1371. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012
2. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research*. 2018;(15):1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679

3. Garcia-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, Schuppe-Koistinen I, Nielsen HS, Vieira-Silva S, Laven J. The reproductive microbiome—Clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;(41):443–453. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.014.
4. Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge NM, editor. *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester University Press; Manchester, UK: 1988. 176 p.
5. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. *Seminar in Reproductive Medicine*. 2014;(32):35–42. DOI: 10.1055/s-0033-1361821.
6. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, Alonso R, Alama P, Remohi J, Pellicer A. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; (215):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
7. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus*. 2018;(4):128–138. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.001
8. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Frontiers in Immunology* 2018;(9):208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208
9. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota – New player in town. *Fertility and Sterility*. 2017;(108):32–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034
10. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;(569):641–648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
11. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;(18):40–50. DOI: 10.1002/rmb2.12249
12. Hok TT, Loen LK, Tjia NT. Comparative bacteriology of the endocervical mucus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1967; (98):781–783. DOI: 10.1016/0002-9378(67)90193-7
13. Vitale SG, Loen LK, Tjia NT. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(23):180. DOI: 10.3390/ijms23010180
14. Wolf EA, Rettig HC, Lupatsii M, Schluter B, Schafer K, Friedrich D, Graspeuntner S, Rupp J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):10815. DOI: 10.3390/ijms221910815
15. Burton JP, Reid G. Evaluation of the Bacterial Vaginal Flora of 20 Postmenopausal Women by Direct (Nugent Score) and Molecular (Polymerase Chain Reaction and Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) Techniques. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;(186):1770–1780. DOI: 10.1086/345761
16. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS, So JS, Nader-Macias ME, Simoes JA, Tao L. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *Journal of Applied Microbiology*. 2002;(92):451–459. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2002.01547
17. Yarza P, Yilmaz P, Pruesse E, Glockner FO, Ludwig W, Schleifer KH, Whitman WB, Euzéby J, Amann R, Rossello-Mora R. Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;(12):635–645. DOI: 10.1038/nrmicro3330
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; (308):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
19. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2005;(102):7952–7957. DOI: 10.1073/pnas.0503236102
20. Kumar J, Kumar M, Gupta S, Ahmed V, Bhambi M, Pandey R, Chauhan NS. An Improved Methodology to Overcome Key Issues in Human Fecal Metagenomic DNA Extraction. *Genom Proteom Bioinform*. 2016;(14):371–378. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.06.002.
21. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2010;(107):11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
22. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2014; (817):195–219.
23. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014;(111):2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
24. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: High D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reproduction*. 2001;(16):1809–1813. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1809.
25. Garcia-Velasco J, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: A review. *Reproductive Biomedicine Online*. 2017;(35):103–112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.04.005
26. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: Lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology*. 2019;(19):13. DOI: 10.1186/s12866-019-1388-8

27. Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG – International Journal Obstetrics and Gynaecology*. 2017;(124):606–611. DOI: 10.1111/1471-0528.14390
28. O’Hanlon DE, Moench TR, A Cone R. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infectious Diseases*. 2011;(11):200. DOI: 10.1186/1471-2334-11-200
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2011; 108((Suppl. S1)):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
30. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, Foster JA, Forney LJ. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME Journal*. 2007;(1):121–133. DOI: 10.1038/ismej.2007.12
31. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sciences Translational Medicine*. 2012;(4):132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605
32. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, van Simaey L, de Ganck C, de Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiology*. 2005;(5):61. DOI: 10.1186/1471-2180-5-61
33. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, O’Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020;(70):2782–2858. DOI: 10.1099/ijsem.0.004107
34. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2015;(112):11060–11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
35. Nelson DB, Shin H, Wu J, Dominguez-Bello MG. The Gestational Vaginal Microbiome and Spontaneous Preterm Birth among Nulliparous African American Women. *American Journal Perinatology*. 2016;(33):887–893.
36. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Frontiers in Microbiology*. 2022;(13):819958. DOI: 10.3389/fmicb.2022.819958
37. Stennett CA, Dyer TV, He X, Robinson CK, Ravel J, Ghanem KG, Brotman RM. A cross-sectional pilot study of birth mode and vaginal microbiota in reproductive-age women. *PLoS ONE*. 2020;(15):e0228574. DOI: 10.1371/journal.pone.0228574
38. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012;(9):565–576. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144
39. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2018;(15):e1002494. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002494
40. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Frontiers in Microbiology*. 2016;(7):1031. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01031
41. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics. *Interdisciplinary Perspectives of Infectious Diseases*. 2008; (2008):256490. DOI: 10.1155/2008/256490
42. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2016;(902):83–93
43. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis*-vaginosis: A newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. 1955;(69):962–976. DOI: 10.1016/0002-9378(55)90095-8
44. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *American Journal Medicine*. 1983;(74):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
45. Eschenbach DA, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Aura J, Stapleton A, Hooton TM. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium. *Contraception Journal*. 2000; (62):107–112. DOI: 10.1016/S0010-7824(00)00155-4
46. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallen A, Fredlund H, Jensen JS, Engstrand L, Unemo M. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age--sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS ONE*. 2013;(8):e60670. DOI: 10.1371/journal.pone.0060670
47. Nugent RP, A Krohn M, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1991; (29):297–301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
48. Borgdorff H, Tsvitsivadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndaiyisaba GF, Schuren FH, van de Wijgert JH. *Lactobacillus*-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and

genital HIV viral load in African women. *ISME Journal*. 2014;(8):1781–1793. DOI: 10.1038/ismej.2014.26

49. McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, Richardson BA, Yuhaskis K, Fiedler TL, Mandaliya KN. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: A nested case-control study. *Lancet Infectious Diseases*. 2018;(18):554–564. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30058-6

50. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. *Journal Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2011;(121):4610–4617. DOI: 10.1172/JCI57172

51. Van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, Speksnijder A, Ravel J, de Vries HJC. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: A case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;(94):117–123. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053133

52. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;(221):9–18 e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011

53. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG – International Journal Obstetrics and Gynecology*. 2020;(127):171–180. DOI: 10.1111/1471-0528.15854

54. Mastromarino P, Capobianco D, Campagna G, Laforgia N, Drimaco P, Dileone A, Baldassarre ME. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *BioMetals Journal*. 2014;(27):1077–1086. DOI: 10.1007/s10534-014-9762-3

55. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, Terzidou V, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;(16):9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x

56. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, Lewis H, Kindinger L, Terzidou V, Bourne T. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Translational Research*. 2019; (207):30–43. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.12.005

57. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients. *Human Reproduction*. 2016;(31):795–803. DOI: 10.1093/humrep/dew026

58. Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, Reddy SV, Kokan A. Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. *Journal Clinical Diagnoses Research*. 2017;(11):DC18–DC22. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28296.10417

59. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morre SA, de Jonge JD, Poort L, Cuypers W, Beckers NGM, Broekmans FJM. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*. 2019;(34):1042–1054. DOI: 10.1093/humrep/dez065

Сведения об авторах

Енькова Елена Владимировна, д. м. н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Киселёва Елена Владимировна, к. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: e.v.kiseleva@vrgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>

Енькова Валерия Вадимовна, к. м. н., ассистент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova_leva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Обернихин Кирилл Игоревич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: kirill.obernix@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6211>

Маркин Дмитрий Андреевич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: 9atda132@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0232-1409>

Стрельцова Валерия Валерьевна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: strelsovalera28@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7280-9624>

Сенцова Елена Яковлевна, соискатель, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: 4663602@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>

Author information

Elena V. Enkova, Dr. Med. Sci., Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Elena V. Kiseleva, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: e.v.kiseleva@vrgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>

Valeria V. Enkova, Cand. Med. Sci., Assistant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: enkova_leva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Kirill I. Obernikhin, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: kirill.obernix@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6211>

Dmitry A. Markin, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: 9atda132@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0232-1409>

Valerya V. Streltsova, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: strelsovalera28@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7280-9624>

Elena Y. Sentsova, applicant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: 4663602@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>

Дата поступления: 10.02.2023
Дата рецензирования: 21.06.2023
Принято к публикации: 26.06.2023

Received 10 February 2023
Revision Received 21 June 2023
Accepted 26 June 2023

© ЗИГАНШИН А. М., МУЛЮКОВ А. Р., РАЗБЕЖКИНА Ю. Ю., НАГИМОВА Э. М.

УДК 618.112.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Факторы риска, влияющие на овариальный резерв

А. М. Зиганшин, А. Р. Мулюков, Ю. Ю. Разбежкина, Э. М. Нагимова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация

Резюме. В статье представлена информация о функциональной возможности яичников, характеризующейся показателем овариального резерва, а также факторах, влияющих на скорость его истощения. Раскрываются как физиологические причины уменьшения фолликулярного потенциала, так и патологические. Представлены такие факторы, влияющие на овариальный резерв, как воспалительные заболевания малого таза, интоксикации, недоношенность, ожирение, влияние лучевой и химиотерапии, алкоголизма и пристрастия к курению, а также профессиональные факторы, которым подвержена женщина на рабочем месте. Все эти данные показывают необходимость продолжения исследований в данной области и высокую необходимость организации просветительской деятельности будущих мам.

Ключевые слова: овариальный резерв, яичник, фолликулы, менархе, менопауза, бесплодие.

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

Для цитирования: Зиганшин АМ, Мулюков АР, Разбежкина ЮЮ, Нагимова ЭМ. Факторы риска, влияющие на овариальный резерв. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):23-29. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Risk factors affecting the ovarian reserve

A. M. Ziganshin, A. R. Mulykov, Yu. Yu. Razbezhkina, E. M. Nagimova

Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

Abstract. The article provides information on the functionality of the ovaries, characterised by the indicator of ovarian reserve, as well as factors affecting the rate of its depletion. Both physiological reasons for the decrease in follicular potential and pathological ones are considered. The article presents such factors influencing the ovarian reserve as pelvic inflammatory disease, intoxication, prematurity, obesity, the influence of radiation and chemotherapy, alcoholism and smoking addiction as well as occupational factors that a woman is exposed to in the workplace. All these data show the need to continue research in this area and the high need to organise educational activities for expectant mothers.

Key words: ovarian reserve, ovary, follicles, menarche, menopause, infertility.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ziganshin AM, Mulykov AR, Razbezhkina YUYU, Nagimova EM. Risk factors affecting the ovarian reserve. *Siberian Medical Review.* 2023;(4): 23-29. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Патология яичников продолжает оставаться распространенной проблемой в структуре гинекологической заболеваемости. Яичники представляют собой одну из важнейших структур репродуктивного здоровья женщины, так как в них происходит созревание яйцеклеток и развитие желтого тела в результате овуляции. Функциональная возможность яичников определяется показателем овариального резерва (ОР), т.е. способность к формированию здорового фолликула с возможностью созревания зрелой яйцеклеткой. Данное понятие характеризуется числом фолликулов в яичнике и адекватным ответом на стимулирующее воздействие гонадотропными гормонами, а также по нему можно судить о репродуктивном потенциале женщины [1]. При различных патологических процессах, а также на фоне некоторых физиологических состояний ОР яичников может снижаться [2, 3].

Поиск публикаций проводился по данным российской и зарубежной литературы, осуществлялся в поисковых системах: PubMed, РИНЦ, Cyberleninka, eLibrary и др. Проведен обзор отечественных и зарубежных

научных работ по теме исследования «Факторы риска, влияющие на овариальный резерв», проводился с использованием поисковых ключевых слов: «овариальный резерв», «яичник», «фолликулы», «менархе», «менопауза», «бесплодие». Материал был собран из списков литературы обзорных статей. В работу не включены тезисы докладов с научных конференций. Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования. Окончательный список литературы был сформирован по релевантности проанализированного материала. Поскольку данная работа представляет собой повествовательный обзор, не метаанализ, мы признаем, что существует вероятность определенной предвзятости в темах, выбранных для данной работы здесь, и в статьях, выбранных для включения в исследование.

Физиологические факторы, определяющие ОР

Одним из физиологических факторов, влияющих на ОР, является объем примордиального пула к моменту становления менструальной функции. Многостадийный процесс развития фолликулов –

от примордиальных фолликулов до потенциально оплодотворяемых яйцеклеток – происходит под контролем гонадотропных гормонов с начала антенатального периода до наступления постменопаузы, после которой заканчивается фолликулярный резерв [4]. На протяжении всего репродуктивного периода количественный показатель фолликулов изменяется [5]. Так, уже у здорового плода человека в возрасте 4-х месяцев имеется пул примордиальных фолликулов в количестве 3-6 млн, в момент рождения этот показатель опускается до 1 млн, а к менархе ОР составляет 250-300 тыс. фолликулов. При дальнейшем развитии, в момент становления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы некоторое количество примордиальных фолликулов вступают в рост и созревание, а вместе с ними и ооциты. Дальнейшие процессы будут отличаться: или женская половая клетка завершает созревание и подвергается овуляции, или фолликулы и предшественники гамет на различных этапах своего жизненного цикла атрофируются [6, 7].

Второй физиологический фактор характеризуется показателем скорости атрофии примордиальных фолликулов в яичнике. При наступлении очередного менструального цикла общее число примордиальных фолликулов уменьшается, что, в конечном счете, ведет к наступлению менопаузы. Данный процесс характеризуется повышением скорости атрофических процессов, уменьшением количества фолликулов, с увеличением показателя возраста женщины [6, 8]. В результате множества проведенных исследований учёные выяснили, что темп сокращения ОР возрастает вдвое при достижении примордиального пула числом до 25000, этот параметр соответствует возрастному периоду около 38 лет, после чего наступает критический период ускоренного снижения числа фолликулов. Также стоит упомянуть, что на показатель ОР и скорость его сокращения влияет не только возраст, но и ряд других показателей, таких как частные особенности течения процессов развития репродуктивной системы женщины: момент наступления менархе, возраст достижения менопаузы, перенесенные на протяжении жизни заболевания с вовлечением органов половой системы, а также оперативные вмешательства в связи с ними. Следует учитывать и взаимосвязь репродуктивной системы с другими органами и системами органов, такими как эндокринная и иммунная, и связанные с ними патологические процессы также оказывают колоссальное влияние на функциональные возможности яичников [9, 10, 11].

Патологические факторы, определяющие ОР

Кроме физиологических факторов, на ОР способны оказать неблагоприятное воздействие ряд управляемых и неуправляемых факторов риска: образ жизни, вредные привычки и различные патологические

состояния (острые и хронические заболевания, интоксикации и др.) [12]. Среди данных факторов на первое место выступают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [13]. ВЗОМТ являются чрезвычайно распространенной патологией у женщин репродуктивного возраста, ведущей к преждевременному истощению яичников. Со вступлением женщины в половую жизнь ее ожидают различные гинекологические заболевания и огромное количество инфекций, передающихся половым путем. Согласно статистическим данным экспертов Организации Объединенных Наций, каждый год у 360 миллионов человек в возрастном периоде с момента наступления совершеннолетия и до 49 лет наблюдаются четыре основные инфекции, передаваемые половым путем: *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Treponema pallidum*. Данные инфекции характеризуются воспалительными процессами, при которых возникает выраженное склерозирование стромы яичника, что ведет к нарушению питания фолликулярного аппарата, что значительно сокращает ОР [14]. Фолликулярный аппарат представлен примордиальными неизменными фолликулами, а также первичными фолликулами с деструктивно измененными ооцитами. Сочетание выраженного спаечного процесса и воспалительного процесса органов малого таза представляет риск для развития аутоиммунных процессов в ткани яичников. В течении данного процесса в первую очередь деструктивным явлениям подвергаются растущие фолликулы при развитии доминантного фолликула, в результате чего в последствии развиваются нарушения каскада реакций в репродуктивной системе [15, 16].

Лучевая терапия и химиотерапия

Лучевые методы диагностики получили наибольшее распространение и до настоящего времени занимают лидирующие позиции по количеству исследований, что связано с относительно небольшой стоимостью, простотой и надежностью. В то же время имеются и отрицательные стороны данных методов, одной из них является дисфункция яичников. Практически 100 % случаев облучения пахово-подвздошной области ведут к наступлению аменореи. Клинические случаи облучения паховых и парааортальных лимфатических узлов доказывают наличие меньшего риска нарушения менструального цикла. Степень влияния компонентов лучевой терапии на яичники зависит от таких факторов, как доза радиации и возраст пациентки. Безопасная доза для женщины любого возраста – уровень в 4 Грей, оптимальной дозой радиации для женщин возраста до 30 лет считается уровень менее 20 Грей, а женщины старше 40 лет попадают в зону риска при использовании от 5 до 10,5 Грей, так как лучевая нагрузка в такой

концентрации влечет за собой гибель 50 % примордиальных фолликулов и необратимую менопаузу у 97 % женщин. Облучение органов, расположенных выше диафрагмы, сказывается на репродуктивной системе в виде истощения яичников всего в 1–3 % случаев [17]. Альтернативой может выступать магнитно-резонансная томография, не оказывающая ионизирующего действия на биологические ткани и в настоящее время считающаяся практически безвредной [18].

Химиотерапия оказывает наиболее значительное цитотоксическое действие на клетки, находящиеся в процессе митотического деления. Однако в тканях с быстрым делением клеток данный процесс обратим. Но это явление не распространяется на ооциты яичников, так как ОР определяется уже внутриутробно и на протяжении всей жизни неуклонно сокращается, без возможности восполнения числа примордиальных фолликулов. Среди компонентов химиотерапии наибольшим токсическим влиянием обладают алкилирующие агенты, производные хлорэтиламина (Циклофосфамид, Мелфалан, Хлорамбуцил), производные нитрозомочевины (Кармустин, Ломустин), эфиры дисульфоновых кислот (Бусульфан), производные триазена и гидразина (Прокарбазин, Дакарбазин) [19, 20]. Известно, что данный ряд препаратов разрушает примордиальные фолликулы яичника и в первую очередь повреждают клетки с наиболее активной репликацией ДНК, хотя при этом не оказывают патогенного влияния на клетки, находящиеся в фазе покоя. Атрезия фолликулов негативно сказывается на объемах секреции эстрадиола и ингибина В, что ведёт к повышению концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), по механизму обратной связи. ФСГ вызывает избыточное образование фолликулов, определяя их подверженность при последующей химиотерапии. Также стоит учитывать, что степень их влияния значительно зависит от возраста женщины, выбора препарата химиотерапии и его дозы. Необходимо иметь в виду, что даже при сохранении менструальной функции после химиотерапии возможно повреждение яичников. Вследствие гибели большого числа фолликулов незамедлительно развивается дисфункция яичников, их преждевременное функциональное истощение вплоть до наступления ранней менопаузы. [21, 22, 23].

Интоксикация

Следующий фактор пагубно влияющий на фолликулярный резерв – интоксикация веществами, применяемыми в промышленном производстве и сельском хозяйстве, такими как растворители, гербициды, пестициды. Токсическое влияние определенных веществ более выражено и показательно, так дихлордифенилтрихлорэтан и диэтилстильбэстрола оказывают значительное влияние на репродуктивную

систему вследствие сходства его химической структуры с эстрогеном. Помимо упомянутых веществ, токсинами для женских половых желез являются свинец, ртуть, кадмий, линдан [24, 25].

Недоношенность

Фактором риска сниженного ОР может выступать и недоношенность девочек в виду того, что количество ооцитов в течение жизни не восполняется и является индивидуальной величиной, данной при рождении. В исследованиях было показано, что при ультразвуковом исследовании объем яичников у недоношенных новорожденных девочек был в 2,6 раза меньше по сравнению с доношенными, что проявлялось в значительной числовой разнице, определяемой при срезе, что характеризует низкий овариальный резерв по отношению к доношенным. Данное явление гарантированно отразится на здоровье в постнатальном периоде и, несомненно, приведёт к высокому риску репродуктивных потерь при наступлении половой зрелости [26].

Алкоголь

Тенденция к женскому алкоголизму вызывает существенное опасение. По данным ВОЗ, два десятилетия назад соотношение женского алкоголизма к мужскому составляло 1:12, в настоящее время приближается к 1:4. Официальная статистика свидетельствует о неуклонном росте числа россиянок, пристрастившихся к спиртному. Данные клинических исследований российских ученых показывают неутешительную статистику злоупотребления алкоголем, так 82% женщин систематически употребляют алкоголь в возрасте до 30 лет. Более того, обнаружено, что около половины из них выказывают пристрастие к спиртному в возрасте от 16 до 21 года.

Злоупотребление алкоголем один из наиболее важных факторов риска в снижении функции яичников. В проведенных исследованиях было установлено, однократная острая алкогольная интоксикация ведет к возможности образования стаза и сладжа эритроцитов в сосудах микроциркуляторного, а также отека интимы. В яичниках развивается венозное полнокровие. Эти патологические изменения могут привести к нарушению гистогематического барьера, вследствие чего облегчается перенос этанола к клеткам и тканям, где, в связи с тем, что этанол является мембранным ядом, он повреждает внутриклеточные структуры. Эти процессы нарушают механизмы мембранного транспорта в клетки продуктов метаболизма, в числе которых энергетические субстраты и кислород, из-за чего возникает гипоксия, ведущая к повреждению тканей, нарушая функциональное состояние яйцеклеток, процессы овогенеза, структуру и эндокринную функцию гонад. В результате обнаруживаются как морфологические, так и функциональные изменения

в яичниках, которые проявляются атрезией молодых фолликулов, деструктивными и атрофическими процессами и возникновением синдрома склеро-кистозных яичников, также ранней возрастной инволюции гонад [27].

Курение

Несомненную роль в снижении ОР играет и курение. Распространенность курения среди женщин России, по данным ВОЗ, в 2000-2019 годах составляла в среднем 19-20 %. В исследованиях говорится, что в мире выросло число курящих женщин старше 15 лет с 9 % в 1994 году до 14 % в 2016-м. Увеличение количества курящих женщин эксперты объясняют «ослаблением гендерных норм и представлений о том, что курение – это исключительно мужское занятие» [28].

Токсическое действие никотина на яичники связано с ускорением процессов гибели фолликулов. Так, ряд исследований показывает снижение овариального резерва у курящих более чем в 3 раза относительно некурящих пациенток, а также скорейшее наступление менопаузы у курильщиц. Курение и характер питания являются ведущими поведенческими факторами риска, вносящими существенный вклад в снижение ОР [29].

Ожирение

Проблема с избыточной массой тела в настоящее время, бесспорно, весьма актуальна, повышение показателя индекса массы тела (ИМТ) коррелирует, связана с риском развития нарушений в женской репродуктивной системе. Ожирение является серьезной проблемой во многих странах, поскольку тесно коррелирует с высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, проблема избыточного веса в настоящее время затрагивает около 1,5 млрд взрослого населения [30, 31].

Высокие показатели повсеместной распространенности данной проблемы не обошли стороной и женщин репродуктивного возраста, около 30 % которых страдают выраженной степенью ожирения, а 25 % женщин из группы детородного возраста имеют избыточную массу тела. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. распространение ожирения среди молодого женского населения достигнет значения до 50 % [32].

У женщин ожирение тесно связано с репродуктивной функцией и фолликулярным потенциалом. По результатам исследований показано, что имеется прямая связь между увеличением степени ожирения у женщин и стремительным снижением таких параметров овариального резерва, как уровень антимюллеров гормон (АМГ), объем яичников и количество антральных фолликулов и увеличение сывороточной концентрации тестостерона, в сравнении с женщинами с нормальным показателем ИМТ [33, 34].

Наиболее важную роль в контроле пищевого поведения, коррекции массы тела и накоплении жировой ткани, периферическом энергообеспечении играют гормоны жировой ткани – адипокины, важнейшим из которых является адипонектин. Данный гормон, в комбинации с лептином, участвует в регуляции аппетита, чувствительности тканей к инсулину и энергетического гомеостаза. Также он играет ключевую роль в развитии таких метаболических расстройств, как ожирение, метаболический синдром и даже сахарный диабет 2 типа [33]. Так, низкий уровень данного гормона в крови вероятно приведет к инсулинорезистентности, ведущей к компенсаторной гиперинсулинемии. Поскольку особенностью адипонектина является его низкий уровень в организме человека, страдающего избыточной массой тела относительно степени ее секреции у здорового человека, в то время как секреция других адипокинов увеличивается пропорционально росту жировой ткани и массы тела. Гиперинсулинемия сказывается на функциональных возможностях почки, приводя к росту выработки андрогенов, что ведет к активации апортовых клеток гранулёзы, результатом чего является непосредственное влияние на яичники в виде нарушения процесса фолликулогенеза [34].

Также имеет место быть нарушение регуляции овуляторной функции в результате конверсии избыточного количества андрогенов в эстрогены в периферической жировой ткани, развитие гиперэстрогении ведет к задержке секреции гонадотропных гормонов, непосредственно влияющих на функцию яичников [32].

Лептин – гормон жировой ткани, играющий не менее важную роль в репродуктивной функции. Его воздействие осуществляется по механизму обратной связи с гипоталамусом, корректируя уровень энергетических запасов в периферической жировой ткани, таким образом расход энергии имеющихся запасов и потребляемой пищи. При ожирении наблюдается гиполептинемия, которая проявляется нарушением процессов стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников. Высокий уровень лептина в крови также может непосредственно влиять на созревание половых клеток в яичниках [7].

Таким образом, ожирение влияет на овуляцию и созревание ооцитов и при любой ее форме имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [36].

Факторы на рабочем месте

Первые исследования привели ученые из Бостонского университета, которые оценивали влияние факторов на рабочем месте на способность женщины к зачатию. Для оценки фертильности ученые

отслеживали уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также ОР. Результаты показали, что физическая нагрузка не оказала влияния на уровень ФСГ, однако женщины, которые сталкивались с тяжелыми физическими нагрузками на работе, имели меньший запас яйцеклеток. Также меньший ОР имели те женщины, которые работали в ночные и вечерние смены в течение длительного периода. Таким образом, ученые выяснили, что физическая нагрузка и работа в вечерние и ночные смены снижает количество яйцеклеток, но не ускоряет процесс старения яичников [37, 38, 39].

Заключение

Яичниковый резерв представляет собой оценку репродуктивного потенциала у женщин. Знать факторы риска, влияющие на ОР, должны не только специалисты в области гинекологии, но и каждая женщина. Необходимо продолжать исследования в данной области и вести просветительскую деятельность среди населения, только так, контролируя свой образ жизни и вредные привычки, любая женщина сумеет пролонгировать свой репродуктивный потенциал и обеспечить свое будущее счастливым деторождением.

Литература / References

- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Human Reproduction Update*. 2019;25(6):673-693. DOI:10.1093/humupd/dmz027
- Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ. Овариальный резерв и методы его оценки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(3):41-47. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF. Ovarian reserve and methods of its assessment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(3):41-47. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-41-47
- Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(2):20-28. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(2):20-28. (In Russian)] DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28
- Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ, Рабаданова АК. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(5):52-56. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF, Rabadanova AK. Significance of ovarian biopsy examination in assessing ovarian reserve in patients with infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(5):52-56. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush201717552-56
- Siristatidis C, Pouliakis A, Sergeantanis TN. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *The Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(8):1923-1930. DOI: 10.1007/s10815-020-01845-z
- Ulrich ND, Marsh EE. Ovarian Reserve Testing: A Review of the Options, Their Applications, and Their Limitations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):228-237. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000445
- Xu H, Shi L, Feng G, Xiao Z, Chen L, Li R, Qiao J. An Ovarian Reserve Assessment Model Based on Anti-Müllerian Hormone Levels, Follicle-Stimulating Hormone Levels, and Age: Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2020; 22(9):e19096. DOI: 10.2196/19096
- Loy SL, Cheung YB, Fortier MV, Ong CL, Tan HH, Nadarajah S, Chan JKY, Viardot-Foucault V. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Müllerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189830. DOI: 10.1371/journal.pone.0189830.
- Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Human Reproduction Update*. 2020;26(1):43-57. DOI: 10.1093/humupd/dmz043
- Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1567. DOI: 10.3390/nu12061567
- Kawamara K, Kelsey T, Hiraike O. Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and Recent Development of Maintaining Ovarian Reserve. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2020;(11):591764. DOI: 10.3389/fendo.2020.591764
- Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertility Research and Practice*. 2017;(3):15. DOI: 10.1186/s40738-017-0041-1.
- Пестрикова ТЮ, Юрасов ИВ, Юрасова ЕА. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(4):23-28. [Pestrikova TYu, Yurasov IV, Yurasova EA. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(4):23-28. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush201515423-28
- Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethnopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):273-280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.

15. Zanni MV, Currier JS, Kantor A, Smeaton L, Rivard C, Taron J, Burdo TH, Badal-Faesens S, Lalloo UG, Pinto JA, Samaneka W, Valencia J, Klingman K, Allston-Smith B, Cooper-Arnold K, Desvigne-Nickens P, Lu MT, Fitch KV, Hoffman U, Grinspoon SK, Douglas PS, Looby SE. Correlates and Timing of Reproductive Aging Transitions in a Global Cohort of Midlife Women With Human Immunodeficiency Virus: Insights From the REPRIEVE Trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):20-30. DOI: 10.1093/infdis/jiaa214
16. Moiseeva AV, Kudryavtseva VA, Nikolenko VN, Gevorgyan MM, Unanyan AL, Bakhmet AA, Sinelnikov MY. Genetic determination of the ovarian reserve: a literature review. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14(1):102. DOI: 10.1186/s13048-021-00850-9
17. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to laterally transposed ovaries during external beam radiotherapy for cervical cancer. *Acta Oncologica*. 2006;45(6):702-7. DOI: 10.1080/02841860600703884
18. Yang W, Ma Y, Jin J, Ren P, Zhou H, Xu S, Zhang Y, Hu Z, Rong Y, Dai Y, Zhang Y, Zhang S. Cyclophosphamide Exposure Causes Long-Term Detrimental Effect of Oocytes Developmental Competence Through Affecting the Epigenetic Modification and Maternal Factors' Transcription During Oocyte Growth. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:682060. DOI:10.3389/fcell.2021.682060
19. Çelebi F, Ordu Ç, Ilgün S, Oztürk A, Erdoğan İyigün Z, Alço G, Duymaz T, Aktepe F, Soybir G, Baysal B, Özmen V. The Effect of Systemic Chemotherapy on Ovarian Function: A Prospective Clinical Trial. *European Journal of Breast Health*. 2020;16(3):177-182. DOI: 10.5152/ejbh.2020.5114
20. Luan Y, Edmonds ME, Woodruff TK, Kim SY. Inhibitors of apoptosis protect the ovarian reserve from cyclophosphamide. *Journal of Endocrinology*. 2019;240(2):243-256. DOI: 10.1530/JOE-18-0370
21. Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, Rinaldi PM, Pagliara D, Lai A, Marazzi F, Marchetti C, Paris I, Franceschini G, Masetti R, Scambia G, Fabi A, Garganese G. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(8):704. DOI: 10.3390/jpm11080704
22. Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykerly N, Sabatini ME, Gao G, Donahoe PK, Pépin D. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(9):E1688-E1697. DOI: 10.1073/pnas.1620729114
23. Кулаевский ВА, НИКИТИН НИ, Кулаевский АМ, Зиганшин АМ. Учебное пособие: опухоли и опухолевые образования яичников (Диагностические и лечебные аспекты). Уфа: ООО «Первая типография»; 2017. 74 с. [Kulaevsky VA, Nikitin NI, Kulaevsky AM, Ziganshin AM. Tutorial: tumors and neoplastic formations of the ovaries (Diagnostic and therapeutic aspects). Ufa: LLC First Printing House; 2017.74 p. (In Russian)]
24. Селютина МЮ, Евдокимов ВИ, Сидоров ГА. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. *Научные ведомости*. 2014;(11):173-177. [Selyutina MYu, Evdokimov VI, Sidorov GA. Congenital malformations as an indicator of the ecological state of the environment. *Scientific statements*. 2014;(11):173-177. (In Russian)]
25. Jurewicz J, Radwan P, Wielgomas B, Radwan M, Karwacka A, Kałużny P, Piskunowicz M, Dziewirska E, Hanke W. Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve. *Environment International*. 2020;(144):106028. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106028
26. Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, Haino T, Kishi H, Okamoto A. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency. *Reproductive Medicine and Biology*. 2021;20(2):234-240. DOI: 10.1002/rmb.212375
27. Пауков ВС, Воронина ТМ, Кириллов ЮА, Малышева ЕМ. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):7-17. [Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YuA, Malysheva EM. Structural and functional bases of alcoholic illness. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(5):7-17. (In Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17
28. Kole E, Ozkan SO, Eraldemir C, Akar FY, Ozbek SK, Kole MC, Kum T, Filiz PC. Effects of melatonin on ovarian reserve in cigarette smoking: an experimental study. *Archives of Medical Science*. 2019;16(6):1376-1386. DOI: 10.5114/aoms.2019.89409
29. Wu D, Yang H, Winham SJ, Natanzon Y, Koestler DC, Luo T, Fridley BL, Goode EL, Zhang Y, Cui Y. Mediation analysis of alcohol consumption, DNA methylation, and epithelial ovarian cancer. *Journal of Human Genetics*. 2018;63(3):339-348. DOI:10.1038/s10038-017-0385-8
30. Khan HL, Bhatti S, Suhail S, Gul R, Awais A, Hamayun H, Enver F, Abbas S, Hassan Z, Nisar R, Sardar S, Asif W. Antral follicle count (AFC) and serum anti-Müllerian hormone (AMH) are the predictors of natural fecundability have similar trends irrespective of fertility status and menstrual characteristics among fertile and infertile women below the age of 40 years. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):20. DOI: 10.1186/s12958-019-0464-0
31. Mossa F, Ireland JJ. Physiology and endocrinology symposium: Anti-Müllerian hormone: a biomarker for the ovarian reserve, ovarian function, and fertility in dairy

cows. *Journal of Animal Science*. 2019;97(4):1446-1455. DOI: 10.1093/jas/skz022

32. Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;34(1):e7. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e7

33. Gorkem U, Kucukler FK, Togrul C, Gulen S. Obesity Does not Compromise Ovarian Reserve Markers in Infertile Women. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(1):79-85. DOI: 10.1055/a-0650-4723

34. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(11):3361-73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513

35. Краснопольская КВ, Бурумкулова ФФ, Гутуева ЧГ, Соколова ЕА, Исакова КМ. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с заболеваниями щитовидной железы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):64-70. [Krasnopolskaya KV, Burumkulova FF, Gutueva ChG, Sokolova EA, Isakova KM. The effectiveness of in vitro fertilization programs in patients with thyroid diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):64-70. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20202002164

36. Горбатенко НВ, Беженарь ВФ, Фишман МБ. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):3-8. [Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Impact of obesity on the development of reproductive disorders in women (analytical review of the literature). *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):3-8. (In Russian)] DOI: 10.14341/OMET201713-8

37. Kiranmayee D, Praveena T, Himabindu Y, Sriharibabu M, Kavya K, Mahalakshmi M. The Effect of Moderate Physical Activity on Ovarian Reserve Markers in Reproductive Age Women Below and Above 30 Years. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2017;10(1):44-48. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_98_16

38. Lorenzon AR, Garcia D, Silva L, Oliveira CA, Chehin MB, Marinho RM, Caetano JPI, Vassena R, Motta ELAD. Research priorities in infertility and assisted reproductive technology treatments – a James Lind Alliance priority setting partnership with Brazilian patients. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020;24(3):265-272. DOI: 10.5935/1518-0557.20190077

39. Зиганшин АМ, Кулаевский ВА. Влияние неблагоприятных факторов образа жизни на организм женщины. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;16(5):38-39. [Ziganshin AM, Kulaevsky VA. The influence of unfavorable lifestyle factors on a woman's body. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2011; 16 (5): 38-39. (In Russian)]

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович, к. м. н., доцент, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(903)3101606; e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Мулюков Айрат Рамильевич, студент, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(937)1519913; e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Разбежжина Юлия Юрьевна, студентка, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(927)9588890; e-mail: yr555@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-0782>

Нагимова Эльвина Мухарамовна, студентка, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(917)3847577; e-mail: elvina.nagimova.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4538>

Author information

Aydar M. Ziganshin, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(903)3101606; e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Airat R. Mulykov, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(937)1519913; e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Yulia Yu. Razbezhkina, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(927)9588890; e-mail: yr555@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-0782>

Elvina M. Nagimova, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(917)3847577; e-mail: elvina.nagimova.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4538>

Дата поступления: 18.10.2021

Дата рецензирования: 14.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 18 October 2021

Revision Received 14 June 2023

Accepted 26 June 2023

© ГАРМАНОВА Т. Н., АГАПОВ М. А., МАРКАРЬЯН Д. Р., ВАРЛАМОВА А. В.

УДК 616.345

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоза

Т. Н. Гарманова, М. А. Агапов, Д. Р. Маркаръян, А. В. Варламова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва 119991, Российская Федерация

Резюме. Несостоятельность анастомоза – серьезное осложнение хирургического лечения колоректального рака. Установлено, что помимо влияния на краткосрочные результаты лечения, несостоятельность анастомоза также повышает вероятность рецидива колоректального рака. Цель данного исследования – анализ патогенетических звеньев влияния несостоятельности анастомоза на рецидив онкологического процесса. Проведен обзор литературы, посвященный изучению механизмов этого влияния, по следующим базам данных: PubMed, MEDLINE в период с 2017 по 2022 г. Особое внимание уделено влиянию медиаторов воспаления, нетоза, среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов. Детальное понимание этих механизмов позволит оптимизировать тактику лечения и послеоперационного ведения больных колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, несостоятельность анастомоза, медиаторы воспаления, нетоз, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов.

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

Для цитирования: Гарманова ТН, Агапов МА, Маркаръян ДР, Варламова АВ. Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):30-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

Cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer recurrence in anastomotic leakage

T. N. Garmanova, M. A. Agapov, D. R. Markaryan, A. V. Varlamova

Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Anastomotic leakage is a serious complication of surgical treatment of colorectal cancer. In addition to affecting short-term treatment outcomes, anastomotic leakage has also been found to increase the likelihood of colorectal cancer recurrence. The purpose of this study is to analyse the pathogenetic links in the influence of anastomotic leakage on the recurrence of the oncological process. A review of the literature was carried out using the following databases: PubMed, MEDLINE for the period from 2017 to 2022. Particular attention was devoted to the influence of inflammatory mediators, NETosis, mean platelet volume and platelet distribution width. Detailed understanding of these mechanisms will allow optimising the tactics of treatment and postoperative management of colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer, anastomotic leakage, inflammatory mediators, NETosis, mean platelet volume, platelet distribution width.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Garmanova TN, Agapov MA, Markaryan DR, Varlamova AV. Cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer recurrence in anastomotic leakage. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):30-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

Введение

Колоректальный рак (КРР) – третий по распространенности рак, золотым стандартом лечения которого считается хирургический метод. Несостоятельность кишечного анастомоза (НА) остается самым серьезным осложнением после оперативного лечения КРР. НА повышает вероятность повторного хирургического вмешательства и послеоперационную смертность. Но помимо неблагоприятного влияния на краткосрочные результаты, в ряде исследований было доказано, что НА также повышает вероятность рецидива КРР и снижает общую и безрецидивную выживаемость.

В исследовании Аkyol et al. частота рецидива в течение 25 месяцев после хирургического вмешательства

повышалась в группе пациентов с НА в 2,5 раза по сравнению с пациентами без НА (46,9 % и 18,5 % соответственно) [1]. В метаанализе А. Mirnezami et al. было установлено, что НА увеличивает риск локального рецидивирования в 2 раза и вероятность смерти от КРР на 75 % [2]. В метаанализах W. Ramphal et al. и L. Ma et al. было установлено, что НА повышает частоту местного рецидивирования и имеет неблагоприятное влияние на общую, раково-специфическую и безрецидивную выживаемость, однако не было выявлено ее влияния на отдаленное метастазирование [3, 4]. В систематическом обзоре и мета-анализе результатов лечения 21902 пациентов, включенных в 21 исследование, у больных с несостоятельностью анастомоза был выявлен вдвое больший риск локального

рецидивирования и увеличение на 75 % вероятности смерти от колоректального рака по сравнению с теми, у кого анастомоз был состоятелен [5]. Таким образом, в исследованиях разных лет доказано, что НА имеет неблагоприятное влияние на онкологические результаты лечения больных колоректальным раком. Целью данного литературного обзора является описание возможных механизмов влияния НА на рецидив КРР.

Соотношение Th1/Th2

Несостоятельность анастомоза в некоторых случаях приводит к развитию интраабдоминальной инфекции и системной воспалительной реакции (СВР). В этой ситуации последствия СВР могут способствовать рецидивированию. Доказано, что СВР имеет негативное влияние на общую и раково-специфическую выживаемость при КРР [6]. СВР, особенно в контексте послеоперационной травмы, приводит к смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа, то есть в сторону преобладания гуморального иммунитета над клеточным, и к иммуносупрессии. При этом увеличивается секреция таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Доминирование Th2-типа иммунного ответа связано со сниженной противоопухолевой защитой, так как Th2-цитокины снижают секрецию IFN-гамма и IL-12, и, следовательно, препятствуют клеточному иммунному ответу, опосредованному цитотоксичными лимфоцитами (CTL) и натуральными киллерами (NK). Помимо этого, Th2-цитокины снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости на поверхности опухолевых клеток, что препятствует активации противоопухолевого иммунного ответа [7].

Влияние медиаторов воспаления

Медиаторы воспаления, в большом количестве экспрессируемые при СВР, могут существенно влиять на свойства опухолевых клеток, такие как пролиферация, миграция и инвазивность. Однако возникает закономерный вопрос об источнике опухолевых клеток после радикального хирургического удаления опухоли. После операции опухолевые клетки обнаруживаются в просвете кишки и на линии швов при формировании анастомоза [8, 9], а также и в системном кровотоке [10]. Несостоятельность анастомоза может привести к внепросветной имплантации опухолевых клеток, что увеличивает вероятность местного рецидива. T. Sueda et al. показали, что частота местного рецидива у пациентов с КРР с несостоятельностью анастомоза выше, чем у больных без несостоятельности анастомоза [11].

Именно эти клетки и могут стать источником рецидива. Один из механизмов влияния медиаторов воспаления на «оставшиеся» опухолевые клетки заключается в активации IL-6/STAT3-сигнального пути. IL-6 – провоспалительный цитокин, уровень

которого повышается в ответ на повреждение тканей и инфекцию [12], в частности и в ответ на НА. IL-6, помимо этого, способствует пролиферации раковых клеток при КРР, влияя на клеточный цикл [13]. IL-6 соединяется со своим рецептором IL-6R и сигналом-преобразующим гликопротеином gp130. Этот комплекс активирует Янус-киназу и дальнейшую димеризацию белка STAT3, который перемещается в ядро и регулирует транскрипцию генов [14]. Одним из таких генов является ген белка с-Мус. Белок с-Мус является протоонкогеном, регулирующим клеточный цикл. Повышение уровня белка с-Мус коррелирует с ухудшением прогноза лечения КРР [15]. Помимо белка с-Мус сигнальный путь IL-6/STAT3 влияет на экспрессию циклина D1, который также участвует в регуляции клеточного цикла. Негативное влияние экспрессии циклина D1 на прогноз КРР также было доказано [16].

Помимо влияния на клеточный цикл, IL-6/STAT3-сигнальный путь влияет на выживаемость раковых клеток путем ингибирования апоптоза. Этот механизм осуществляется через увеличение экспрессии анти-апоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xl, а также белка сурвивина [13]. Более того, STAT3 повышает экспрессию VEGF-фактора, который стимулирует ангиогенез, в том числе и в опухоли [17]. Новообразованные сосуды обеспечивают опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, что способствует активному росту опухоли и метастазированию. Есть теории, в которых описано, что механизмы эпителиально-мезенхимального перехода запускаются в условиях гипоксии. IL-6/STAT3-сигнальный путь приводит к увеличению экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP-2 и -9 и белка соединительной ткани виментина, но снижает уровень экспрессии E-кадгерина. Изменение содержания этих белков приводит к активации эпителиально-мезенхимального перехода, что увеличивает инвазивность опухолевых клеток [18]. Все эти влияния IL-6/STAT3-сигнального пути способствуют прогрессированию опухоли и повышают вероятность рецидива при НА.

Другим важным цитокином, влияющим на рецидив КРР после НА, является IL-22. IL-22 продуцируется гранулоцитами, скапливающимися в очаге инфекции, и стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию клеток кишечного эпителия и продуцирование слизи. Этот интерлейкин также активирует STAT3, NF-κB, ERK1/2-сигнальные пути, что ведет к клеточной пролиферации и ингибированию апоптоза по механизмам, рассмотренным ранее [19]. Помимо этого, IL-22 повышает синтез реактивных молекул NO, которые повреждают нити ДНК, что также способствует канцерогенезу [20]. Рецепторы

IL-22, IL-22R в большом количестве экспрессируются на поверхности клеток эпителиальных крипт, именно поэтому этот цитокин имеет такое важное значение в развитии КРР. Эндогенный ингибитор IL-22R, растворимый рецептор IL-22BP, предотвращает активацию мембранного IL-22R, что приводит к предотвращению процесса регенерации, вызванного IL-22. Соответственно, сниженная экспрессия IL-22BP может способствовать развитию КРР за счет поддержания неконтролируемой пролиферации эпителия [21]. Существуют исследования, изучающие возможность использования мРНК IL-22BP в генной терапии КРР [22].

Помимо IL-6 и IL-22 существенное влияние на канцерогенез КРР оказывают такие провоспалительные цитокины, как семейство IL-1, IL-8 и другие. Эти медиаторы воспаления также влияют на клеточный цикл, ингибируют апоптоз, способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу [19].

Влияние нейтрофилов и нетоза

Лейкоцитоз за счет повышения уровня нейтрофилов – типичная реакция на инфекционные процессы, в частности на наличие НА. Более того, прогностическая значимость в диагностике НА уровня лейкоцитоза составляет 0,749 [23]. Нейтрофилы в ходе иммунного ответа способны продуцировать активные формы кислорода и азота, разрушающие нити ДНК и вызывающие генетическую нестабильность. Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9), выделяемая нейтрофилами, способствует ангиогенезу. Нейтрофилы могут влиять на созревание наивных CD4+T-клеток, направляя их в сторону дифференцировки регуляторных T-клеток (Treg). Treg являются иммуносупрессорными клетками, подавляющими противоопухолевый иммунитет [24].

Еще одним механизмом канцерогенеза является нетоз. Нетоз – один из вариантов программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбросом нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Эти ловушки состоят преимущественно из нитей ДНК погибших нейтрофилов. Нетоз реализуется во время воспалительных реакций, в том числе и при НА. NET влияет на такие характеристики опухолевых клеток, как пролиферация, подвижность и способность к метастазированию, причем такое воздействие может происходить как на уровне опухолевого микроокружения, так и на системном уровне при наличии NET в системном кровотоке [25].

На уровне опухолевого микроокружения NET связываются с толл-подобными рецепторами 9 типа (TLR9) на поверхности раковых клеток, активируя NF- κ B, STAT3 и p38-сигнальные пути, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. В клинических исследованиях было обнаружено, что

разрушение NET или ингибирование TLR9 замедляет прогрессирование опухоли [26]. Также разрушение NET регулирует экспрессию белков Bcl-2 и Bax таким образом, что в раковой клетке запускается апоптоз и, соответственно, прогрессирование опухолевого процесса замедляется [27]. Есть данные, что NET способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, увеличивая таким образом метастатическую активность опухолевых клеток [28].

На системном уровне NET могут существенно влиять на метастазирование опухоли следующим образом: сети из нейтрофильных ДНК в микросудах органов-мишеней улавливают циркулирующие в системном кровотоке опухолевые клетки [29]. Нейтрофильные сети образуют ту матрицу, на которой несколько единичных опухолевых клеток могут сформировать кластер. Кластер с большей вероятностью разовьется в метастаз, чем единичные опухолевые клетки. Молекулярной основой этого является бета1-интегрин, экспрессируемый как опухолевыми клетками, так и входящий в состав NET. Важно отметить, что при СВР, которая может быть следствием НА, содержание бета1-интегрина в составе NET повышается [30]. NET также способствуют экстравазации опухолевых эмболов в органах-мишенях. Это происходит путем эластаза-зависимого разрушения VE-кадгерина в межклеточных пространствах эндотелиоцитов, то есть NET нарушают целостность эндотелиального слоя, что облегчает экстравазацию [31].

Проводилось изучение связи между уровнем NET и рецидивом рака в группе из 50 пациентов, перенесших резекцию печени для лечения метастазов КРР в печень. Уровни циркулирующих NET измеряли с помощью комплекса МПО-ДНК (Миелопероксидаза-ДНК), а затем сравнивали со здоровыми пациентами контрольной группы. Пациенты были сгруппированы в категории «высоких значений» и «низких значений» на основе медианного изменения по сравнению с контролем. Риск рецидива был в 4,22 раза выше у пациентов с «высокими» уровнями комплекса МПО-ДНК. Это первое исследование, которое изучало взаимосвязь циркулирующих NET и специфического прогноза КРР на примере человека [32].

Влияние среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов

Средний объем тромбоцитов (MPV) увеличивается при повышенной продукции тромбоцитов в красном костном мозге. При инфекционном процессе большое количество тромбоцитов активируется и разрушается. Красный костный мозг компенсирует их утрату продукцией новых тромбоцитов, что приводит к повышенному значению MPV. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) отражает гетерогенность размера тромбоцитов. Пониженный уровень

PDW свидетельствует о тромбоцитопении, которая также может быть следствием активации и разрушения тромбоцитов в ходе инфекционного процесса. Таким образом, MPV и PDW отражают уровень активации тромбоцитов [33], в том числе и в инфекционно-воспалительном процессе, которой может быть результатом НА. Высокое значение MPV и низкое значение PDW являются неблагоприятными прогностическими факторами при КРР [34].

В исследовании, включавшем 220 пациентов с КРР, у части из которых развился послеоперационный сепсис, было обнаружено, что повышенные уровни MPV или пониженные уровни PDW перед операцией связаны с послеоперационными септическими осложнениями. Кроме того, MPV или PDW были независимо связаны со смертностью в ОРИТ у пациентов с КРР. Более того, MPV независимо связан с 14-дневной, 28-дневной и 90-дневной смертностью у пациентов с КРР. Между тем, PDW была независимо связана с 90-дневной смертностью у пациентов с КРР [35]. Кроме того, было показано, что MPV коррелирует с периваскулярной инвазией опухоли, что может играть роль в метастатическом процессе [36].

Объяснить это можно следующим образом: чем больше размер тромбоцитов, тем больше гранул и рецепторов они содержат и тем активнее они участвуют в канцерогенезе [37]. Тромбоциты влияют на канцерогенез как на уровне опухолевого микроокружения, так и на системном уровне. На уровне опухолевого микроокружения активированные тромбоциты выделяют содержимое своих цитоплазматических гранул. В альфа-гранулах содержится огромное количество различных факторов роста, например, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), VEGF, CXCL12 и т. д. TGF- β обладает иммуносупрессивными свойствами и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [38]. VEGF способствует ангиогенезу и неоваскуляризации опухоли, влияние этого цитокина на опухолевые клетки было рассмотрено ранее. CXCL12 рекрутирует в микроокружение опухоли гемопоэтические стволовые клетки, стимулируя рост опухоли и ангиогенез [39].

На системном уровне тромбоциты влияют на противоопухолевый иммунитет. Опухолевые клетки, циркулирующие в системном кровотоке, подвергаются действию клеток иммунной системы, направленных на их элиминацию. Чтобы противостоять иммунному ответу, опухолевые клетки связываются с активированными тромбоцитами и таким образом скрываются от НК-клеток. Происходит это благодаря Р-селектину, экспрессируемому на поверхности активированных тромбоцитов [39].

Помимо этого, тромбоциты активируют нетоз. Это происходит благодаря толл-подобным рецепторам

4 типа (TLR4), экспрессируемым на поверхности тромбоцитов. Р-селектин тромбоцитов связывается с гликопротеиновым лигандом Р-селектина 1 (PSGL-1) на поверхности нейтрофилов и активирует их, вызывая нетоз [40]. С другой стороны, гистоны 3 и 4 типа, входящие в состав NET, активируют тромбоциты, формируя патологическую положительную обратную связь [41].

Влияние микробиоты

Такие бактерии, как *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF), *Streptococcus bovis* (*S. bovis*), род *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, участвуют в канцерогенезе КРР [42]. Микробиота связывается с толл-подобными рецепторами (TLR), таким образом активирует NF- κ B-сигнальный путь и увеличивает секрецию IL-1, IL-6, IL-8 и других цитокинов [43]. Все эти события приводят к прогрессированию КРР по механизмам, рассмотренным ранее. Однако было доказано, что микробиота, в частности род *Bifidobacterium*, влияет не только на канцерогенез, но и на вероятность НА после хирургического лечения [44]. Точный механизм этого еще не установлен, но предположительно бифидобактерии ухудшают заживление анастомоза из-за замедления васкуляризации и тканевой гипоксии. Экспериментально установлено, что фермент циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) играет важную роль в процессе ангиогенеза и, следовательно, заживлении ран, в том числе и анастомоза [45]. Бифидобактерии же способны снижать уровень экспрессии ЦОГ-2 [46].

Таким образом, рецидив КРР и НА могут быть патогенетическим следствием одного этиологического фактора – изменения в микробиоте.

Заключение

Мы провели анализ актуальных литературных данных касательно механизмов, способствующих рецидивированию КРР в случае НА. В научном сообществе нет однозначного понимания, каким именно образом воспалительная реакция в результате НА влияет на течение онкологического процесса. Имеется множество различных гипотез, которые требуют дальнейшего изучения. Большой интерес представляет влияние медиаторов воспаления, наиболее важными из которых являются интерлейкины 6 и 22. Другой аспект воспаления - нетоз - влияет на различные характеристики опухолевых клеток, как на уровне микроокружения, так и на системном уровне. Такие характеристики тромбоцитов, как средний объем и ширина распределения, коррелируют с активностью воспалительного процесса и, следовательно, могут использоваться для прогнозирования вероятности рецидива. Изменения микробиоты также могут способствовать рецидивированию. Понимание и подтверждение наличия этих механизмов представляют

практический интерес, потому что могут существенно влиять на тактику лечения и послеоперационного ведения больных КРР.

Литература / References

1. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray GD, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *International Journal of Colorectal Disease*. 1991;6(4):179-83. DOI: 10.1007/BF00341385
2. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2011;253(5):890-9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128929
3. Ramphal W, Boeding JRE, Gobardhan PD, Rutten HJT, de Winter LJMB, Crolla RMPH, Schreinemakers JMJ. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer. *Surgical Oncology*. 2018;27(4):730-736. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.10.003
4. Ma L, Pang X, Ji G, Sun H, Fan Q, Ma C. The impact of anastomotic leakage on oncology after curative anterior resection for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(37):e22139. DOI: 10.1097/MD.00000000000022139
5. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136
6. Climent M, Ryan EJ, Stakelum A, Khaw YL, Creavin B, Lloyd A, Alhassan D, Mohan HM, Kennelly R, Sheahan K, Winter DC. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2019;34(6):1069-1078. DOI: 10.1007/s00384-019-03274-6
7. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH1/TH2 paradigm. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(4):261-3. DOI: 10.1093/jnci/90.4.261. PMID: 9486806.
8. Okoshi K, Kono E, Tomizawa Y, Kinoshita K. Can rectal washout reduce anastomotic recurrence after anterior resection for rectal cancer? A review of the literature. *Surgery Today*. 2020;50(7):644-9. DOI: 10.1007/s00595-019-01825-6
9. Shimizu H, Sudo M, Furuya S, Takiguchi K, Saito R, Maruyama S, Kawaguchi Y, Kawaida H, Kondo T, Ichikawa D. Is Intraluminal Washout Necessary for Patients with Sigmoid Colon Cancer to Eliminate Exfoliated Cancer Cells as in Patients with Rectal Cancer? A Pilot Study at a Single Institute. *Journal of the anus, rectum and colon*. 2020;4(3):145-150. DOI: 10.23922/jarc.2020-030
10. Yang C, Shi D, Wang S, Wei C, Zhang C, Xiong B. Prognostic value of pre- and post-operative circulating tumor cells detection in colorectal cancer patients treated with curative resection: a prospective cohort study based on ISET device. *Cancer Management and Research*. 2018;(10):4135-4144. DOI: 10.2147/CMAR.S176575
11. Sueda T, Tei M, Yoshikawa Y, Furukawa H, Matsumura T, Koga C, Wakasugi M, Miyagaki H, Kawabata R, Tsujie M, Hasegawa J. Prognostic impact of postoperative intra-abdominal infections after elective colorectal cancer resection on survival and local recurrence: a propensity score-matched analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(3):413-422. DOI: 10.1007/s00384-019-03493-x
12. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018;10(8):a028456. DOI: 10.1101/cshperspect.a028456
13. Lin Y, He Z, Ye J, Liu Z, She X, Gao X, Liang R. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2020;(13):13023-13032. DOI: 10.2147/OTT.S278013
14. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/ STAT3 signalling axis in cancer. *Nature reviews. Clinical Oncology*. 2018;15(4):234-248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8
15. Lee KS, Nam SK, Seo SH, Park KU, Oh HK, Kim DW, Kang SB, Kim WH, Lee HS. Digital polymerase chain reaction for detecting c-MYC copy number gain in tissue and cell-free plasma samples of colorectal cancer patients. *Scientific Reports*. 2019;9(1): 1-9. DOI: 10.1038/s41598-018-38415-4
16. Yan H, Jiang F, Yang J. Association of β -Catenin, APC, SMAD3/4, Tp53, and Cyclin D1 Genes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetics Research*. 2022;(2022):1-21. DOI: 10.1155/2022/5338956
17. Tolomeo M, Cascio A. The Multifaced Role of STAT3 in Cancer and Its Implication for Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):603. DOI: 10.3390/ijms22020603
18. Liu H, Ren G, Wang T, Chen Y, Gong C, Bai Y, Wang B, Qi H, Shen J, Zhu L, Qian C, Lai M, Shao J. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis*. 2015;36(4):459-68. DOI: 10.1093/carcin/bgv017
19. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(13):2323-2339. DOI: 10.7150/ijbs.46651
20. Wang C, Gong G, Sheh A, Muthupalani S, Bryant EM, Puglisi DA, Holcombe H, Conaway EA, Parry NAP, Bakthavatchalu V, Short SP, Williams CS, Wogan GN, Tannenbaum SR, Fox JG, Horwitz BH. Interleukin-22 drives

nitric oxide-dependent DNA damage and dysplasia in a murine model of colitis-associated cancer. *Mucosal Immunology*. 2017;10(6):1504-1517. DOI: 10.1038/mi.2017.9

21. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Dou Y, Owens S, Zgodzinski W, Majewski M, Wallner G, Fang J, Huang E, Zou W. IL-22(+)/CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity*. 2014;40(5):772-784. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.010

22. Zhang R, Men K, Zhang X, Huang R, Tian Y, Zhou B, Yu C, Wang Y, Ji X, Hu Q, Yang L. Delivery of a Modified mRNA Encoding IL-22 Binding Protein (IL-22BP) for Colon Cancer Gene Therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2018;14(7):1239-1251. DOI: 10.1166/jbn.2018.2577

23. Гарманова ТН, Агапов МА, Маркарян ДР, Какоткин ВВ, Картошкин АА, Кривоносова ДА, Казаченко ЕА, Галлямов ЭА. Комплексная оценка воспалительного статуса в диагностике ранних послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с колоректальным раком. *Хирургическая практика*. 2022;(3):84-92. [Garmanova TN, Agarov MA, Markaryan DR, Kakotkin VV, Kartoshkin AA, Krivonosova DA, Kazachenko YeA, Gallyamov EA. The role of inflammation markers in the early postoperative period for management patients with colorectal cancer. *Surgical Practice*. 2022;(3):84-92. (In Russian)] DOI: 10.38181/2223-2427-2022-3-20-31

24. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(1):173. DOI: 10.1186/s13045-021-01187-y

25. Li D, Shao J, Cao B, Zhao R, Li H, Gao W, Chen P, Jin L, Cao L, Ji S, Dong G. The Significance of Neutrophil Extracellular Traps in Colorectal Cancer and Beyond: From Bench to Bedside. *Frontiers in Oncology*. 2022;(12):848594. DOI: 10.3389/fonc.2022.848594

26. Nie M, Yang L, Bi X, Wang Y, Sun P, Yang H, Liu P, Li Z, Xia Y, Jiang W. Neutrophil Extracellular Traps Induced by IL8 Promote Diffuse Large B-cell Lymphoma Progression via the TLR9 Signaling. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(6):1867-1879. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1226

27. Li R, Zou X, Zhu T, Xu H, Li X, Zhu L. Destruction of Neutrophil Extracellular Traps Promotes the Apoptosis and Inhibits the Invasion of Gastric Cancer Cells by Regulating the Expression of Bcl-2, Bax and NF-κB. *OncoTargets and therapy*. 2020;(13):5271-5281. DOI: 10.2147/OTT.S227331

28. Martins-Cardoso K, Almeida VH, Bagri KM, Rossi MID, Mermelstein CS, König S, Monteiro RQ. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Promote

Pro-Metastatic Phenotype in Human Breast Cancer Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancers*. 2020;12(6):1542. DOI: 10.3390/cancers12061542

29. Hu W, Lee SML, Bazhin AV, Guba M, Werner J, Nieß H. Neutrophil extracellular traps facilitate cancer metastasis: cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022:1–20. DOI: 10.1007/s00432-022-04310-9

30. Najmeh S, Cools-Lartigue J, Rayes RF, Gowing S, Vourtzoumis P, Bourdeau F, Giannias B, Berube J, Rousseau S, Ferri LE, Spicer JD. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β1-integrin mediated interactions. *International Journal of Cancer*. 2017;140(10):2321-2330. DOI: 10.1002/ijc.30635

31. Pieterse E, Rother N, Garsen M, Hofstra JM, Satchell SC, Hoffmann M, Loeven MA, Knaapen HK, van der Heijden OWH, Berden JHM, Hilbrands LB, van der Vlag J. Neutrophil Extracellular Traps Drive Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(7):1371-1379. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309002

32. Carroll GM, Burns GL, Petit JA, Walker MM, Mathe A, Smith SR, Keely S, Pockney PG. Does postoperative inflammation or sepsis generate neutrophil extracellular traps that influence colorectal cancer progression? A systematic review. *Surgery Open Science*. 2020;2(2):57-69. DOI: 10.1016/j.sopen.2019.12.005

33. Orak M, Karakoç Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Güloğlu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2018;21(5):667-671. DOI: 10.4103/njcp.njcp_44_17

34. Sakin A, Sahin S, Sakin A, Karatas F, Sengul Samanci N, Yasar N, Arici S, Demir C, Geredeli C, Dikker O, Cihan S. Mean platelet volume and platelet distribution width correlates with prognosis of early colon cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020;25(1):227-239.

35. Li XT, Yan Z, Wang RT, Yu KJ. Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. *BioMed Research International*. 2019;2019:9438750. DOI: 10.1155/2019/9438750

36. Zhu X, Cao Y, Lu P, Kang Y, Lin Z, Hao T, Song Y. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11814. DOI: 10.1038/s41598-018-29293-x

37. Li XT, Yan Z, Wang RT, Yu KJ. Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. *BioMed Research International*. 2019;(2019):9438750. DOI: 10.1155/2019/9438750

38. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):1805. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01805

39. Khare T, Bissonnette M, Khare S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Colorectal Cancer: Therapeutic Target in Preclinical and Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):1-14. DOI:10.3390/ijms22147371

40. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*. 2018;164 (1):S148-S152. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049

41. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;(170):87-96. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.005

42. Li J, Zhu Y, Yang L, Wang Z. Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy. *Discover. Oncology*. 2022;13(1):51. DOI: 10.1007/s12672-022-00517-x

43. Yang Y, Li L, Xu C, Wang Y, Wang Z, Chen M, Jiang Z, Pan J, Yang C, Li X, Song K, Yan J, Xie W, Wu X, Chen Z, Yuan Y, Zheng S, Yan J, Huang J, Qiu F. Crosstalk between the gut microbiota and monocyte-like macrophages mediates an inflammatory response to promote colitis-associated tumorigenesis. *Gut*. 2020;70(8):1495-506. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320777

44. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, Ogata Y, Miyake K, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Ogino S, Baba H. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surgical Oncology*. 2020;(32):63-68. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.11.005

45. Martinou E, Drakopoulou S, Aravidou E, Sergentanis T, Kondi-Pafiti A, Argyra E, Voros D,

Fragulidis GP. Parecoxib's effects on anastomotic and abdominal wound healing: a randomized Controlled trial. *The Journal of Surgical Research*. 2018; (223):165-173. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.012

46. Asadollahi P, Ghanavati R, Rohani M, Razavi S, Esghaei M, Talebi M. Anti-cancer effects of Bifidobacterium species in colon cancer cells and a mouse model of carcinogenesis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232930. DOI: 10.1371/journal.pone.0232930

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: tatiaganarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Агапов Михаил Андреевич, д. м. н., профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Маркарян Даниил Рафаэлевич, к. м. н., доцент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Варламова Арина Витальевна, ординатор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: arina.ffm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8570-9120>

Author information

Tatiana N. Garmanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495) 5312727; e-mail: tatiaganarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Mikhail A. Agapov, Dr. Med. Sci., Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Daniil R. Markaryan, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-27112400>

Arina V. Varlamova, Clinical Resident, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: arina.ffm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8570-9120>

Дата поступления: 05.09.2022

Дата рецензирования: 21.03.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 05 September 2022

Revision Received 21 March 2023

Accepted 26 June 2023

Оригинальные исследования / Original research



© DUNAEVSKAYA S. S., MALINOVSKAYA N. A., KHACHATRYAN A. T.

UDC 616.126.423-005.4-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-37-41

CD 38, CD 31 lymphocytes in critical ischaemia of the lower extremities

S. S. Dunaevskaya, N. A. Malinovskaya, A. T. Khachatryan

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the interrelations between CD38, CD31 lymphocytes and development of critical ischaemia of the lower extremities.**Material and methods.** The 1st group included 75 patients with the IIB degree of ischaemia and the 2nd group included 75 patients with critical ischaemia. The control group consisted of 75 healthy subjects. We measured anklebone arterial blood pressure, the ankle-brachial index, toe arterial blood pressure, the transcutaneous tension of oxygen, used ultrasonic Doppler sonography and the CT-angiography. The CD38, CD31 level was determined using immunofluorescence. The data are presented as median and quartiles – Me (LQ, UQ).**Results.** The anklebone arterial blood pressure in the 1st group did not differ from the controls while it was 56 [34; 69] mmHg in patients with critical ischaemia. The toe arterial blood pressure in patients of the 1st group did not differ from the controls, and in the 2nd group, this index was significantly below 41 [33; 46] mmHg. Transcutaneous tension of oxygen in the 1st group was normal, in the 2nd group it was 38 [28; 53] mmHg, ($p < 0.001$). The damage to arteries was multifocal. The most expressed stenosis up to full occlusion was revealed in shin arteries. CD31 in the 1st group was 31.53 [29.11; 45.74] %, and in the 2nd group it was 68.14 [57.55; 79.64] % ($p < 0.001$).**Conclusion.** High and average correlations have been found between CD31, CD38 and ischaemia, high and very high correlations were revealed between CD31 and the arterial blood flow parameters in the lower extremities, and the preserved lumen of arteries.**Key words:** ischaemia, atherosclerosis, CD38, CD31, lymphocyte, pathogenesis.**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.**Citation:** Dunaevskaya SS, Malinovskaya NA, Khachatryan AT. CD 38, CD 31 lymphocytes in critical ischaemia of the lower extremities. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):37-41. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-37-41

Great scientific interest to problems of arteriosclerosis obliterans (ASO) of vessels of the lower extremities is based on the increase in the incidence of this pathology and multidisciplinary approach in diagnostics and treatment [1]. Progression of the pathological process and development of critical ischaemia are the most urgent problems of modern vascular surgery [2]. Development of atherosclerotic damage of arteries depends on a set of factors, among which damage to endothelium is the leading one [3]. CD38 is a bifunctional enzyme responsible for intracellular and intercellular communication. CD38 expresses on various cells of the organism: blood cells, in particular, lymphocytes, cardiomyocytes, cells of the central nervous system [4]. The platelet and endothelial molecule of type I adhesion (CD31) is a transmembrane glycoprotein related to the immunoglobulin superfamily. CD31 expresses on a cellular surface of endotheliocytes, thrombocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes and megakaryocytes. Its level is regulated by the vascular and endothelial growth factor (VEGF) and the macrophage-colony stimulating factor. [5, 6, 7]. The main CD31 function is regulation of adhesion and selective transendothelial migration of various immune cells. It is established that, at first, migration of neutrophils and monocytes is present with later migration of lymphocytes, eosinophils, etc. Also, CD31 participates in processes of apoptosis, angiogenesis, aggregation of thrombocytes, etc.

[8, 9]. The processes caused by activation of these molecules can play an important role in development of ASO and critical ischaemia, as the source of damage to the endothelium. Thus, a research of an expression CD38, CD31 as pathogenetic marker of ASO can be of interest at different stages of the disease. The aim of the research was to study the interrelations between CD38, CD31 lymphocytes and development of critical ischaemia of the lower extremities.

Material and Methods

The study was a cohort prospective research. Included patients with ASO undergoing treatment at the Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 7 from 2019 to 2021. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The research was approved by the Ethics Committee of the Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, protocol 57/2019 dated 27.10.2019.

Study Design. Two study groups were formed: the 1st group included 75 patients with the IIB degree of ischaemia according to the classification by Leriche-Fontaine. The 2nd group included 75 patients with clinical manifestations of critical ischaemia. Distribution of patients between the groups was based on the Clinical

recommendations for “arterial diseases of the lower limbs” of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). IIb degree ischaemia means symptoms of alternating lameness when passing a distance of less than 200 meters and the absence of pain at rest. Critical ischaemia of an extremity is a syndrome of a decompensated chronic arterial insufficiency of an extremity due to ASO, the main clinical signs of which are the pain at rest which is not stopped by narcotic analgesics and (or) existence of ulcer and necrotic process of foot. The criteria of non-inclusion into the research were: diabetes mellitus and other endocrine, autoimmune, infectious and oncological diseases in anamnesis; presence of severe accompanying cardiovascular pathology, heart failure 2A and above, 2 or a higher functional class according to the NYHA; medical history of allergic reactions and intolerance to contrast agents, intake of indirect anticoagulants, drugs of prostaglandin E, statins at the outpatient stage of treatment and smoking. Besides, the control group was constituted by 75 apparently healthy subjects did not have symptoms of obliterating diseases of vessels of the lower extremities.

Methods. For objectification of ischaemia degree assessment, we measured the anklebone arterial blood pressure, the ankle-brachial index, toe arterial blood pressure, transcutaneous tension of oxygen in foot fingers. For blood flow assessment in arteries of the lower extremities, we used ultrasonic Doppler sonography of arteries of the lower extremities and the CT-angiography. The groups were comparable by age and sex composition. All patients in both groups of clinical observation and participants of the control group were male. The age was 65 [53; 76] years in the control group, 67 [52; 75] years in the 1st group, 66 [54; 77] years in the 2nd group. The content of CD38, CD31 lymphocytes in peripheral blood was defined in Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry of Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. The research was conducted upon arrival of the patient at the hospital prior to therapy. The maintenance of CD38, CD31 of lymphocytes in peripheral blood was determined by the method

of an indirect immunofluorescence by mouse monoclonal antibodies to molecules of various CD polymeric receptors of lymphocytes, also DAPI staining (4',6-diamidino-2-phenylindole) was carried out. Fluorescent microscopy (magnification h80) was performed with light filters for FITC-tag and for DAPI using a universal microscope Olympus BX-41 “Olympus” (Japan); no less than 30 fields of sight were analysed. The percentage of lymphocytes, CD38 or CD31 was calculated from the total number of lymphocytes, the nuclei of which were stained with high DAPI.

The data are presented as median with lower and upper quartiles – Me (LQ, UQ). For assessment of the nature of distribution, the Shapiro-Wilk test was used. The studied sizes did not comply with normal distribution. The non-parametric Mann-Whitney U-test was used for pairwise comparison in the groups. The critical level of statistical significance when testing the null hypothesis was set at 0.05.

The bonds between separate signs were described by means of the Spearman's rank correlation coefficient (rS).

Results

Anklebone arterial blood pressure in patients of the 1st group did not differ from indicators of the control group ($p_1=0.328$). In development of critical ischaemia this indicator differed significantly and equalled 56 [34; 69] mmHg, ($p_1<0.001$, $p_2<0.001$). It was reflected in the change of the ankle-brachial index in patients with arteriosclerosis obliterans. Thus, this index was 0.64 [0.56; 0.75] ($p_1=0.002$) in the 1st group and 0.33 [0.26; 0.42] ($p_1<0.001$, $p_2=0.001$) in the 2nd group. Toe arterial blood pressure in patients of the 1st group did not differ from values of the control group, and in the 2nd group was significant below and was 41 [33; 46] ($p_1<0.001$, $p_2<0.001$). Transcutaneous tension of oxygen is one of the main criteria of perfusion adequacy. In the 1st group, this indicator did not differ from normal values, in the 2nd group it was reduced to 38 [28; 53] mmHg, ($p_1<0.001$, $p_2<0.001$) (Table 1).

Table 1

Assessment of blood flow parameters in the studied groups (Me [LQ, UQ])

	Control group (n=75)	The 1st group (n=75)	The 2nd group (n=75)
Anklebone arterial blood pressure, mmHg.	138 [124; 152]	120 [108; 135], $p_1=0.328$	56 [34; 69] $p_1<0.001$, $p_2<0.001$
Ankle-brachial index	1.12 [0,96; 1,27]	0.64 [0,56; 0,75] $p_1=0.002$	0,33 [0,26; 0,42] $p_1<0.001$, $p_2=0.001$
Toe arterial blood pressure, mmHg.	125 [116; 147]	118 [111; 133] $p_1=0.601$	41 [33; 46] $p_1<0.001$, $p_2<0.001$
Transcutaneous tension of oxygen, mmHg.	97 [93; 98]	88 [81; 97] $p_1=0.904$	38 [28; 53] $p_1<0.001$, $p_2<0.001$

Note: p_1 – the importance of distinctions of group in comparison with control (Mann-Whitney U-criterion), p_2 – the importance of differences between the 1st and 2nd groups (Mann-Whitney U-criterion).

Table 2

Visualised lumen of arteries of the lower extremities using ultrasonic dopplerography (Me [LQ, UQ])

	Control group (n=75)	The 1st group (n=75)	The 2nd group (n=75)
CFA, %	88.9 [87.7; 94.2]	67.8 [64.5; 71.4], $p_1=0.003$	50.2 [47.3; 54.4], $p_1<0.001$, $p_2=0.011$
SFA, %	72.2 [68.4; 74.4]	32.7 [29.8; 41.4], $p_1<0.001$	20.8 [16.4; 22.8], $p_1<0.001$, $p_2=0.003$
DFA, %	83.7 [79.4; 92.0]	69.2 [66.3; 79.4], $p_1=0.238$	51.2 [38.5; 55.1], $p_1<0.001$, $p_2=0.014$
PA, %	76.5 [72.1; 88.5]	30.8 [22.5; 38.6], $p_1<0.001$	16.2 [11.3; 19.5], $p_1<0.001$, $p_2=0.002$
PTA, %	87.2 [84.6; 91.3]	23.5 [20.6; 38.7], $p_1<0.001$	10.7 [5.5; 18.6], $p_1<0.001$, $p_2=0.021$
ATA, %	89.8 [78.5; 93.4]	22.2 [18.3; 36.6], $p_1<0.001$	9.4 [3.3; 12.7], $p_1<0.001$, $p_2=0.013$

Note: CFA – common femoral artery, SFA – superficial femoral artery, DFA – deep femoral artery, PA – a popliteal artery, PTA – posterior tibial artery, ATA – anterior tibial artery, p_1 – the significance of differences in the groups in comparison with the controls (Mann-Whitney U-test), p_2 – the significance of differences between the 1st and the 2nd groups (Mann-Whitney U-test)

Table 3

The content of CD38, CD31 lymphocytes in peripheral blood (Me [LQ, UQ])

	Control group (n=75)	The 1st group (n=75)	The 2nd group (n=75)
CD38 lymphocytes, %	11.80 [9.50; 15.70]	25.52 [23.70; 30.65], $p_1<0.001$	55.82 [50.12; 65.72], $p_1<0.001$, $p_2<0.001$
CD31 lymphocytes, %	8.12 [6.31; 9.05]	31.53 [29.11; 45.74], $p_1<0.001$	68.14 [57.55; 79.64], $p_1<0.001$, $p_2<0.001$

Note: p_1 – the significance of differences in the groups in comparison with the controls (Mann-Whitney U-test), p_2 – the significance of differences between the 1st and the 2nd groups (Mann-Whitney U-test).

Damage to arteries of the lower extremities in patients of both groups had multifocal character. The preserved lumen of vessels in patients with ASO in all cases differed from indicators of almost healthy subjects of the control group. The lumen of the common femoral artery (CFA) in the 1st group was 67.8 % [64.5; 71.4], ($p_1=0.003$), in the 2nd group it was slightly lower than 50.2 % [47.3; 54.4], ($p_1<0.001$, $p_2=0.011$). In patients of both groups, the lumen of the superficial femoral artery (SFA) decreased to 32.7 % [29.8; 41.4] in the 1st group, ($p_1<0.001$) and to 20.8 % [16.4; 22.8] in the 2nd group was revealed ($p_1<0.001$, $p_2=0.003$). It should be noted that a significant decrease in the lumen of the deep femoral artery (DFA) 69.2 % [66.3; 79.4], ($p_1=0.238$) was not revealed in the 1st group while this indicator was much lower in the 2nd group: 51.2 % [38.5; 55.1], ($p_1<0.001$, $p_2=0.014$). The lumen of the popliteal artery (PA) was considerably narrowed in both groups. The most expressed stenosis up to full occlusion was observed in shin arteries (table 2).

The content of CD38 lymphocytes in patients of the 1st group was 25.52 % [23.70; 30.65] ($p_1<0.001$) while in the 2nd group it was 55.82 % [50.12; 65.72], ($p_1<0.001$, $p_2<0.001$), which was much higher than contents of lymphocytes in the control group. The CD31 lymphocytes in patients of the 1st group was 31.53 % [29.11; 45.74], ($p_1<0.001$) and 68.14 % [57.55; 79.64] in the 2nd group ($p_1<0.001$, $p_2<0.001$) (see Table 3).

The correlation coefficient between CD38 and ankle-bone arterial blood pressure was $rS=-0.68$, ($p=0.007$) that corresponded to average negative correlation. The correlation between the ankle-brachial index and peripheral blood CD 38 lymphocytes was equal, $rS=-0.71$, ($p=0.008$), i.e. high negative correlation. The correlation coefficient between CD38 and transcutaneous tension of oxygen was $rS=-0.73$, ($p=0.014$): high negative correlation. The correlation coefficient between CD31 lymphocytes and anklebone arterial blood pressure was $rS=-0.82$, ($p=0.003$) that corresponded to high negative correlation. The correlation between the ankle-brachial index and CD31 was equal to $rS=-0.92$, ($p<0.001$), which is very high negative correlation. Toe arterial blood pressure had average force negative correlation with CD31. The transcutaneous tension of oxygen and CD31 had a correlation coefficient of $rS=-0.89$, ($p=0.002$) that corresponded to high negative correlation (Table 4).

Negative correlations between CD38 and the lumen of PA at $rS=-0.74$, ($p=0.002$), and the lumen of PTA at $rS=-0.76$, ($p<0.001$) were high. Additionally, high negative correlation coefficient was established between the lumen of ATA and CD38 at $rS=-0.89$, ($p=0.003$). The correlation coefficient between the visualised lumen of CFA and CD31 was $rS=-0.42$, ($p=0.015$), which corresponded to weak negative correlation. A correlation coefficient between the lumen of SFA and the CD31 was $rS=-0.66$,

Table 4

**Correlation coefficients between indicators of the blood flow condition
and the content of peripheral blood CD38, CD31 lymphocytes**

	Spearman's rank correlation coefficient with CD38	Spearman's rank correlation coefficient with CD31
Anklebone arterial blood pressure, mmHg.	rS= -0.68, p=0.007	rS= -0.82, p=0.003
Ankle-brachial index	rS= -0.71, p=0.008	rS= -0.92, p<0.001
Toe arterial blood pressure, mmHg.	rS= -0.51, p=0.012	rS= -0.69, p<0.001
Transcutaneous tension of oxygen, mmHg.	rS= -0.73, p=0.014	rS= -0.89, p=0.002

Note: rS – Spearman's rank correlation coefficient, p – bilateral significance of Spearman's rank correlation coefficient considered reliable at $p \leq 0.01$.

($p=0.002$), which corresponded to negative correlation of average force. Negative correlations between CD31 and the lumen of PA at $rS= -0.78$, ($p<0.001$), and the lumen of PTA $rS= -0.88$, $p<0.001$ were high. Very high negative correlation coefficient was received between lumen of ATA and CD31 $rS= -0.93$, ($p=0.002$) (Table 5).

Discussion

CD38 is involved in cell activation, differentiation, apoptosis, and proliferation. The biochemical changes induced by it include intracellular calcium release, phosphorylation of substrates, and increased expression of molecules involved in proliferation or apoptosis [10]. CD38 activation in the endothelium is an important cause of post-ischaemic endothelial dysfunction [11, 12].

The assessment of secretion of adhesive molecules in patients with stenosis of carotid arteries after carotid endarterectomy is carried out. It is revealed that indicators of sPECAM-1 decrease on the 1st day after surgery. Nevertheless, half a year later, the level of secretion of this molecule was comparable to reference values [13]. It can be considered a marker of endothelium impairment against the background of ischaemia. Some authors consider CD31 microparticles as a predictive marker of intensity of endothelial cells apoptosis [14]. These are of great predictive value for nonfatal myocardial infarction in comparison with other molecules of intercellular adhesion, sPECAM-1 and endothelin-1 [15]. The increased sPECAM-1 level in blood plasma is associated with risk of development of an atherosclerotic cerebral infarction [16].

Data on the content of CD31 and CD38 in peripheral blood of the patients with non-coronary atherosclerosis have been obtained for the first time. Additionally, regularities between the content of these markers and key indicators characterising the damage to peripheral arteries and ischaemia severity have been revealed. It allows suggesting a role of activation of lymphocytes in ASO pathogeny. However, it has not been possible to establish which process is primary: the damage to endothelium in response to activation of lymphocytes or activation of lymphocytes in response to damage to endothelium.

Table 5

**Correlation coefficients between the visualised
artery lumens and the content of CD38, CD31
lymphocytes in peripheral blood**

	Spearman's rank correlation coefficient with CD38	Spearman's rank correlation coefficient with CD31
CFA, %	rS= -0.35, p=0.013	rS= -0.42, p=0.015
SFA, %	rS= -0.57, p=0.003	rS= -0.66, p=0.002
DFA, %	rS= -0.36, p=0.015	rS= -0.47, p=0.008
PA, %	rS= -0.74, p=0.002	rS= -0.78, p<0.001
PTA, %	rS= -0.76, p<0.001	rS= -0.88, p<0.001
ATA, %	rS= -0.89, p=0.003	rS= -0.93, p=0.002

Note: CFA – common femoral artery, SFA – superficial femoral artery, DFA – deep femoral artery, PA – a popliteal artery, PTA – posterior tibial artery, ATA – anterior tibial artery, rS – Spearman's rank correlation coefficient, p – bilateral significance of Spearman's rank correlation coefficient considered reliable at $p \leq 0.01$.

Research limitations. Many important factors affecting arterial circulation were chosen as criteria for non-inclusion in the research. The data obtained are correct for non-smoking patients, without clinically significant manifestations of coronary atherosclerosis and heart failure. The role of drugs for treatment of arterial diseases of the lower limbs on an expression of CD31 and CD38 is not known as patients in our research did not receive these drugs at a stage of outpatient treatment.

Conclusion

High and very high correlation bonds between the content of CD31 of lymphocytes and high and average force correlation bonds between the content of CD38 of lymphocytes in peripheral blood are both indicators of the condition of arterial blood flow in the lower extremities, and the retained lumens of arteries of the lower extremities have been revealed.

Acknowledgments

The authors would like to thank the administration of the Federal Siberian Scientific Clinical Center of FMBA of Russia for the opportunity to conduct this clinical study.

References

- Lichtenberg M, Schreve MA, Ferraresi R, van den Heuvel DAF, Ünlü Ç, Cabane V, Kum S. Surgical and endovascular venous arterialization for treatment of critical limb ischaemia. *Vasa*. 2018;47(1):17-22. DOI: 10.1024/0301-1526/a000669
- Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanian AA, Nikiforov AA, Dmitrieva MN, Isakov SA. Markers of the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021; 27(2):17-24. DOI: 10.33529/ANGIO2021203
- Topaz G, Yehezkel E, Benchetrit S, Korzets Z, Arnson Y, Kitay-Cohen Y, Pereg D, Cohen-Hagai K. Non-coronary cardiac calcifications and outcomes in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*. 2021;77(1):83-87. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.07.019
- Piedra-Quintero ZL, Wilson Z, Nava P, Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*. 2020;(11):597959. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597959. eCollection 2020
- Bartosch AMW, Mathews R, Mahmoud MM, Cancel LM, Haq ZS, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan glypican-1 and PECAM-1 cooperate in shear-induced endothelial nitric oxide production. *Scientific Reports*. 2021;11(1):11386. DOI: 10.1038/s41598-021-90941-w.
- Winneberger J, Schöls S, Lessmann K, Rándež-Garbayo J, Bauer AT, Mohamud Yusuf A, Hermann DM, Gunzer M, Schneider SW, Fiehler J, Gerloff C, Gelderblom M, Ludewig P, Magnus T. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 is a gatekeeper of neutrophil transendothelial migration in ischemic stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;(93):277-287. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.026
- Xie X, Wang F, Zhu L, Yang H, Pan D, Liu Y, Qu X, Gu Y, Li X, Chen S. Low shear stress induces endothelial cell apoptosis and monocyte adhesion by upregulating PECAM-1 expression. *Molecular Medicine Reports*. 2020;21(6):2580-2588. DOI: 10.3892/mmr.2020.11060
- Liao D, Sundlov J, Zhu J, Mei H, Hu Y, Newman DK, Newman PJ. Atomic Level Dissection of the Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1 (PECAM-1) Homophilic Binding Interface: Implications for Endothelial Cell Barrier Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022;42(2):193-204. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316668
- Wimmer I, Tietz S, Nishihara H, Deutsch U, Sallusto F, Gosselet F, Lyck R, Muller WA, Lassmann H,

Engelhardt B. PECAM-1 Stabilizes Blood-Brain Barrier Integrity and Favors Paracellular T-Cell Diapedesis Across the Blood-Brain Barrier During Neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):711. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00711

- Ahn Y, An JH, Yang HJ, Lee DG, Kim J, Koh H, Park YH, Song BS, Sim BW, Lee HJ, Lee JH, Kim SU. Human Blood Vessel Organoids Penetrate Human Cerebral Organoids and Form a Vessel-Like System. *Cells*. 2021;10(8):2036. DOI: 10.3390/cells10082036
- Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, Toulorge D. CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Cells*. 2020;9(2):471. DOI: 10.3390/cells9020471
- Herrmann H, Sadovnik I, Eisenwort G, Rülcke T, Blatt K, Herndlhofer S, Willmann M, Stefanzl G, Baumgartner S, Greiner G, Schulenburg A, Mueller N, Rabitsch W, Bilban M, Hoermann G, Streubel B, Vallera DA, Sperr WR, Valent P. Delineation of target expression profiles in CD34+/CD38- and CD34+/CD38+ stem and progenitor cells in AML and CML. *Blood Advances*. 2020;4(20):5118-5132. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001742
- Costa F, Dalla Palma B, Giuliani N. CD38 Expression by Myeloma Cells and Its Role in the Context of Bone Marrow Microenvironment: Modulation by Therapeutic Agents. *Cells*. 2019;8(12):1632. DOI: 10.3390/cells8121632
- Atiakshin D, SamoiloVA V, Buchwalow I, Tiemann M. Expression of CD38 in Mast Cells: Cytological and Histotopographic Features. *Cells*. 2021;10(10):2511. DOI: 10.3390/cells10102511
- Guan XH, Hong X, Zhao N, Liu XH, Xiao YF, Chen TT, Deng LB, Wang XL, Wang JB, Ji GJ, Fu M, Deng KY, Xin HB. CD38 promotes angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(8):1492-1502. DOI: 10.1111/jcmm.13076
- Burns M, Ostendorf L, Biesen R, Grützkau A, Hiepe F, Mei HE, Alexander T. Dysregulated CD38 Expression on Peripheral Blood Immune Cell Subsets in SLE. *International Journal of Molecular Medical Science*. 2021;22(5):2424. DOI: 10.3390/ijms22052424

Author information

Svetlana S. Dunaevskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(905)0873585; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Natalia A. Malinovskaya, Dr. Med. Sci., head of the department, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(983)3637925; e-mail: malinovskaya-na@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0033-3804>

Aik T. Khachatryan, graduate student, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3777999, e-mail: hachatryan.na@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5818-1631>

Received 22 December 2022
Revision Received 18 March 2023
Accepted 26 June 2023

© ЗЛОБИНА О. В., БУГАЕВА И. О., ГЛУХОВА И. В., ПАХОМИЙ С. С., ГЛУХОВА А. В., ПИЧХИДЗЕ С. Я.

УДК 616-001.4-002:599.323:617-7:616-092.9:59.089:617-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте

О. В. Злобина¹, И. О. Бугаева¹, И. В. Глухова¹, С. С. Пахомий¹, А. В. Глухова¹, С. Я. Пичхидзе²

¹Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского, Саратов 410012, Российская Федерация

²Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., Саратов 410054, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние имплантированного хирургического шовного материала, модифицированного металл-замещенным гидроксиапатитом кальция, на морфологические изменения в коже.

Материал и методы. С целью оценки морфологических изменений в ткани было проведено экспериментальное исследование, в котором участвовали 40 белых лабораторных крыс, которым имплантировали шовный материал. Животных разделили на 4 равные группы в зависимости от состава нитей (модифицированные Ag-, Zn-, Cu-замещенным гидроксиапатитом кальция и группа сравнения), в течение эксперимента проводили макроскопическую оценку состояния раны. Выведение животных из эксперимента проводили на 10 сутки путем инъекционного введения комбинации препаратов анестезии, после чего проводили забор материала. При морфологическом исследовании оценивали площадь грануляционной ткани и ее клеточный состав, наличие воспалительного инфильтрата.

Результаты. Макроскопически, менее выраженные симптомы послеоперационного воспаления наблюдали в группах модифицированных нитей, по сравнению с немодифицированными. При морфометрическом анализе площадь грануляционной ткани в опытных группах оказалась меньше показателей группы сравнения, при этом значения в группе с Zn-замещенным гидроксиапатитом кальция на 47 % ниже показателей группы сравнения. В группах с Zn- и Ag- замещенным материалом отсутствовал воспалительный инфильтрат, ткань обильно васкуляризована.

Заключение. Применение *in vivo* модифицированных хирургических нитей создает противовоспалительный эффект, выраженный наиболее ярко при использовании шовного материала, модифицированного Zn-замещенным гидроксиапатитом кальция. Антибактериальное действие разработанного материала способно обеспечить профилактику послеоперационных осложнений раны, что является актуальной задачей в практической хирургии.

Ключевые слова: модифицированный шовный материал, гидроксиапатит кальция, экспериментальное исследование, антибактериальные хирургические нити, послеоперационное воспаление.

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

Для цитирования: Злобина ОВ, Бугаева ИО, Глухова ИВ, Пахомий СС, Глухова АВ, Пичхидзе СЯ. Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):42-48. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

Assessment of morphological changes in tissue during implantation of modified suture material in an experiment

O. V. Zlobina¹, I. O. Bugaeva¹, I. V. Glukhova¹, S. S. Pakhomiy¹, A. V. Glukhova¹, S. Ya. Pichkhidze²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov 410012, Russian Federation

²Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov 410054, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the effect of implanted surgical suture material modified with metal-substituted calcium hydroxyapatite on morphological changes in the skin.

Material and methods. In order to assess morphological changes in the tissue, an experimental study was conducted, in which 40 white laboratory rats were implanted with the suture material. The animals were divided into 4 equal groups depending on the composition of the filaments (modified with Ag-, Zn-, Cu-substituted calcium hydroxyapatite and a comparison group), and a macroscopic assessment of the wound condition was performed during the experiment. The animals were withdrawn from the experiment on the 10th day by injection of a combination of anesthetic agents, after which the material was collected. Morphological examination assessed the area of granulation tissue and its cellular composition and the presence of inflammatory infiltrate.

Results. Macroscopically, less pronounced symptoms of postoperative inflammation were observed in groups of modified filaments as compared with unmodified ones. In morphometric analysis, the area of granulation tissue in the experimental groups turned out to be smaller than that in the comparison group, while the values in the group with Zn-substituted calcium hydroxyapatite were 47 % lower than the corresponding indicators of the comparison group. In the groups with Zn- and Ag-substituted material, there was no inflammatory infiltrate, the tissue was abundantly vascularised.

Conclusion. *In-vivo* application of modified surgical filaments creates an anti-inflammatory effect, which is most pronounced when using suture material modified with Zn-substituted calcium hydroxyapatite. The antibacterial effect of the developed material is able to provide prevention of postoperative complications of the wound, which is a relevant task in surgical practice.

Key words: modified suture material, calcium hydroxyapatite, experimental study, antibacterial surgical filaments, postoperative inflammation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zlobina OV, Bugaeva IO, Glukhova IV, Pakhomiy SS, Glukhova AV, Pichkhidze SYa. Assessment of morphological changes in tissue during implantation of modified suture material in an experiment. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):42-48. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

Введение

Одним из распространенных послеоперационных осложнений является возникновение инфекции в области хирургического вмешательства [1]. Данного рода осложнения приводят к нагноению раневой поверхности из-за попадания в рану патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекционно-воспалительных процессов. Согласно современной классификации принято выделять первичное экзогенное бактериальное обсеменение – когда непосредственно в момент воздействия травмирующего фактора бактерии попадают в рану, и вторичное экзогенное инфицирование – вызванное несоблюдением правил асептики при проведении различных медицинских манипуляций. Также возможно развитие инфицирования раны в условиях невозможности обеспечения достаточных условий стерильности, например, в военно-полевой хирургии.

Обычно раневая инфекция [2] имеет полимикробную этиологию и в числе возбудителей чаще встречаются грамположительные кокки, грибы, грамотрицательные палочки, энтеробактерии, и каждый вид возбудителя оказывает токсическое действие на ослабленный организм пациента. Так стафилококки способны выделять ферменты и экзотоксины, которые вызывают разрушение лейкоцитов и эритроцитов, коагулируют и разрушают белки и обеспечивают миграцию микроорганизмов в органы и ткани с последующим их инфицированием. Симптомами раневой инфекции являются лейкоцитоз, покраснение, распирающий характер боли, отек, припухлость, повышение температуры и резкое ухудшение состояния больного. При несвоевременно начатом лечении раневой инфекции или при отсутствии терапии может развиваться генерализация воспалительного процесса, что в конечном счете приведет к сепсису.

Для профилактики возникновения раневых инфекций нами был разработан модифицированный хирургический шовный материал с металл-замещенным гидроксипатитом кальция. Антибактериальный эффект использования нитей с металл-замещенным гидроксипатитом кальция подтвержден в исследованиях *in vitro* в отношении *S. aureus* и *E. coli* [3]. Гидроксипатит кальция (ГА) является главным минеральным составляющим зубной и костной ткани, широко применяется в медицине: как костнопластический материал [4], инъекционный имплантат [5], при вертебропластике, для восстановления костных дефектов. Металлы, которыми замещен гидроксипатит, обладают антибактериальной активностью, а гидроксипатит, обладая сорбционными свойствами, способен сорбировать на своей поверхности патогенную флору, благодаря чему обеспечивается локальное противомикробное действие, что способствует

профилактике возникновения раневой инфекции. При описанном способе профилактики раневых инфекций снижается риск развития послеоперационных осложнений, для терапии которых требуется применение антибиотиков, оказывающих резорбтивное действие на организм пациента, вызывающих аллергические реакции и нарушающих микрофлору ЖКТ с возможным развитием диспепсических явлений.

Целью данного исследования является изучение морфологических особенностей заживления хирургических ран у крыс при имплантации модифицированного хирургического шовного материала.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным, согласно принципам биоэтики и правилам лабораторной практики, Приказу Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977; Приказу Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003, Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и в других научных целях (Страсбург, 1986 г.) ETS № 123, «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985), «Правилам лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н), протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 4 от 07.12.2021).

Объектом исследования стал шовный материал Vicryl Plus (ETHICON, USA), модифицированный синтезированным составом на основе металл-замещенного гидроксипатита кальция, по ранее разработанной нами технологии.

Исследование выполнено на 40 белых крысах-самцах массой 300-350 г, разделенных на четыре экспериментальные группы, по 10 животных в каждой: первой группе сравнения был имплантирован немодифицированный шовный материал, второй опытной группе – шовный материал, модифицированный Zn-замещенным гидроксипатитом кальция, третьей опытной группе – шовный материал, модифицированный Ag-замещенным гидроксипатитом кальция, четвертой опытной группе – шовный материал, модифицированный Cu-замещенным гидроксипатитом кальция.

После предварительного введения животных в наркоз с использованием комбинации препаратов

Золетил 100 («VirbacSanteAnimale», Франция) и Ксиланит 2 % (Нита-Фарм, Россия), была проведена обработка операционного поля, после чего на выбриваемом участке в области холки на 1-1,5 см кнаружи от позвоночной линии производили линейный разрез кожи в кранио-каудальном направлении длиной 2,5-3 см. Далее раны ушивали простым узловым швом, используя модифицированный и немодифицированный шовный материал. Все группы животных в течение эксперимента содержались в стандартных условиях (12 часовой период освещения, комнатная температура 18-22 °С, влажность 50-70 %) вивария ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, был обеспечен свободный доступ к воде и пище. Ежедневно оценивалось состояние животных после операции, количество потребляемой пищи и воды, их активность и поведение. На 3, 5 и 10 сутки эксперимента визуально оценивали [6] состояние ткани, окружающей рану: определяли наличие и выраженность отека, цвет и температуру кожных покровов вокруг раны, болезненность при пальпации. На 10 сутки эксперимента животных вывели из эксперимента путем внутримышечного инъекционного введения препаратов анестезии Золетил 100 и Ксиланит 2 %, после чего проводили забор образцов кожи, содержащих лигатуру. Материалы помещались в 10 % нейтральный забуференный формалин, далее из фрагментов тканей изготавливали парафиновые срезы, толщиной 6-7 мкм. Для проведения морфометрического анализа применяли окраску препаратов гематоксилином и эозином.

Морфометрический и морфологический анализ гистологических препаратов кожи [7] проводили с использованием микроскопа проходящего света и системы анализа цифровых изображений микровизора медицинского μ Vizo-101 ЛОМО. При морфометрическом исследовании определяли площадь грануляционной ткани, проводили количественный анализ ее клеточного состава: клеток фибробластического ряда, лимфоцитов и нейтрофилов, наличие гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и типа Пирогова-Лангханса. Васкуляризацию грануляционной ткани оценивали, подсчитывая количество гемокapилляров.

Статистическую обработку результатов микроскопического исследования проводили в системе MatLab R2018b с помощью пакета Statistics Toolbox. Для оценки нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что распределение данных имело ненормальный характер, использовали следующие методы описательной статистики: расчет медианы (Me), определение верхнего и нижнего квартилей (Q25; Q75). Для сравнения двух выборок использовали

непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе визуальной оценки послеоперационной раны (табл. 1) определено, что в группе сравнения еще на 5-6 сутки сохранялся симптом отека ткани и уплотнение в виде инфильтрата в 40 % случаев. Макроскопически наблюдали выраженный отек дермы диаметром 5,2-6,1 см, кожа бледная, цианотичная в 33 % случаев, при пальпации отмечали резкую болезненность в 43 % случаев и местное повышение температуры в области раны в 21 % случаев. В опытных группах на 5-6 сутки только в 8 % случаев отмечали сохраняющийся отек и инфильтрацию с участками уплотнения ткани. Из указанных 8 % случаев наблюдение продолжающихся симптомов воспаления отмечали в 5 % случаев в группе применения нитей с Cu-замещенным ГА, 2 % в группе Ag-замещенного ГА, 1 % в группе Zn-замещенного ГА. В группе использования нитей с Zn-замещенным ГА при пальпации местной гипертермии не отмечали, наблюдали уплотнение ткани и отек, диаметр которого не превышал 2-2,4 см, болезненности при осмотре не выявлено.

При морфологическом анализе препаратов, у животных группы сравнения развивалась острая воспалительная реакция. Увеличение площади грануляционной ткани наблюдалось в 67 % случаев. Процессы неоангиогенеза в группе сравнения выражены не ярко, в 83 % случаев количество тонкостенных гемокapилляров синусоидного типа составляло не более 3 единиц в поле зрения при увеличении $\times 200$. Также в 53 % случаев наблюдали увеличение количества гранулоцитов. В 75 % случаев в зоне повреждения присутствовал воспалительный инфильтрат (табл. 2) с преобладанием в клеточном составе популяции нейтрофильных гранулоцитов. Стоит отметить наличие в грануляционной ткани гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и Пирогова-Лангханса, которые наблюдали в 62 % случаев.

В группе применения шовного материала с Zn-замещенным гидроксипатитом кальция площадь грануляционной ткани оказалась на 47 % меньше, чем площадь грануляционной ткани в группе сравнения (табл. 3). Количество фибробластов превосходит значения группы сравнения на 36 %. Достаточно выражена васкуляризация грануляционной ткани тонкостенными синусоидными гемокapиллярами, их количество на 74 % превышает значения группы сравнения. Количество гранулоцитов в опытной группе оказалось на 83 % ниже показателей группы сравнения. Наличие воспалительного инфильтрата отмечали лишь в 2 % случаев. В грануляционной ткани гигантские многоядерные клетки присутствовали в 7 % случаев.

Таблица 1

Макроскопическая оценка состояния послеоперационной раны

Table 1

Macroscopic assessment of the postoperative wound condition

Критерий	Сутки эксперимента	Группа сравнения	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
Отек ткани	3-4	++++	+	+++	+
	5-7	+++	+	++	+
	9-10	+	-	-	-
Местная гипертермия	3-4	+++	-	++	+
	5-7	++	-	+	-
	9-10	+	-	-	-
Болезненность при пальпации	3-4	++++	+	+++	+
	5-7	+++	-	+	-
	9-10	++	-	-	-
Нагноение раны	3-4	++	-	+	-
	5-7	+	-	+	-
	9-10	+	-	-	-

Таблица 2

Наличие воспалительного инфильтрата после имплантации модифицированного шовного материала

Table 2

Presence of inflammatory infiltrate after implantation of modified suture material

	Группа сравнения	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
Наличие воспалительного инфильтрата	++++	-	++	-
Преобладающие в инфильтрате клеточные популяции	Нейтрофильные гранулоциты	-	Клетки гранулоцитарного ряда	-

Морфометрический анализ группы использования нитей с Cu-замещенным гидроксиапатитом кальция выявил наличие фибробластов в грануляционной ткани, количество которых на 19 % превосходит их значения в группе сравнения. Количество гемокapилляров в грануляционной ткани на 40 % превосходит значения группы сравнения. В 32 % случаев отмечали наличие воспалительного инфильтрата с небольшим количеством клеток гранулоцитарного ряда. Также присутствие гигантских многоядерных клеток было на 55 % меньше, чем в группе сравнения.

В группе применения шовного материала с Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция морфометрический анализ показал статистически значимое уменьшение площади грануляционной ткани на 39 % в сравнении с группой сравнения. В грануляционной ткани присутствуют фибробласты, при этом их количество на 30 % превосходит показатели группы

сравнения. Число синусоидных гемокapилляров на 61 % превышает значения группы сравнения. В опытной группе количество гранулоцитов на 63 % ниже показателей группы применения немодифицированного материала. Количество лимфоцитов в грануляционной ткани на 31 % выше значений группы сравнения. Гигантские многоядерные клетки наблюдали лишь в 8 % случаев.

Из экспериментальных групп наименьшая площадь грануляционной ткани наблюдалась в группе использования нитей с Zn-замещенным гидроксиапатитом, а наибольшая - при применении нитей с Cu-замещенным гидроксиапатитом. При анализе препаратов опытных групп наибольшее количество лимфоцитов в грануляционной ткани наблюдалось в группе применения шовного материала, модифицированного Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция.

Результаты морфометрического исследования образцов кожи экспериментальных животных, после имплантации шовного материала

Table 3

Results of morphometric examination of skin samples from the experimental animals after suture material implantation

Морфологический признак	Значение	Модифицированный шовный материал			
		Немодифицированный шовный материал	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
		Группа сравнения			
Площадь грануляционной ткани, мм ²	Me	0,147	0,078	0,115	0,090
	Q25; Q75	0,138; 0,164	0,056; 0,095	0,092; 0,136	0,077; 0,103
	p	-	*0,002	0,120	*0,015
Количество гемокапилляров в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	2,8	10,9	4,7	7,1
	Q25; Q75	1,9; 3,6	8,2; 15,4	2,5; 6,8	5,9; 9,7
	p	-	*0,011	*0,032	*0,015
Количество гранулоцитов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	25,4	4,2	19,5	9,3
	Q25; Q75	20,1; 31,4	1,5; 4,9	11,8; 16,7	6,8; 12,1
	p	-	*0,000	0,370	*0,001
Количество лимфоцитов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	16,7	14,4	13,1	24,2
	Q25; Q75	12,4; 24,2	10,3; 17,5	9,8; 15,5	15,1; 28,7
	p	-	0,130	0,110	*0,001
Количество фибробластов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	23,5	36,8	28,9	33,5
	Q25; Q75	19,6; 26,2	34,2; 39,6	26,8; 30,4	31,7; 35,1
	p	-	*0,002	*0,003	*0,002
Наличие гигантских многоядерных клеток в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	6,9	0,5	3,1	1,2
	Q25; Q75	5,0; 8,0	0,0; 1,0	2,0; 4,0	0,0; 2,0
	p	-	*0,000	*0,020	*0,012

Примечание: Me – медиана, Q25; Q75 – верхний и нижний квартили, *p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля.

Note: Me – median, Q25; Q75 – upper and lower quartiles, *p<0.05 – the differences are statistically significant in comparison with the control group.

В ходе данного исследования установлено, что во всех опытных группах применения модифицированного гидроксиапатитом кальция хирургического шовного материала, в сравнении с группой применения немодифицированных нитей, наблюдается увеличение количества тонкостенных гемокапилляров синусоидного типа. Это обусловлено способностью ионов кальция стимулировать процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, посредством инициирования активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом, Ca²⁺, присутствующий в составе для модификации нитей, участвует в стимуляции VEGF-индуцированного ангиогенеза [8], что обеспечивает формирование капиллярной сети для необходимой перфузии поврежденных тканей [9, 10].

Благодаря способности цинка, внедренного в состав нитей, коагулировать белки патогенных микроорганизмов, тем самым оказывая противомикробное [11] и антитоксическое [12] действие, в группе использования нитей с Zn-замещенным гидроксиапатитом

кальция воспалительный инфильтрат отсутствовал, процессы заживления протекали активнее, инфекционно-воспалительные реакции не наблюдались. Наиболее выраженное среди опытных групп противовоспалительное действие шовного материала отмечалось при применении нитей, модифицированных гидроксиапатитом, замещенным цинком, что обеспечивается способностью катионов цинка защелачивать среду и стабилизировать величину pH в зоне повреждения для предотвращения формирования избыточного местного ацидоза, который приводит к усилению воспалительных реакций, провоцируя ферментативное разрушение тканей и накопление медиаторов воспаления. Также ионы цинка обеспечивают антиоксидантную ферментную защиту клеток [13], ингибируя свободно-радикальное окисление липидов [14], и предотвращают повреждение здоровых тканей.

При морфометрическом анализе установлено, что в группе использования нитей с Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция увеличено количество

лимфоцитов в грануляционной ткани, по сравнению с группой контроля, это обусловлено иммунологической активностью катионов серебра. Как иммуномодулятор, серебро действует на специфический иммунитет, при этом увеличивается количество Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А, G, М. Выраженное антибактериальное действие при применении нитей, содержащих гидроксипатит замещенный серебром, обеспечивается за счет бактерицидного действия серебра: ионы проникают внутрь бактериальной клетки, что приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования, а также ингибированию ферментов дыхательной цепи, что в конечном счете приводит к гибели микробной клетки [15].

Заключение

Имплантация хирургического шовного материала, модифицированного металл-замещенным гидроксипатитом кальция в кожу белых крыс-самцов в эксперименте, приводит к снижению воспалительных реакций в ткани, по сравнению с реакцией на имплантацию немодифицированного материала.

Наибольший противовоспалительный эффект экспериментально установлен при имплантации шовного материала, модифицированного Zn-замещенным гидроксипатитом кальция, что подтверждает предыдущие исследования антибактериального действия нитей *in vitro*, при этом указанный экспериментальный образец способен повышать регенераторную активность ткани, облегчая течение послеоперационного периода.

Литература / References

1. Fernandez-Moure JS, Wes A, Kaplan LJ, Fischer JP. Actionable Risk Model for the Development of Surgical Site Infection after Emergency Surgery. *Surgical Infections*. 2021;22(2):168-173. DOI:10.1089/sur.2019.282
2. Блинова НП, Валиахмедова KB, Алексеев AM, Бондарев ИО. Морфологические изменения при контаминированных ранах. *Политравма*. 2018;(1):76-80. [Blinova NP, Valiakhmedova KV, Alekseev AM, Bondarev IO. Morphological changes in contaminated wounds. *Polytrauma*. 2018;(1):76-80. (In Russian)]
3. Злобина ОВ, Бугаева ИО, Глухова ИВ, Глухова АВ, Пичхидзе СЯ. Экспериментальная модификация и исследование антибактериального хирургического шовного материала. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(1):51-56. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-51-56. [Zlobina OV, Bugaeva IO, Glukhova IV, Glukhova AV, Pichkhidze SYa. Experimental modification and investigation of antibacterial surgical suture material. *Siberian Medical Review*. 2023;(1):51-56. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-51-56. (In Russian)]
4. Cardoso G, Tondon A, Maia L, Cunha MR, Zavaglia C, Kaunas RR. In vivo approach of calcium deficient hydroxyapatite filler as bone induction factor. *Materials Science and Engineering*. 2019;(99):999-1006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.060>.
5. Moradi A, Shirazi A, David R. Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. *Facial Plastic Surgery*. 2019;35(2):140-148. DOI: 10.1055/s-0039-1683854
6. Chepurnaya YL, Melkonyan GG, Gulmuradova NT, Sorokin AA. Improving the results of treatment of patients with purulent diseases of fingers and hands using laser irradiation and photodynamic therapy. *Laser Medicine*. 2021;25(2):28-40. DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-2-28-40
7. Сысоев АВ. Морфологические изменения в экспериментальной ране у крыс. *Морфология*. 2019;155(2):276. [Sysoev AV. Morphological changes in experimental wound in rats. *Morphology*. 2019;155(2):276. (In Russian)]
8. Moccia F, Negri S, Shekha M, Faris P, Guerra G. Endothelial Ca²⁺ Signaling, Angiogenesis and Vasculogenesis: just What It Takes to Make a Blood Vessel. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3962. DOI: 10.3390/ijms20163962
9. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2022;123(12):1938-1965. DOI: 10.1002/jcb.30344
10. Spadaccio C, Nenna A, Rose D, Piccirillo F, Nusca A, Grigioni F, Chello M, Vlahakes GJ. The Role of Angiogenesis and Arteriogenesis in Myocardial Infarction and Coronary Revascularization. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2022;15(5):1024-1048. DOI:10.1007/s12265-022-10241-0
11. Anita P, Sathyanarayana HP, Kumar K, Ramanathan K, Kailasam V. Antimicrobial efficacy of zinc oxide nanoparticle-coated aligners on *Streptococcus* mutants and *Candida albicans*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2023;163(3):338-346. DOI:10.1016/j.ajodo.2021.11.020
12. Yao S, Chi J, Wang Y, Zhao Y, Luo Y, Wang Y. Zn-MOF Encapsulated Antibacterial and Degradable Microneedles Array for Promoting Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(12):e2100056. DOI:10.1002/adhm.202100056
13. Scavo S, Oliveri V. Zinc ionophores: chemistry and biological applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022;(228):111691. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2021.111691
14. Будко ЕВ, Ямпольский ЛМ, Тимонов ЯН, Клёсова ЕЮ, Костырко ДГ, Николенко НА. Активность растворов соли цинка в заживлении полнослойной плоской раны в эксперименте. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016;2-3;(46):109-119.

[Budko EV, Yampolsky LM, Timonov YaN, Kolesova EYu, Kostyrko DG, Nikolenko NA. The activity of zinc salt solutions in the healing of a full-layer planar wound in the experiment. *Modern Medicine: Topical Issues*. 2016;2-3(46):109-119. (In Russian)]

15. Тамразова ОБ. Препараты серебра в лечении пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(3):4957. [Tamrazova OB. Silver preparations in the treatment of pyoderma. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(3):4957. (In Russian)]

Сведения об авторах

Злобина Ольга Вячеславовна, к. м. н., доцент кафедры гистологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: zlobinaow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>

Бугаева Ирина Олеговна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гистологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д.112, тел.: +7(845)2273370, e-mail: bugaeva@sgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>

Глухова Иулиания Вячеславовна, студент, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д.112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: iulianiya.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-4744>

Пахомий Светлана Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: spakhomy03@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>

Глухова Анна Вячеславовна, студент, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: gluhovaaanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9945-2290>

Пичхидзе Сергей Яковлевич, д. т. н., профессор, Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.; адрес: Российская Федерация, 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, 77, тел.: +7(845)2998603, e-mail: serg5761@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6513-9386>

Author information

Olga V. Zlobina, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Histology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: zlobinaow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>

Irina O. Bugaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Histology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370, e-mail: bugaeva@sgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>

Iulianiya V. Glukhova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: iulianiya.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-4744>

Svetlana S. Pakhomiy, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: spakhomy03@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>

Anna V. Glukhova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: gluhovaaanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9945-2290>

Sergey Ya. Pichkhidze, Dr. Techn. Sci., Professor, Saratov State Technical University. Gagarina Yu. A.; address: 77 Politechnicheskaya str., Saratov, Russian Federation 410054, Phone: +7(845)2998603, e-mail: serg5761@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6513-9386>

Дата поступления: 01.04.2023

Дата рецензирования: 13.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 April 2023

Revision Received 13 June 2023

Accepted 26 June 2023

© ПЕСКОВЕЦ Р. Д., ШТАРИК С. Ю.

УДК 616.895.4

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-49-57

Социально-экономические аспекты тревоги в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири

Р. Д. Песковец¹, С. Ю. Штарик²

¹Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург 194354, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. На примере открытой популяции г. Красноярска изучить ассоциации отдельных характеристик низкого социально-экономического статуса (СЭС) с тревожной симптоматикой (ТС) по HADS.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового исследования «ЭССЕ РФ-2012» среди 1123 жителей г. Красноярска (409 мужчин и 714 женщин) в возрасте от 25 до 64 лет проведен одномоментный эпидемиологический скрининг. Социально-экономический статус (уровень образования, семейный статус, наличие работы, уровень семейного дохода, наличие инвалидности) оценивался на основании стандартизованного опросника, симптомы тревоги – посредством подшкалы тревоги HADS. Для изучения ассоциаций изучаемых параметров с поправкой на возрастно-половую принадлежность были построены математические модели «дерева классификации» и множественной логистической регрессии.

Результаты. По результатам многомерного анализа женский пол, отсутствие высшего образования, низкий уровень дохода семьи и отсутствие семьи продемонстрировали самостоятельное предикторное значение в отношении риска развития высокого уровня тревоги (ВУТ). С учетом гендерной принадлежности, предикторами ВУТ в группе мужчин оказались безработица (ОШ=3,701, 95 % ДИ 1,141 – 12,003) и низкий уровень дохода (ОШ=2,537, 95 % ДИ 1,178 – 5,467), а среди женщин – отсутствие высшего образования (ОШ=1,613, 95 % ДИ 1,186 – 2,194), отсутствие семьи (ОШ=1,588, 95 % ДИ 1,082 – 2,330) и низкий доход семьи (ОШ=1,955, 95 % ДИ 1,163 – 3,286).

Заключение. В открытой популяции г. Красноярска установлены гендерные различия в ассоциации отдельных характеристик низкого СЭС с ТС. **Ключевые слова:** социально-экономический статус, тревожные расстройства, психические расстройства, открытая популяция, психосоциальные факторы риска.

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

Для цитирования: Песковец РД, Штарик СЮ. Социально-экономические аспекты тревоги в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):49-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-49-57

Socioeconomic aspects of anxiety in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia

R. D. Peskovets¹, S. Yu. Shtarik²

¹City Hospital of the Holy Great Martyr Georgie, Saint Petersburg 194354, Russian Federation

²Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the associations between characteristics of low socio-economic status (SES) and anxiety symptoms (AS) according to HADS on the example of open population of Krasnoyarsk.

Material and methods. Within the framework of the multicentre study “ECVD RF-2012”, a one-stage epidemiological screening was carried out for 1,123 residents of Krasnoyarsk (409 men and 714 women) aged 25 to 64 years. The socioeconomic status (educational background, marital status, employment, family income level, disability) was assessed based on a standardised questionnaire and anxiety symptoms were evaluated through the HADS subscale of anxiety. To study the associations between the investigated parameters, adjusted for the age and sex, mathematical models of the “classification tree” and of the multiple logistic regression were built.

Results. According to the results of multivariate analysis, the female gender, absence of higher education, low family income and absence of a family showed an independent predictor value in relation to the risk of developing a high level of anxiety (HLA). Gender-adjusted predictors of HLA among men were unemployment (OR=3.701; 95 % CI 1.141–12.003) and low income (OR=2.537; 95 % CI 1.178–5.467); among women – absence of higher education (OR=1.613; 95% CI 1.186 – 2.194), the “single” marital status (OR=1.588; 95 % CI 1.082 – 2.330) and low family income (OR=1.955; 95 % CI 1.163 – 3.286).

Conclusion. In the open population of Krasnoyarsk, gender differences for the association between separate characteristics of low SES and AS have been established.

Key words: socioeconomic status, anxiety disorders, mental disorders, open population, psychosocial risk factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Peskovets RD, Shtarik SYu. Socioeconomic aspects of anxiety in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):49-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-49-57

Введение

Тревожные расстройства (ТР) представляют собой наиболее распространенный кластер психических расстройств (ПР), на долю которого во всем мире приходится 28,68 млн. потерянных лет здоровой жизни, оцениваемых по показателю DALY (Disability Adjusted Life Years – годы жизни с поправкой на инвалидность). Стойкую ассоциацию этих расстройств с хроническими неинфекционными заболеваниями продемонстрировали многие эпидемиологические исследования; в настоящее время тревогу и ТР принято рассматривать в роли психосоциальных факторов риска (ПСФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, а их коррекцию – как одну из перспективных задач превентивной кардиологии. Между тем за последние 30 лет в подавляющем большинстве стран отмечен неуклонный рост распространенности ТР среди лиц трудоспособного возраста. В глобальном систематическом обзоре Х. Yang и соавт. (2021) показано, что за период с 1990 по 2019 гг. абсолютное число пациентов с ТР в 204 странах мира не только не уменьшилось, а наоборот, увеличилось со 195 до 301 млн, при этом самый высокий показатель заболеваемости данными расстройствами отмечен среди жителей Ирана (10,27 на 1000 населения), а самый низкий – среди населения Узбекистана (3,49 на 1000 населения). Хорошо известно, что этиология ТР тесно связана с показателями социально-экономического статуса (СЭС) населения, что вызывает огромный интерес в контексте разработки мероприятий, направленных на профилактику ПСФР ССЗ и снижение глобального бремени ПР на популяционном уровне [1, 2, 3].

Согласно данным современной литературы, отдельные детерминанты низкого СЭС (безработица, низкий уровень образования, отсутствие семьи и т. д.) могут выступать в роли маркеров риска тревожной симптоматики (ТС) и ассоциируются с ее высокой распространенностью в различных группах населения. Так, в крупном проспективном иранском исследовании в выборке из 7886 участников (возраст 15-64 лет), безработица выступила независимым прогностическим маркером риска ТР согласно критериям DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV – диагностическое и статистическое руководство по ПР IV издания) – отношение шансов (ОШ) развития ТР составило 1,98 при значении 95%-го доверительного интервала (ДИ), равного 1,49–2,62; при этом риск развития генерализованного ТР (ГТР) увеличивался в 2,15 раз, а обсессивно-компульсивного расстройства – 2,45 раз. В этом же исследовании распространенность любого ТР оказалась в 1,4 раза выше среди лиц с низким СЭС [4]. Тесная ассоциация

одинокости с ТС (ОШ=314,58, 95 % ДИ 508,05 – 1941,0) была показана группой американских ученых С.С. Igbokwe et al. (2020) в кросс-секционном исследовании в выборке из 1099 пенсионеров Нигерии (возраст 65-89 лет) [5]. Протективную роль высшего образования в отношении развития ГТР представил R. Omani-Samani et al. (2018) среди 1146 пациентов (средний возраст 33 года), проходящих лечение в центре бесплодия г. Тегерана [6].

Вопреки результатам вышеперечисленных исследований, А.М. Ruscio et al. (2017), проанализировав данные 147261 респондентов из 26 стран мира в возрасте от 18 до 99 лет, установил, что наибольшая распространенность ГТР, согласно критериям DSM-V, была отмечена в странах с высоким, а не низким уровнем дохода (5,0 % против 1,6 %) [7]. В другом индийском исследовании, R. Sagar et al. (2020) представил высокую распространенность ПР среди взрослого населения в штатах с более высоким социально-демографическим индексом, отражающим показатель дохода на душу населения, уровень образования и коэффициент рождаемости среди женщин моложе 25 лет [8]. В российской популяции, по данным А.В. Концевой с соавт. (2015), в выборке из 22906 респондентов в возрасте 25-64 лет, риск развития тревоги по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии) был в два раза выше у лиц с очень высоким уровнем благосостояния и дохода [9].

Таким образом, в различных популяциях взаимосвязи отдельных компонентов низкого СЭС с ТС представляются неоднозначными. Кроме того, в обзоре современных отечественных публикаций, мы отметили сравнительно малое количество эпидемиологических исследований, посвященных изучению данных ассоциаций в отдельных российских популяциях.

Цель исследования – на примере открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири изучить ассоциации отдельных детерминант низкого СЭС с ТС посредством методов многомерного анализа.

Материал и методы

В рамках многоцентрового исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в Российской Федерации – 2012 «ЭССЕ РФ – 2012» на открытой популяции г. Красноярск было проведено одномоментное кросс-секционное исследование в четырех возрастных группах (25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет). Многоступенчатая, стратифицированная по возрастно-половой принадлежности выборка была сформирована по методу Киша из пациентов четырех городских поликлиник. Конечный объем выборки составил 1123 пациента (409 мужчин и 714 женщин), респонс на исследование – 80 %. В исследование

включались лица в возрасте от 25 до 64 лет, постоянно проживающие в г. Красноярске и давшие свое согласие на обследование. Проведенное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 66 от 15.12.2015). До включения в исследование от всех респондентов было получено письменное информированное согласие.

Оценка компонентов СЭС проведена на основании стандартизованного опросника, построенного по модульному типу. Согласно вопросам из модуля 1 («Информация о респонденте») и 9 («Экономические условия и работа») для анализа были выбраны следующие данные: уровень образования с учетом суммарной длительности обучения (высшее, среднее, ниже среднего – низкое); уровень дохода как субъективная оценка респондента своего благосостояния с позиции материального благополучия (по отношению семьи респондента к категории очень обеспеченной / обеспеченной / средней обеспеченности / бедной / очень бедной); семейный статус на момент обследования (не замужем / холост; замужем / женат; разведен / разведена; вдова / вдовец); наличие инвалидности (есть / нет).

Характеристика симптомов тревоги проведена в соответствии с подшкалой HADS-A («А» – от английского anxiety – тревога). Преимущество данной

методики заключается в том, что при оценке ТС HADS позволяет уменьшить вероятность ложноположительных результатов, акцентируясь на психологических и когнитивных симптомах пациента, а не на его соматическом состоянии, нарушениях сна и аппетита. Подшкала HADS-A включает 7 пунктов, оцениваемых по 4-х балльной шкале Лайкерта, большинство из которых отражают проявления генерализованной тревожности, а один пункт оценивает симптомы панического расстройства [10]. Для достижения оптимального соотношения между чувствительностью и специфичностью психометрического тестирования, как изначально было рекомендовано А. Zigmond и R. Snaith, за наличие высокого уровня тревоги (ВУТ) нами было принято пороговое значение 8 и более баллов. Если пациент набирал от 0 до 7 баллов по HADS-A, считали, что у испытуемого отсутствуют достоверно выраженные симптомы тревоги [11].

Характеристика испытуемых с учетом изучаемых параметров представлена в таблице 1.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 23 (США). Поскольку при проверке нормальности распределения изучаемых параметров согласно критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, распределение Гаусса не было зафиксировано ни в одном случае, количественные данные представлены в виде медианы

Таблица 1

Структура обследованной выборки

Table 1

Structure of the surveyed sample

Параметр	Количество пациентов с изучаемым параметром и его частота внутри возрастной группы, n (%)				
	25-34 лет	35-44 лет	35-44 лет	55-64 лет	25-64 лет
Женский пол	193 (60,7)	145 (58,9)	185 (66,5)	191 (68,0)	714 (63,6)
Высокий уровень тревоги*	141 (44,6)	92 (37,4)	112 (40,3)	131 (46,8)	476 (42,5)
Отсутствие высшего образования	114 (35,8)	116 (47,2)	128 (46,0)	162 (57,7)	520 (46,3)
Низкий уровень дохода	24 (7,5)	14 (5,7)	32 (11,5)	31 (11,0)	101 (9,0)
Отсутствие семьи	126 (39,6)	28 (11,4)	24 (8,6)	25 (8,9)	203 (18,1)
Отсутствие работы	33 (10,4)	12 (4,9)	9 (3,2)	4 (1,4)	58 (5,2)
Наличие инвалидности	3 (0,9)	5 (2,0)	9 (3,2)	22 (7,8)	39 (3,5)
Вдовство**	1 (0,3)	7 (2,8)	25 (9,0)	53 (18,9)	86 (7,7)

Примечание: * – корректные данные по наличию / отсутствию высокого уровня тревоги были получены от 1120 респондентов; ** – корректные данные по вдовым лицам были получены от 1121 респондента.

Note: * – correct data on presence/absence of a high anxiety level were obtained from 1,120 respondents; ** – correct data on widowed subjects were obtained from 1,121 respondents.

(Me), 1-го и 3-го квартиля и имели вид $Me (P_{25} - P_{75})$, а качественные характеристики представлены в виде абсолютного значения и частоты, выраженной в процентах. Оценка межгрупповых различий для качественных характеристик проведена на основании точного критерия Фишера, различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для определения вклада показателей низкого СЭС в прогнозирование развития ВУТ у пациента, использовались методы многомерного анализа данных – математическая модель «дерева классификации» и множественная логистическая регрессия. В обоих случаях все респонденты были подразделены на 2 подгруппы: пациенты с ВУТ и без ВУТ. Построение дерева классификации осуществлялось методом CHAID. Для построения модели «дерева классификации» в качестве потенциальных предикторов рассматривались 8 характеристик пациентов, из которых один параметр был представлен в количественном виде, а 7 других параметров – в бинарном («0» – отсутствие признака, «1» – его наличие).

Математическая модель логистической регрессии представляет собой обратную зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации потенциальных предикторов и имеет следующий вид: $p = 1 / (1 + \exp(-b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_N \times x_N))$, где: p – вероятность прогнозируемого события; e – математическая константа 2,72; b_0 – константа модели; b_1 – коэффициент при предикторе x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимой переменной; N – порядковый номер включенного в уравнение предиктора. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка. Проверка значимости модели осуществлялась согласно критерию χ^2 . При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответствие модели использованным данным характеризовалось с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Оценка качества обеих моделей происходила посредством расчета показателей чувствительности, специфичности и общей точности с 95 % ДИ.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста респондентов, включенных в исследование, составила 44 (33–55) лет. В обследуемой выборке ВУТ был определен среди 42,5 % испытуемых: 28,4 % мужчин и 50,6 % женщин ($p < 0,001$), что отражает хорошо известное различие в распространенности ТС в гендерном аспекте. Характеристика входных данных для построения моделей «дерева

Таблица 2

Классификация изучаемых параметров для проведения многомерного анализа

Table 2

Classification of studied parameters for multivariate analysis

Исследуемый параметр	Количество пациентов и их частота, n (%) или Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Кодирование параметра
Пол:		
мужской	409 (36,4)	0
женский	714 (63,6)	1
Высокий уровень тревоги:		
нет	644 (57,5)	0
да	476 (42,5)	1
Наличие высшего образования:		
имеется	603 (53,7)	0
отсутствует	520 (46,3)	1
Низкий уровень дохода:		
нет	1022 (91,0)	0
да	101 (9,0)	1
Наличие семьи:		
семья есть	920 (81,9)	0
семьи нет	203 (18,1)	1
Вдовство:		
нет	1035 (92,3)	0
да	86 (7,7)	1
Профессиональная занятость:		
есть	1065 (94,8)	0
нет	58 (5,2)	1
Инвалидность:		
нет	1084 (96,5)	0
есть	39 (3,5)	1
Возраст, лет	44 (33 – 55)	-

классификации» и множественной логистической регрессии представлена в таблице 2.

Математическая модель «дерева классификации» для прогнозирования развития у пациента ВУТ с учетом социально-экономических характеристик представлена на рисунке.

В качестве предикторов в модель включено четыре параметра: женский пол, отсутствие высшего образования, низкий уровень дохода семьи и отсутствие семьи. Данное «дерево классификации» состоит из трех уровней и содержит 11 узлов. В результате в основу деления корневого узла положено разделение респондентов по гендерному признаку, а разделение дочерних узлов до терминальных происходило в зависимости от включения определенных социально-экономических характеристик. Чувствительность и специфичность модели составили 47,9 (44,5; 51,2) % и 73,8 (71,3; 76,2) % соответственно, точность классификации по ВУТ – 62,8 (59,9; 65,5) %. Таким образом, можно говорить о наличии дополнительного риска возникновения ТС у мужчин и женщин, проживающих в семьях с низким уровнем достатка, а также у женщин с отсутствием высшего образования и отсутствием семьи.

Выявленные нами гендерные различия по частоте ВУТ при построении «дерева классификации» легли

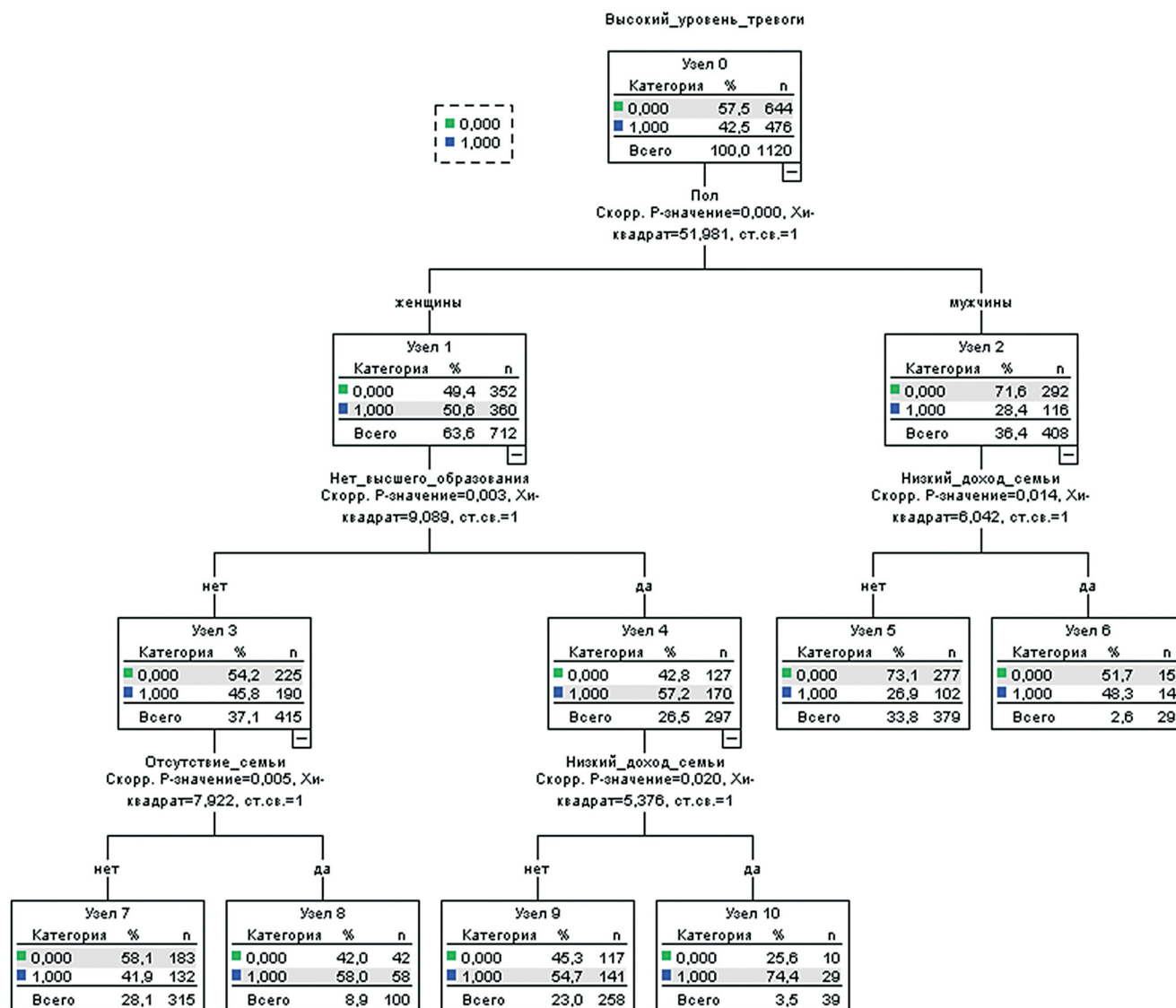


Рисунок. Модель «дерева классификации» для прогнозирования высокого уровня тревоги с учетом социально-экономических характеристик.

Figure. The “classification tree” model for prediction of high levels of anxiety with regard to socioeconomic characteristics.

в основу проведения регрессионного анализа – построение регрессионных моделей было осуществлено как для общей выборки, так и отдельно для мужчин и женщин. С прогностической точки зрения наиболее удачной оказалась модель развития ВУТ для общей выборки, которая приняла следующий вид: $p = 1 / (1 + \exp(-2,236 + 0,974 \times x_1 + 0,741 \times x_2 + 0,389 \times x_3 + 0,382 \times x_4))$, где p – вероятность развития ВУТ, X_1 – женский пол, X_2 – низкий уровень дохода, X_3 – отсутствие высшего образования, X_4 – отсутствие семьи.

Модель была статистически значимой ($\chi^2=79,5$, $p<0,001$ на четвертом шаге включения), согласованной по критерию Хосмера-Лемешева ($p=0,942$) и объясняла 10 % дисперсии (R^2 Нэйджелкерка=0,1). Общая доля верно предсказанных наблюдений при совокупном влиянии изучаемых маркеров риска ВУТ составила 62,7 (59,8; 65,5) %. Чувствительность

и специфичность модели составили 50,1 (46,7; 53,4) % и 72,0 (69,5; 74,4) % соответственно. Сводные данные регрессионных моделей развития ВУТ в зависимости от изучаемых характеристик как в общей выборке, так и с учетом гендерной принадлежности представлены в таблице 3.

Таким образом, на основании методов математического моделирования в открытой популяции г. Красноярска нами установлены гендерные различия в ассоциации тревоги с отдельными детерминантами СЭС. Так, в развитии ВУТ среди мужчин важное значение имеет отсутствие работы, а среди женщин – отсутствие высшего образования и отсутствие семьи, при этом низкий уровень дохода семьи является значимым предиктором ТС для лиц обоего пола.

В ряде научных работ среди мужчин и женщин отмечены устойчивые ассоциации тревоги с отдельными

Сводные данные по регрессионной модели развития высокого уровня тревоги в общей выборке, среди мужчин и женщин

Table 3

Summary of high-anxiety regression model in the overall sample, male and female

Параметр	Коэффициент регрессии (b)	Уровень p-value	Отношение шансов	95%-й ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Общая выборка					
Женский пол	0,974	<0,001	2,648	2,027	3,459
Низкий доход семьи	0,741	0,001	2,099	1,362	3,234
Отсутствие высшего образования	0,389	0,002	1,476	1,147	1,900
Отсутствие семьи	0,382	0,019	1,465	1,066	2,015
Константа	-2,236	<0,001	0,107		
Мужчины					
Безработица	1,309	0,029	3,701	1,141	12,003
Низкий доход семьи	0,931	0,017	2,537	1,178	5,467
Константа	-1,041	<0,001	0,353		
Женщины					
Низкий доход семьи	0,670	0,011	1,955	1,163	3,286
Отсутствие высшего образования	0,478	0,002	1,613	1,186	2,194
Отсутствие семьи	0,462	0,018	1,588	1,082	2,330
Константа	-0,334	<0,003	0,716		

социально-экономическими характеристиками. Так, в исследовании J. Mwinyi et al. (2017) низкий уровень дохода среди 3695 жителей Швейцарии (возраст 35-75 лет) был связан с риском развития ТР по DSM-IV среди женщин, но не среди мужчин [12]. В другом крупном шведском кросс-секционном исследовании F. Norstrom et al. (2019), на примере случайной выборки из 2500 лиц в возрасте 20-64 лет, хорошо известный показатель QALY (Quality-Adjusted Life-Year – количество лет жизни с поправкой на ее качество) был на 0,096 баллов ниже среди безработных в сравнении с занятыми лицами, кроме того, в группе безработных на 23,6 % чаще выявлялись нарушения по компоненту AD (anxiety and depression – тревога и депрессия) европейского опросника качества жизни EuroQol-5D [13]. Весьма интересные данные продемонстрировало более раннее проспективное исследование NEMESIS-2 (the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 – нидерландский исследование психического здоровья и исследования заболеваемости-2), в ходе которого за 3 года наблюдения в когорте из 3676 испытуемых в возрасте 18-64 лет, безработица ассоциировалась с высоким риском развития ПП среди мужчин (ОШ=3,04), а снижение уровня дохода – с аналогичным риском в группе женщин (ОШ=2,32) [14]. Положительные ассоциации между

безработицей и тревожностью, расстройствами настроения и суицидальным поведением среди мужчин показаны в метаанализе A. Virgolino et al. (2022) [15]. В России, по-прежнему, доходы большинства домохозяйств определяются заработной платой мужчин, следовательно, если мужчина теряет работу, то доход в такой семье резко сокращается. Поэтому в нашей выборке ассоциация ВУТ с низким доходом семьи среди мужчин оказалась сильнее, чем среди женщин. Мы считаем, что увольнение и безработица могут ухудшить ПЗ мужчин не только за счет низкого дохода и доступности материальных благ, но и за счет ухудшения индивидуальной самооценки и предполагаемой роли в обществе.

Согласно данным современной литературы, брак оказывает более выраженное протективное влияние на ПЗ мужчин, так как они сильнее женщин полагаются на своих партнеров в плане социальной поддержки. В проспективном финском исследовании J. Grundstrom et al. (2021) по изучению связи статуса отношений с ПП в когорте из 1955 респондентов (22-52 лет), одинокие и разведенные мужчины продемонстрировали более высокий уровень депрессии по тесту Бека и более низкий показатель самооценки по шкале Розенберга по сравнению с женатыми [16, 17]. Вопреки зарубежным популяциям, в нашей выборке

отсутствие семьи ассоциировалось с ТС среди женщин, что можно объяснить меньшим уровнем дохода среди одиноких и разведенных женщин, который среди них также оказался значимым предиктором ВУТ. Очевидно, что в отличие от многих западных стран, в восточносибирском регионе России женщины сильнее зависят от мужчин в материальном плане, поэтому важным аспектом их ПЗ является наличие брака.

Большое число современных эпидемиологических исследований продемонстрировали защитный эффект высшего образования в отношении развития ПР, в частности, в кросс-секционном исследовании CZEMS (CZEch Mental health Study – чешское исследование психического здоровья), включающем 3175 респондентов (возраст 18-96 лет), лица с уровнем образования ниже среднего имели более высокие шансы ПР (ОШ=2,07, 95% ДИ 1,58–1,71), оцениваемых по краткой шкале оценки психического статуса MINI. В другом исследовании группой итальянских ученых С. Civilotti et al. (2021) среди 478 женщин с раком молочной железы (средний возраст 58 лет) средний уровень образования ассоциировался с наибольшей частотой ВУТ по HADS (47,3 %, $p=0,008$). При этом, практически все авторы признают положительное влияние высшего образования на ПЗ женщин, а не мужчин, что перекликается с полученными нами результатами по ассоциации отсутствия высшего образования с ВУТ в группе женщин [18, 19].

Несмотря на выбор адекватных методов статистического анализа и достаточный объем репрезентативной выборки, данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, одномоментность проведенного исследования не дает нам права судить о причинно-следственных отношениях между отдельными детерминантами низкого СЭС и ВУТ в открытой популяции г. Красноярск, а также оценить их вклад в развитие ВУТ в гендерном аспекте. Во-вторых, на основании HADS нами проведен лишь эпидемиологический скрининг ТС, поэтому для постановки диагноза ТР, дальнейшее обследование таких пациентов должно включать клиническое интервьюирование психиатром. Заслуживает внимания и тот факт, что любая информация, полученная в ходе анкетирования, обладает определенной степенью субъективности. Независимо от этого, выявленные нами предикторы ВУТ среди мужчин и женщин свидетельствуют о том, что отдельные социально-экономические характеристики могут усугублять уже существующие гендерные различия в распространенности ТС, а лица с низким СЭС имеют большие риски развития ТС, а значит, и соматической патологии. Результаты проведенного исследования позволяют оптимизировать медицинскую помощь пациентам с ПСФР в общемедицинской сети и могут быть использованы

при планировании дальнейших эпидемиологических исследований по изучению ПСФР на территории г. Красноярск. Для установления окончательного влияния отдельных показателей низкого СЭС на риск развития ТС в восточносибирской популяции необходимо воспроизведение полученных результатов в проспективном исследовании.

Заключение

В открытой популяции г. Красноярск гендерный фактор определяет различия в ассоциации отдельных компонентов низкого СЭС с ТС. Так, статистически значимым прогностическим маркером ВУТ среди мужчин является отсутствие работы (ОШ=3,701), а среди женщин – отсутствие высшего образования (ОШ=1,613) и отсутствие семьи (ОШ=1,588), при этом низкий уровень дохода семьи является значимым предиктором ВУТ для лиц обоего пола (ОШ=2,537 среди мужчин и ОШ=1,955 среди женщин).

Литература / References

1. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang L, Lu M Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2021; (30): e36 DOI: 101017/S2045796021000275
2. Ivanovs R, Kivite, A, Ziedonis D, Mintale I, Vrublevska J, Rancans E Association of depression and anxiety with cardiovascular co-morbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018; 18 (1): 1-14 DOI: 101186/s12889-018-5238-7
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204-1222 DOI: 101016/S0140-6736(20)30925-9
4. Hajebi A, Motevalian SA, Rahimi-Movaghar A, Sharifi V, Amin-Esmaelli M, Radgoodazi R, Hefazi M Major anxiety disorders in Iran: prevalence, sociodemographic correlates and service utilization. *BMC psychiatry*. 2018; 18(1): 1-8 DOI: 101186/s12888-018-1828-2
5. Igbokwe CC, Ejeh VJ, Agbage OS, Umoke PIC, Iweama CN, Ozoemena EL Prevalence of loneliness and association with depressive and anxiety symptoms among retirees in Northcentral Nigeria: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*. 2020; 20 (1): 1-10 DOI: 101186/s12877-020-01561-4
6. Omani-Samani R, Ghaheri A, Navid B, Sepidarkish M, Maroufizadeh S Prevalence of generalized anxiety disorder and its related factors among infertile patients in Iran: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018; 16 (1): 1-5 DOI: 101186/s12955-018-0956-1

7. Ruscio AM, Hallion RS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade LH, Borges G, Bromet EJ, Bunting B, de Almeida JMS, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Hu C, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Mneimneh Z, Navarro-Mateu F, Posada-Villa J, Slade T, Stein DJ, Torres Y, Uda H, Wojtyniak B, Kessler RC, Chatterji S, Scott KM Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA psychiatry*. 2017; 74 (5): 465-475 DOI:101001/jamapsychiatry20170056

8. Sagar R, Dandona R, Gururaj G, Dhaliwal RS, Singh A, Ferrari A, Dua T, Ganguli A, Varghese M, Chakma JK, Kumar GA, Shaji KS, Ambekar A, Rangaswamy T, Vijayakumar L, Agarwal V, Krishnankutty RP, Bhatia R, Charlson F, Chowdhary N, Erskine HE, Glenn SD, Krish V, Herrera AMM, Mutreja P, Odell CM, Pal PK, Prakash S, Santomauro D, Shukla DK, Ravinder Singh R, Lenin Singh RKL, Thakur JS, ThekkePurakkal AS, Varghese CM, Reddy KS, Swaminathan S, Whiteford H, Bekedam HJ, Murray CJL, Vos T, Dandona L The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(2): 148-161 DOI:1016/S2215-0366(19)30475-4

9. Концевая АВ, Шальнова СА, Баланова ЮА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Оганов РГ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА, Чазов ЕИ, Муромцева ГА, Балахонова ТВ, Гомыранова НВ, Добровольский АВ, Доценко АН, Евстифеева СЕ, Еганын РА, Капустина АВ, Константинов ВВ, Литинская ОА, Мамедов МН, Масенко ВП, Метельская ВА, Мешков АН, Панченко ЕП, Постнов АЮ, Потемкина РА, Пустеленин АВ, Рогоза АН, Рябыкина ГВ, Скрипникова ИА, Суворова ЕИ, Титов ВН, Ткачева ОН, Худяков МБ, Баранова ЕИ, Костарева АА, Гутнова СК, Тогузова ЗА, Толпаров ГВ, Астахова ЗТ, Кулакова НВ, Шестакова НВ, Мокшина МВ, Родионова ЛВ, Чумачек ЕВ, Ледяева АА, Касимов РА, Шабунова АА, Леонидова ГВ, Калашников КН, Калачикова ОН, Россошанский АИ, Кондакова НА, Попов АВ, Устинова КА, Фурменко ГИ, Бабенко НИ, Азарин ОГ, Бондарцов ЛВ, Хвостикова АЕ, Назарова ОА, Белова ОА, Шутемова ЕА, Корулина ЛВ, Данилова ЛК, Евсюков АА, Топольская НВ, Шабалин ВВ, Аристов АИ, Руф РР, Косинова АА, Шматова ЕН, Каскаева ДС, Исаева ЕН, Басырова ИР, Кондратенко ВЮ, Лопина ЕА, Сафонова ДВ, Гудкова СА, Черепанова НА, Карпов РС, Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Медведева ИВ, Шава ВП, Сторожок МА, Шалаев СВ, Барбараш ОЛ, Скрипченко АЕ, Индукаева ЕВ, Мулерова ТА, Максимов СА, Черкасс

НВ, Табакаев МВ, Данильченко ЯВ Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ) *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14 (4): 59-67 [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova JuA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Ilyin VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Oganov RG, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Chazov EI, Muromtseva GA, Balakhonova TV, Gomyranova NV, Dobrovolsky AB, Dotsenko AN, Evstifeeva SE, Eganyan RA, Kapustina AV, Konstantinov VV, Litinskaya OA, Mamedov MN, Masenko VP, Metelskaya VA, Meshkov AN, Panchenko EP, Postnov AYu, Potemkina RA, Pustelenin AV, Rogoza AN, Ryabykina GV, Skripnikova IA, Suvorova EI, Titov VN, Tkacheva ON, Khudyakov MB, Baranova EI, Kostareva AA, Gutnova SK, Toguzova ZA, Tolparov GV, Astakhova ZT, Kulakova NV, Shestakova NV, Mokshina MV, Rodionova LV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Kasimov RA, Shabunova AA, Leonidova GV, Kalashnikov KN, Kalachikova ON, Rossoshansky AI, Kondakova NA, Popov AV, Ustinova KA, Furmenko GI, Babenko NI, Azarin OG, Bondartsov LV, Khvostikova AE, Nazarova OA, Belova OA, Shutemova EA, Korulina LV, Danilova LK, Evsyukov AA, Topolskaya NV, Shabalin VV, Aristov AI, Ruf RR, Kosinova AA, Shmatova EN, Kaskaeva DS, Isaeva EN, Basyrova IR, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Gudkova SA, Cherepanova NA, Karpov RS, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Shava VP, Storozhok MA, Shalaev SV, Barbarash OL, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Mulerova TA, Maksimov SA, Cherkass NV, Tabakaev MV, Danilchenko YV. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14 (4): 59-67. (In Russian)] DOI: 1015829/1728-8800-2015-4-59-67

10. Buckland SA, Pozehl B, Yates B. Depressive symptoms in women with Coronary Heart Disease: A systematic review of the longitudinal literature. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2019; 34 (1): 52-59 DOI: 1097/JCN000000000000533

11. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JRT, O'Connor C, Sketch MH. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2 (2): e000068 DOI: 101161/JAHA112000068

12. Mwinyi J, Pisanu C, Castela E, Stringhini S, Preisig M, Schiöth HB. Anxiety disorders are associated with low socioeconomic status in women but not in men. *Women's Health Issues*. 2017; 27 (3): 302-307 DOI: /101016/jwhi201701001

13. Norström F, Waenerlund A, Lindholm L, Nygren R, Sahlen KG, Brydsten A. Does unemployment contribute to poorer health-related quality of life among Swedish adults? *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 1-12 DOI: /101186/s12889-019-6825-y

14. Barbaglia M, ten Have M, Dorsselaer S, Alonso J, de Graaf R. Negative socioeconomic changes and mental disorders: a longitudinal study. *Journal Epidemiol Community Health*. 2015; 69 (1): 55-62 DOI: /101136/jech-2014-204184

15. Virgolino A, Costa J, Santos O, Pereira ME, Antunes R, Ambrosio S, Heitor MJ, Carneiro AV. Lost in transition: a systematic review of the association between unemployment and mental health. *Journal of Mental Health*. 2022;(3):1-13 DOI:/101080/0963823720212022615

16. Stronge S, Overall N, Sibley C. Gender differences in the associations between relationship status, social support, and wellbeing. *Journal of Family Psychology*. 2019; 33(7): 819-829 DOI: /101037/fam0000540

17. Grundström J, Konttinen H, Berg N, Kiviruusu O. Associations between relationship status and mental well-being in different life phases from young to middle adulthood. *SSM-population health*. 2021;(14): 100774 DOI: /101016/jssmph2021100774

18. Kuklová M, Kagstrom A, Kučera M, Mlada K, Winkler P, Cermakova P. Educational inequalities in mental disorders in the Czech Republic: data from CZEch Mental health Study (CZEMS). *Social Psychiatry*

and Psychiatric Epidemiology. 2021; 56(5): 867-877 DOI: /101007/s00127-020-01930-9

19. Civilotti C, Botto R, Maran D, de Leonardis B, Biancetto B, Stanizzo MR. Anxiety and depression in women newly diagnosed with breast cancer and waiting for surgery: Prevalence and associations with socio-demographic variables. *Medicina*. 2021; 57(5): 454 DOI: /103390/medicina57050454

Сведения об авторах

Песковец Роман Дмитриевич, к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением; Городская больница Святого Великомученика Георгия; адрес: Российская Федерация, 194354, г. Санкт-Петербург, пр-т Северный, д. 1; тел.: +7(923)3542380; e-mail: roman_peskovets@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7192-5700>

Штарик Светлана Юрьевна, д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(391)2280628; e-mail: shtarik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3245-1132>

Author information

Roman D. Peskovets, Cand. Med. Sci, head of the pulmonology department.; City Hospital of the Holy Great Martyr Georgie, Address: 1, Sverniy pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation 194354; Phone: +7(923)3542380; e-mail: roman_peskovets@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7192-5700>

Svetlana. Yu. Shtarik, Dr.Med.Sci., professor of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education; Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University ; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280628; e-mail: shtarik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3245-1132>

Дата поступления: 10.07.2022

Дата рецензирования: 12.02.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 10 July 2022

Revision Received 12 February 2023

Accepted 26 June 2023

© ДРОЗДОВ Е. С., КОРОТКЕВИЧ А. Г., КЛОКОВ С. С., ГРИЩЕНКО М. Ю., КОМКОВА Т. Б., СЛЕД Н. Ю.

УДК 616.37-006.2-08-035

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе

Е. С. Дроздов^{1,2}, А. Г. Короткевич³, С. С. Клоков^{1,4}, М. Ю. Грищенко^{1,2}, Т. Б. Комкова¹, Н. Ю. След⁵

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Томский областной онкологический диспансер, Томск 634050, Российская Федерация

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Новокузнецк 654005, Российская Федерация

⁴ Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Томская обл., Северск 636013, Российская Федерация

⁵ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск 660123, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе.

Материал и методы. Проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включено 49 пациентов, в том числе 25 (51 %) мужчин и 24 (49 %) женщин. Все включенные в исследование пациенты были прооперированы. Пациенты рандомизированы в две группы. Контрольная группа (КГ, 24 пациента) - в данной группе периоперационное ведение осуществлялось по обычной методике. Основная группа (ОГ, 25 пациентов) - ведение пациентов осуществляли с использованием комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления, включающей преабилитацию, протоколы ускоренного восстановления, а также персонализированную периоперационную профилактику послеоперационной панкреатической фистулы.

Результаты. Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. При оценке послеоперационных осложнений выявлено статистически значимое снижение «больших» осложнений (Clavien-Dindo III-IV) в ОГ пациентов по сравнению с КГ (16 % против 37,5 %, соответственно, $p=0,037$), а также частоты нарушений эвакуаций из желудка (8 % против 33,3 %, $p=0,02$). В ОГ быстрее происходило восстановление функции желудочно-кишечного тракта, что проявлялось уменьшением времени до отхождения первых газов, и более быстрым началом приема твердой пищи ($p<0,01$). Послеоперационный койко-день был статистически значимо меньше в ОГ ($11,1 \pm 2,8$ против $14,9 \pm 4,6$ суток, $p<0,01$).

Заключение. Разработанная комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе позволяет уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшить частоту нарушения эвакуации из желудка, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня.

Ключевые слова: поджелудочная железа, ускоренное восстановление, панкреатодуоденальная резекция, хирургическая панкреатология, панкреатическая фистула, послеоперационные результаты.

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

Для цитирования: Дроздов ЕС, Короткевич АГ, Клоков СС, Грищенко МЮ, Комкова ТБ, След НЮ. Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):58-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

A comprehensive perioperative programme for recovery in pancreatic surgery

E. S. Drozdov^{1,2}, A. G. Korotkevich³, S. S. Klokov⁴, M. Yu. Grishchenko^{1,2}, T. B. Komkova¹, N. Yu. Sled⁵

¹ Siberian state medical university, Tomsk 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk 634050, Russian Federation

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Novokuznetsk 654005, Russian Federation

⁴ The medical center of G.K. Zherlov, Tomsk Region, Seversk 636013, Russian Federation

⁵ Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk 660123, Russian Federation

The aim of the research. To assess the impact of a comprehensive perioperative programme for accelerated recovery on postoperative outcomes in patients undergoing pancreatic surgery.

Material and methods. A two-centre, prospective, randomised controlled study was conducted. The study included 49 patients, including 25 (51 %) men and 24 (49 %) women. All patients enrolled in the study underwent surgery. Patients were randomised into two groups. The control group (CG, 24 patients) underwent perioperative management according to the default method. In the main group (MG, 25 patients), the patients were managed using a comprehensive perioperative accelerated recovery programme, including prehabilitation, accelerated recovery protocols as well as personalised perioperative prevention of postoperative pancreatic fistula.

Results. Among patients in the compared groups, there were no statistically significant differences in age, gender, ASA score, and body mass index. When assessing postoperative complications, a statistically significant decrease in "major" complications (Clavien-Dindo III-IV) in the MG of patients compared

with the CG (16 % vs. 37.5 %, respectively, $p = 0.037$), as well as the frequency of delayed gastric emptying was revealed (8 % vs 33.3 %, $p=0.02$). In the MG, the function of the gastrointestinal tract was restored faster, which was manifested by a decrease in the time until the first gases passed, and a faster onset of solid food intake ($p<0.01$). Postoperative stay length was significantly less in the MG (11.1 ± 2.8 versus 14.9 ± 4.6 days, $p<0.01$).

Conclusion. The developed comprehensive perioperative programme for accelerated recovery during operations on the pancreas makes it possible to reduce the frequency of “major” postoperative complications, accelerate the recovery of the function of the gastrointestinal tract, reduce the frequency of delayed gastric emptying and also reduce postoperative stay length.

Key words: pancreas, accelerated recovery, pancreaticoduodenal resection, surgical pancreatology, pancreatic fistula, postoperative results.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Drozdov ES, Korotkevich AG, Klokov SS, Grishchenko MYu, Komkova TB, Sled NYu. A comprehensive perioperative programme for recovery in pancreatic surgery. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):58-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

Введение

Протоколы ускоренного восстановления (ПУВ) после операции являются междисциплинарными мультимодальными планами периоперационного ведения пациентов, объединяющие в себе различные компоненты, обладающие клинической эффективностью по данным доказательной медицины [1]. Основной целью этих программ является облегчение восстановления в послеоперационном периоде путем ослабления реакции метаболического и хирургического стресса и сведения к минимуму послеоперационной дисфункции органов с помощью различных фармакологических, пищевых и физических подходов. Первым хирургическим разделом, оценивающим эффективность внедрения ПУВ, была колоректальная хирургия, в которой продемонстрировано уменьшение длительности послеоперационного пребывания в стационаре и меньшее количество послеоперационных осложнений после внедрения ПУВ [2]. К настоящему времени обществом ERAS (Enhanced recovery after surgery) разработаны ПУВ для большинства хирургических разделов [3]. Первые ПУВ общества ERAS для пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), были опубликованы в 2012 г. и обновлены в 2019 г. [4]. Согласно данным мета-анализа, внедрение ПУВ при ПДР позволяет улучшить послеоперационные результаты, а именно ускорить восстановление функции кишечника и начало энтерального питания, уменьшить длительность госпитализации [5].

Однако при более детальном рассмотрении проблемы эффективности внедрения ПУВ в хирургической панкреатологии становится очевидным наличие ряда вопросов, которые к настоящему времени, не достаточно освещены в существующих работах. Во-первых, большинство работ, посвященных ПУВ, оценивали пациентов, перенесших только ПДР, тогда как работы, оценивающие эффективность данных программ у пациентов, перенесших другие виды хирургических вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ), не существуют вовсе, либо имеются только единичные работы. Второй очевидной проблемой является малое количество рандомизированных исследований, изучающих эффективность

ПУВ в хирургической панкреатологии [6]. Еще одной из проблем, которая активно обсуждается в последнее время, является факт того, что ряд компонентов, включенных в рекомендации общества ERAS при ПДР, были экстраполированы из исследований по колоректальной хирургии. Основной причиной данного факта является относительно небольшое количество работ, изучающих ПУВ при операциях на ПЖ, и как следствие, отсутствие достаточного количества доказательных данных. Однако, поскольку хирургическая панкреатология является крайне специфическим и сложным хирургическим разделом, в котором важным компонентом является стратификация пациентов по степени хирургического риска (в основном связанным с рисками несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза), часть авторов высказывается о необходимости большей индивидуализации (персонификации) ПУВ для данных пациентов с включением в программы дополнительных компонентов, направленных на профилактику специфических осложнений [7, 8]. Опираясь на вышеперечисленные вопросы, нами была поставлена задача разработки комплексной периоперационной ПУВ в хирургической панкреатологии и оценка эффективности данной программы.

Цель исследования

Оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе.

Материал и методы

Проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное контролируемое исследование. Пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» с января 2021 по декабрь 2022 года. Исследование одобрено этическим комитетом ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

Пациентам выполняли следующие хирургические вмешательства: панкреатодуоденальная резекция (ПДР), дистальная резекция поджелудочной железы, центральная резекция поджелудочной железы,

панкреатикоеюностомия, дуоденумсохранные резекции головки поджелудочной железы (операции типа Beger, Frey).

Критериями включения в исследование были: 1) возраст пациентов более 18 лет, 2) согласие на участие в исследовании, 3) оценка согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA) I-III, 4) пациенты с доброкачественными и злокачественными опухолями, хроническим панкреатитом, которым показано хирургическое вмешательство.

Критерии исключения: 1) наличие отдаленных метастатических очагов или прорастание опухоли в крупные артерии области чревного ствола или верхнюю брыжеечную артерию, 2) тяжелая сопутствующая патология, 3) пациенты, которым выполнено только наружное или внутреннее дренирование панкреатических псевдокист, 4) наличие психического заболевания, 5) отказ от участия в исследовании.

Все включенные пациенты получили подробную информацию о протоколе исследования и его целях. Пациенты были проинформированы о том, что их участие является добровольным и что они могут отозвать свое согласие на участие в любое время исследования без каких-либо последствий для их лечения. Все пациенты перед включением в исследование дали письменное информированное согласие.

Подходящие пациенты были случайным образом распределены в две группы: 1) контрольная группа (КГ) – в данной группе пациентов периоперационное ведение осуществлялось по обычной методике; 2) основная группа (ОГ) – ведение пациентов осуществляли с использованием комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления. Рандомизация пациентов осуществлялась кластерным способом при помощи программного обеспечения «Random Allocation Software». Рандомизация пациентов проводилась при первом амбулаторном обращении, вероятность попадания в ту или иную группу рандомизации составляет 50 %.

Комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления включала в себя ряд этапов:

1) Преабилитация – догоспитальная нормализация нутритивного статуса пациента, проведение ферментзаместительной терапии, а также комплекса физических упражнений. Средняя продолжительность данного этапа 3-4 недели. Комплекс физических упражнений продолжительностью около 60 минут выполнялся пациентом самостоятельно, один раз в день не реже 3 раз в неделю. В него были включены аэробные и силовые упражнения. Аэробные нагрузки заключались в ходьбе на улице не менее 30 мин. с интенсивностью упражнений 3-4 по модифицированной шкале Борга 9. Силовая часть комплекса – два подхода упражнений (10 приседаний, 10 подъемов на

носки, 10 подъемов на возвышенность высотой 15-20 см и 10 движений верхними конечностями с соответствующим весом). Нутритивная терапия заключалась в приеме готовых гиперкалорических смесей для энтерального питания (сипинг), дважды в день, в дополнении к полноценному питанию.

2) Стратификация пациентов по степени риска возможных послеоперационных осложнений. В основе этого этапа лежит оценка жесткости ткани поджелудочной железы, по разработанной в клинике методике с применением эндоскопической эластометрии [10]. При высоком риске осложнений, пациенту проводится многокомпонентная профилактика развития послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), разработанная в наших клиниках. За 10 дней до планируемого оперативного вмешательства ферментозаместительная терапия препаратом креон 25000, перорально, в дозировке 50000 ЕД (2 кишечнорастворимые капсулы) во время еды, 3 раза в сутки. В день операции за 2 часа до ее начала преднизолон 2 мл (60 мг) внутривенно, октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно, апротекс 200000 АТрЕ внутривенно капельно, дротаверин 2 мл (50 мг) внутривенно. Введение препаратов преднизолон, октреотид и дротаверин продолжают в прежней дозировке каждые 8 часов, в течение 3-х дней. Апротекс вводят 2 дня после операции в дозировке 100000 АТрЕ в сутки, внутривенно.

3) Послеоперационный этап, включающий ПУВ, в который входили следующие основные элементы: предоперационное консультирование, отсутствие механической подготовки кишечника, послеоперационная мультимодальная анальгезия, послеоперационное ограниченное внутривенное введение жидкости, раннее оральное питание-мобилизация и раннее удаление назогастрального зонда, мочевого катетера и интраабдоминальных дренажей (табл. 1).

Послеоперационные осложнения были классифицированы по Clavien-Dindo [11]. Специфические осложнения, характерные для хирургической панкреатологии (послеоперационная панкреатическая фистула – ППФ, нарушение эвакуации из желудка – НЭЖ, послеоперационное аррозивное кровотечение), были классифицированы в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (ISGPS – International study group on pancreatic surgery) [12, 13, 14].

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описательные данные представлены в формате $M \pm \sigma$ (среднее значение и стандартное отклонение, для данных имеющих нормальное распределение), медиана (Me)

Периопреационные компоненты в основной и контрольной группе**Perioperative components in the main and the control groups**

Элементы	Основная группа	Контрольная группа
Предоперационные		
Предоперационное консультирование	Многопрофильное предоперационное консультирование (лечащий врач, оперирующий хирург, анестезиолог, диетолог, физиотерапевт).	Беседа с лечащим врачом, стандартное информированное Согласие
Предоперационная подготовка кишечника	Без подготовки	Механическая или пероральная подготовка кишечника
Отказ от курения и приема алкоголя	Применялось	Не применялось
Предоперационное голодание	Прием прозрачной жидкости до 300 мл, 50 г. глюкозы за 2 ч. до операции, отказ от твердой пищи за 6 ч.	Ограничение приема жидкости и пищи 12 ч.
Премедикация	Нет	Да
Интраоперационные		
Поддержание нормотермии во время операции	Да	Да
Интраоперационная инфузия	Сбалансированная инфузионная терапия (цель ориентированная инфузионная терапия, близкий к нулевому баланс жидкости)	По либеральному типу
Назогастральный зонд	Удаление зонда в конце операции	Удаление на 3-4 день после операции (при сбросе < 200мл)
Послеоперационные		
Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты	За 1 ч. до окончания операции ондансетрон 4 мг и дексаметазон 4 мг. Ондансетрон дважды в первый послеоперационный день	Нет. Ондансетрон или метоклопрамид при возникновении тошноты/рвоты.
Стимуляция желудочно-кишечного тракта	Жевательная резинка и пероральные слабительные	Нет
Пероральный прием жидкостей	С 1-го дня после операции	С 3-го дня после операции
Прием пищи	Со 2-го дня после операции	С 4-го дня после операции
Послеоперационная инфузионная терапия	20 мл/кг в 1-ый день 15 мл/кг со 2-го дня 10 мл/кг с 3-го дня, прекращение с 4-го после операции	30 мл/кг в день до начала перорального кормления
Послеоперационная активизация	В 1-ый день после операции	Со 2-ого дня после операции.
Активизация	1-й день (присаживание + ходьба с поддержкой). Самостоятельные гигиенические процедуры на 2-ой день после операции	Самостоятельные гигиенические процедуры на 4-ый день после операции
Удаление эпидурального катетера	На 3-й день после операции	На 5-ый день после операции
Удаление уретрального катетера	На 2-ой день после операции	После отмены внутривенных инфузий
Удаление внутрибрюшных дренажей	На 3-ий день после операции при условии: 1) содержание амилазы в отделяемом не превышает нормальный уровень более чем в 3 раза, 2) отделяемое по дренажам <100 мл, 3) отделяемое без примесей, 4) пациенты низкого риска по результатам ультразвуковой эластометрии	На усмотрение хирурга, при содержании амилазы в отделяемом не превышающей нормальный сывороточный уровень амилазы более чем в 3 раза

с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля (для данных имеющих признаки, отличающиеся от нормального) или число пациентов и процент. Для критериев имеющих нормальное распределение был применен тест Стьюдента, для оценки значимости различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали U критерий Манна – Уитни. Критерий χ^2 был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование за анализируемый период было включено 49 пациентов, из которых 25 были рандомизированы в ОГ, а 24 – в КГ. В таблице 2 представлено сравнение основных демографических и предоперационных показателей. Как видно из таблицы по большинству показателей пациенты в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий.

При анализе предоперационных лабораторных показателей установлена значимая разница между ОГ и КГ в показателях содержания альбумина и общего

Таблица 2

Характеристика пациентов включенных в исследование

Table 2

Characteristics of patients enrolled in the study

	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=24)	p
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	62 (54;67)	63 (57; 69)	0,483
Пол, n (%)			0,477
– мужчины	14 (56)	11 (45,8)	
– женщины	11 (44)	13 (54,2)	
Оценка по ASA, n (%)			0,726
– I	3 (12)	2 (8,3)	
– II	17 (68)	15 (62,5)	
– III	5 (20)	7 (29,2)	
Этиология заболевания, n (%)			0,960
– протоковая аденокарцинома	7 (28)	8 (33,3)	
– хронический панкреатит	9 (36)	7 (29,2)	
– холангиокарцинома + опухоли БДС	5 (20)	5 (20,8)	
– другое	4 (16)	4 (16,7)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			0,935
– сердечно-сосудистые	15 (60)	15 (62,5)	
– легочные	3 (12)	4 (16,7)	
– сахарный диабет	7 (28)	8 (33,3)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (Q1; Q3)	27 (19;32)	25 (20; 31)	0.600
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	8 (32,0)	6 (25,0)	0,587
Плотность паренхимы ПЖ, n (%)			0,483
– «мягкая»	9 (36,0)	11 (45,8)	
– «жесткая»	16 (64,0)	13 (54,2)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	2,9 ± 1,6	2,7 ± 1,3	0,634
Лабораторные показатели, медиана (Q1; Q3)			
– общий белок (г/л)	76 (64; 82)	71 (61; 76)	< 0,01
– альбумин (г/л)	41 (28; 46)	36 (27; 43)	< 0,01

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа, ЖВП – желчевыводящие протоки, ИМТ – индекс массы тела, ГПП – главный панкреатический проток, БДС – большой дуоденальный сосок.

Note: ПЖ – pancreas; ЖВП – bile ducts; ИМТ – body mass index (BMI); ГПП – main pancreatic duct (MPD); БДС – major duodenal papilla (MDP).

Интраоперационные показатели

Table 3

Intraoperative indicators

	Основная группа (n= 25)	Контрольная группа (n=24)	p
Резекция портальной (верхней брыжеечной) вены, n (%)	4 (16)	3 (12,5)	0,726
Длительность операции, мин., медиана (Q1; Q3)	220 (180; 310)	215 (170; 330)	0,390
Интраоперационная кровопотеря, мл., медиана (Q1; Q3)	350 (200; 650)	400 (220; 720)	0,796
Варианты оперативных вмешательств, n (%)			
– ПДР	13 (52)	11 (45,8)	0,741
– дистальная резекция ПЖ	5 (20)	3 (12,5)	
– центральная резекция ПЖ	1 (4)	1 (4,2)	
– дуоденум сохранные резекции головки ПЖ (операции типа Beger, Frey)	6 (24)	9 (37,5)	

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа, ПДР – панкреатодуоденальная резекция.

Note: ПЖ – pancreas, ПДР – pancreaticoduodenal resection (PDR).

белка в плазме крови (41 против 36, $p < 0,01$, и 76 против 71, $p < 0,01$, соответственно). Однако при сравнении показателей крови, которые были сданы на амбулаторном этапе до начала реабилитации в сравниваемых группах медиана показателей уровня альбумина (34 г/л – ОГ против 35 г/л – КГ, $p = 0,728$) и общего белка (72 г/л и 71 г/л соответственно, $p = 0,523$) были сопоставимы.

Из таблицы 3 видно, что интраоперационные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы. Средняя продолжительность операции в ОГ составила 220 минут, в КГ – 215 минут ($p = 0,390$). Частота сосудистых резекций ($p = 0,726$), интраоперационная кровопотеря ($p = 0,796$) и варианты выполненных оперативных вмешательств ($p = 0,741$) также были сопоставимы в обеих группах пациентов.

При оценке частоты послеоперационных осложнений статистически значимых различий между ОГ и КГ не выявлено ($p = 0,263$), однако имелась тенденция к более низкой частоте осложнений в ОГ (60 % – ОГ, 75 % – КГ). При анализе структуры осложнений установлено, что «большие» послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo III-IV) статистически значимо чаще встречались в КГ (9 случаев против 3 случаев – ОГ, $p = 0,03$), при этом частота «малых» послеоперационных осложнений в сравниваемых группах была сравнимой ($p = 0,457$) (табл. 4). Частота ППФ в исследуемых группах была сопоставимой, однако имелась тенденция снижения уровня данного осложнения в ОГ (20 % против 33,3 % в КГ). При анализе структуры осложнений не обнаружено статистически значимых различий в частоте инфекционных осложнений, а также аррозивных кровотечений в ОГ и КГ (20 % против 37,5 %, $p = 0,175$ и 4 % против 8,3 %, $p = 0,527$ соответственно), однако НЭЖ реже встречались в ОГ (8 % против 33,3 %, $p = 0,02$).

Восстановление функции желудочно-кишечного тракта в сравниваемых группах имело статистически значимые различия. Медиана времени до отхождения первых газов, а также время до начала питания твердой пищей в ОГ составляла 55 и 52 часа соответственно, тогда как в КГ данные показатели равнялись 73 и 108 часам ($p < 0,01$). Длительность послеоперационного койко-дня в ОГ была значимо меньше данного показателя в КГ ($11,1 \pm 2,8$ против $14,9 \pm 4,6$, $p < 0,01$).

Хирургическая панкреатология считается одним из самых сложных разделов абдоминальной хирургии с высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности. Однако в крупных высокопоточных хирургических центрах, специализирующихся на хирургии ПЖ, летальность составляет не более 2 % [15]. Одной из составляющих таких результатов является внедрение в рутинную клиническую практику данных центров ПУВ. К настоящему времени опубликовано несколько мета-анализов, оценивающих эффективность ПУВ в хирургической панкреатологии. Так, в работе, проведенной Y.M. Sun et al. и включающей анализ 20 исследований и 3613 пациентов, установлено, что в группе ПУВ, в сравнении с контрольной группой, ниже частота послеоперационных осложнений, как общих (отношение шансов (ОШ) = 0,62, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,53-0,74, $p < 0,00001$), так и «малых» (Clavien-Dindo I-II) (ОШ = 0,70, 95 % ДИ: 0,58-0,86, $p = 0,0005$) и частота НЭЖ (ОШ = 0,51, 95 % ДИ: 0,42-0,63, $p < 0,00001$), а также продолжительность пребывания в стационаре ($p < 0,00001$). Однако в сравниваемых группах отсутствовали различия в частоте ППФ, инфекционных осложнений, абсцессов брюшной полости, повторных госпитализаций и операций [16]. В мета-анализе, проведенном С. Kuemmerli et al., показано, что внедрение ПУВ позволяет сократить

Таблица 4

Послеоперационные осложнения и результаты

Table 4

Postoperative complications and outcomes

	Основная группа (n= 25)	Контрольная группа (n=24)	p
Послеоперационные осложнения (по Clavien-Dindo), Общее, n (%)	15 (60)	18 (75)	0,263
– без осложнений (0)	10 (40)	6 (25)	0,263
– малые осложнения (I – II)	12 (48)	9 (37,5)	0,457
– большие осложнения (III – IV)	3 (12)	9 (37,5)	0,037
Летальность	1 (4)	1 (4,2)	0,976
ППФ, n(%)	5 (20)	8 (33,3)	0,290
– Биохимическая несостоятельность	3 (12)	4 (16,7)	0,640
– Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	2 (8)	4 (16,6)	0,354
Нарушение эвакуации из желудка, n (%)	2 (8)	8 (33,3)	0,02
Инфекционные осложнения, n (%)	5 (20)	9 (37,5)	0,175
Аррозивные кровотечения, n (%)	1 (4)	2 (8,3)	0,527
Повторные операции, n (%)	1 (4)	2 (8,3)	0,527
Время до отхождения первых газов, часов, медиана (Q1; Q3)	55 (36; 65)	73 (47; 81)	< 0,01
Начало приема твердой пищи, часов, медиана (Q1; Q3)	52 (48; 60)	108 (90; 125)	< 0,01
Послеоперационный койко-день, суток, среднее	11,1 ± 2,8	14,9 ± 4,6	< 0,01

Примечание: ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: ППФ – postoperative pancreatic fistula (PPF).

время до начала приема жидкости (разница средних (РС) -3,23, 95 % ДИ от -4,62 до -1,85; $p < 0,001$), твердой пищи (РС -3,84 (от -5,09 до -2,60) дня; $p < 0,001$), время до первого стула (РС -1,38 (от -1,82 до -0,94) дня; $p < 0,001$) и удаления назогастрального зонда (РС 3,03 (от -4,87 до -1,18) дня; $p = 0,001$). Также отмечено уменьшение частоты осложнений ($p = 0,015$), НЭЖ ($p = 0,039$) и длительности госпитализации ($p < 0,001$) [5].

Для пациентов, которым планируются хирургические вмешательства на ПЖ, частыми состояниями являются белково-энергетическая недостаточность (мальнутриция), слабый сердечно-легочный и мышечно-скелетные резервы. Данные факторы не только увеличивают вероятность послеоперационных осложнений и их тяжесть, но также могут негативно сказаться на качестве жизни в отдаленной перспективе и снизить шансы на адъювантную химиотерапию [17]. Поэтому в последнее время одним из перспективных направлений считается концепция преабилитации – догоспитальной нутритивной и физической подготовки пациента. И хотя по данным последних мета-анализов не доказано статистически значимое улучшение послеоперационных результатов или снижение уровня осложнений, авторами отмечено, что мультимодальная преабилитация повышает периоперационное функциональное состояние пациента и потенциально

может уменьшить послеоперационные осложнения [18]. Одним из косвенных показателей эффективности преабилитации является ее влияние на белковый обмен и содержание альбумина в плазме крови. В нашем исследовании показатели уровня белка и альбумина в крови у пациентов из ОГ были статистически значимо выше показателей в КГ (76 г/л, против 71 г/л, $p < 0,01$ и 41 г/л, против 36 г/л, $p < 0,01$, соответственно), хотя до начала преабилитации показатели не имели статистических различий ($p = 0,728$ и $p = 0,523$).

Среди эффектов ПУВ, одним из наиболее важных является послеоперационное восстановление функции желудочно-кишечного тракта. Раннее начало перорального питания является важным физиологическим аспектом для пищеварительной системы. Известно также положительное влияние на иммунную систему, а также системный воспалительный ответ. Раннее энтеральное питание обеспечивает ускорение восстановления функции кишечника, активизирует барьеры слизистых оболочек и снижает вероятность осложнений [19]. В проведенном исследовании у пациентов из ОГ наблюдалось значимое снижение частоты НЭЖ (8 % против 33,3 %, $p = 0,02$), уменьшение времени до отхождения первых газов (55 мин. против 73 мин., $p < 0,01$), а также начало энтерального питания твердой пищей (52 мин. против 108 мин., $p < 0,01$).

Согласно мнению ряда авторов, одним из направлений совершенствования ПУВ является персонафикация данных протоколов на основе стратификации пациентов по степени риска возможных осложнений. Для этого предлагаются различные предикторы возможных рисков, такие как индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, а также вероятность развития ППФ [20, 21]. Так в работе J.W. Dendo et al. проводилась стратификация пациентов, которым планировались резекционные вмешательства на ПЖ, по степени риска (высокий или низкий) развития клинически значимых ППФ, основываясь на предоперационном диагнозе, диаметре главного панкреатического протока и ИМТ. К пациентам применялся персонафицированный ПУВ, основанный на группе риска. По результатам исследования установлено, что данная стратегия позволила уменьшить длительность госпитализации ($p < 0,001$), стоимость лечения ($p < 0,05$) без увеличения частоты нежелательных явлений и повторных госпитализаций. Наилучшие результаты получены для пациентов низкого риска, перенесших ПДР, а также у пациентов после дистальной резекции ПЖ [21]. В проведенной нами работе стратификация пациентов проходила на основании данных эндосонографической эластометрии с проведением периоперационной профилактики ППФ пациентам из группы высокого риска. И хотя в работе не получено статистически значимого снижения КЗ ППФ, имелась тенденция к уменьшению частоты данного осложнения в ОГ (8 % против 16,6 %, $p = 0,354$), и с набором количества пациентов, статистически значимые показатели вероятнее всего будут достигнуты. Сравнивая частоту послеоперационных осложнений между ОГ и КГ, установлено, что статистически значимые отличия отсутствуют (60 % против 75 %, $p = 0,263$), с тенденцией к уменьшению частоты осложнений в ОГ. Тем не менее, анализируя структуру осложнений, установлено, что в ОГ «большие» послеоперационные осложнения встречаются реже (12 % против 37,5 % в КГ, $p = 0,037$). Однако, стоит отметить, что довольно сложно оценить, какой вклад в улучшение послеоперационных результатов при применении комплексной периоперационной программы вносит каждый из входящих в нее элементов (преабилитация, стратификация пациентов, ПУВ), и вероятнее всего имеет место кумулятивный эффект данных элементов. Поскольку в ранее проведенной нами работе, оценивающей результаты только ПУВ в хирургической панкреатологии, частота послеоперационных осложнений, а также их тяжесть была сопоставимой в сравнении с группой обычного периоперационного ведения, можно сделать вывод об эффективности преабилитации и персонафикации ПУВ [22].

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Первое из которых, малая выборка пациентов включенных в исследование. Вторым возможным ограничением являлся факт участия относительно небольшого количества центров. Включение новых центров по мере изучения проблемы, вероятнее всего, позволит еще более оптимизировать предложенную периоперационную программу.

В заключение хотелось бы сказать, что разработанная комплексная периоперационная ПУВ показала свою безопасность и позволила улучшить послеоперационные результаты. Однако существует когорта пациентов, для которых ПУВ не являются эффективными, несмотря на попытки их персонафикации. Одним из перспективных направлений является идентификация этих пациентов с целью дальнейшего совершенствования ПУВ, добавления или, наоборот, отказа от ряда элементов, входящих в них. Это может позволить еще более улучшить послеоперационные результаты.

Выводы

Разработанная комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе показала свою эффективность и безопасность. Она позволяет уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшить частоту нарушения эвакуации из желудка, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня.

Литература / References

1. Grass F, Hübner M, Mathis KL, Hahnloser D, Dozois EJ, Kelley SR, Demartines N, Larson DW. Identification of patients eligible for discharge within 48 h of colorectal resection. *The British Journal of Surgery*. 2020;107(5):546-551. DOI: 10.1002/bjs.11399
2. Li N, Liu Y, Chen H, Sun Y. Efficacy and Safety of Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Minimally Invasive Colorectal Cancer Surgery: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoscopic and advanced surgical techniques*. Part A. 2023;33(2):177-187. DOI: 10.1089/lap.2022.0349
3. Ljungqvist O, de Boer HD, Balfour A, Fawcett WJ, Lobo DN, Nelson G, Scott MJ, Wainwright TW, Demartines N. Opportunities and Challenges for the Next Phase of Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surgery*. 2021;156(8):775-784. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0586
4. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Wellge EB, Kunzler F, Besselink MG, Asbun H, Scott MJ, Dejong CHC, Vrochides D, Aloia T, Izbicki JR, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World Journal*

of Surgery. 2020;44(7):2056-2084. DOI: 10.1007/s00268-020-05462-w

5. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi AA, Balzano G, Bouwense S, Braga M, Coolsen M, Daniel SK, Dervenis C, Falconi M, Hwang DW, Kagedan DJ, Kim SC, Lavu H, Liang T, Nussbaum D, Partelli S, Passeri MJ, Pecorelli N, Pillai SA, Pillarisetty VG, Pucci MJ, Su W, Sutcliffe RP, Tingstedt B, van der Kolk M, Vrochides D, Wei A, Williamsson C, Yeo CJ, Zani S, Zouros E, Abu Hilal M. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *The British Journal of Surgery*. 2022;109(3):256-266. DOI: 10.1093/bjs/znab436

6. Ergenc M, Karpuz S, Ergenc M, Yegen C. Enhanced recovery after pancreatic surgery: A prospective randomized controlled clinical trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2021;124(7):1070-1076. DOI: 10.1002/jso.26614

7. Capretti G, Cereda M, Gavazzi F, Uccelli F, Ridolfi C, Nappo G, Donisi G, Evangelista A, Zerbi A. Enhanced Recovery After Pancreatic Surgery Does One Size Really Fit All? A Clinical Score to Predict the Failure of an Enhanced Recovery Protocol After Pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Surgery*. 2020;44(11):3600-3606. DOI: 10.1007/s00268-020-05693-x

8. Pecorelli N, Turi S, Salvioni MT, Guarneri G, Barbieri P, Vallorani A, Tamburrino D, Crippa S, Partelli S, Beretta L, Falconi M. Development of a predictive model for unplanned intensive care unit admission after pancreatic resection within an enhanced recovery pathway. *Surgical Endoscopy*. 2022. 37(4):2932-2942. DOI: 10.1007/s00464-022-09787-6

9. Luo H, Galvão DA, Newton RU, Tang C, Dean A, Jasas K, Johansson M, Yusoff I, Spry N, Taaffe DR. Feasibility and efficacy of a multicomponent exercise medicine programme in patients with pancreatic cancer undergoing neoadjuvant therapy (the EXPAN trial): study protocol of a dual-centre, two-armed phase I randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8(1):e000642. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000642

10. Дроздов ЕС, Ли НА, Баранов АИ, Мерзликин НВ, Кушеева ВА, Шкатов ДА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Предикторное значение ультразвуковой эластографии в возникновении послеоперационной панкреатической фистулы после резекции поджелудочной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):103-108. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108. [Drozdzov ES, Li NA, Baranov AI, Merzlikin NV, Kusheeva VA, Shkatov DA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Predictive value of ultrasonic elastometry in the occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):103-108. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108

11. Heerkens HD, van Berkel L, Tseng DSJ, Monninkhof EM, van Santvoort HC, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, Lips IM, Intven M, Molenaar IQ. Long-term

health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy in patients with and without severe postoperative complications. *HPB (Oxford)*. 2018;20(2):188-195. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.09.003

12. Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, Lesurtel M, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):992-1003. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.04.003

13. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8. DOI: 10.1016/j.surg.2007.05.005

14. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001

15. Ratnayake B, Pendharkar SA, Connor S, Koea J, Sarfati D, Dennett E, Pandanaboyana S, Windsor JA. Patient volume and clinical outcome after pancreatic cancer resection: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2022;172(1):273-283. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.029

16. Sun YM, Wang Y, Mao YX, Wang W. The Safety and Feasibility of Enhanced Recovery after Surgery in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: An Updated Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2020;(2020):7401276. DOI: 10.1155/2020/7401276

17. Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, Wilson CH, Prentis J, Pandanaboyana S. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatology*. 2020;20(6):1243-1250. DOI: 10.1016/j.pan.2020.07.411

18. Dagorno C, Sommacale D, Laurent A, Attias A, Mongardon N, Levesque E, Langeron O, Rhaïem R, Leroy V, Amaddeo G, Brustia R. Prehabilitation in hepato-pancreato-biliary surgery: A systematic review and meta-analysis. A necessary step forward evidence-based sample size calculation for future trials. *Journal of visceral surgery*. 2022;159(5):362-372. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2021.07.003

19. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, Budzyński A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2018;35(6):95. DOI: 10.1007/s12032-018-1153-0

20. Sutcliffe RP, Hamoui M, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF, Muiesan P, Roberts JK. Implementation of an Enhanced Recovery Pathway After Pancreaticoduodenectomy in Patients with Low Drain Fluid Amylase. *World Journal of Surgery*. 2015;39(8):2023-30. DOI: 10.1007/s00268-015-3051-3

21. Denbo JW, Bruno M, Dewhurst W, Kim MP, Tzeng CW, Aloia TA, Soliz J, Speer BB, Lee JE, Katz MHG. Risk-stratified clinical pathways decrease the duration of hospitalization and costs of perioperative care after pancreatic resection. *Surgery*. 2018;164(3):424-431. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.014

22. Дроздов ЕС, Кошель АП, Клоков СС, Провоторов АС. Протоколы ускоренной реабилитации в хирургической панкреатологии: опыт одного центра. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(2):80-86. [Drozdov ES, Koshel AP, Klokov SS, Provotorov AS. Protocols of accelerated rehabilitation in surgical pancreatology: experience of one center. *Siberian Medical Review*. 2020;(2):80-86. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2020-2-80-86

Сведения об авторах

Дроздов Евгений Сергеевич, к. м. н., врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; тел.: 8(923)4186405; e-mail: johnmacro@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 тел.: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Клоков Сергей Сергеевич, к.м.н., главный врач, Медицинский центр им. Г.К. Жерлова; адрес: Российская Федерация, 636013, Северск, Томская обл., переулок Чекист 3; тел.: 8(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Грищенко Максим Юрьевич, к. м. н., главный врач, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; заведующий кафедрой, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Комкова Татьяна Борисовна, д. м. н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2. e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

След Николай Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением абдоминальной хирургии, руководитель городского панкреатологического центра, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона; адрес: Российская Федерация, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12; e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

Author information

Evgeniy S. Drozdov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923)4186405; e-mail: johnmacro@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Aleksey G. Korotkevich, Dr.Med.Sci., Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Sergey S. Klokov, Cand.Med.Sci., Head of medicine, The medical center of G. K. Zherlov; Address: 3 pereulok Chekist, Seversk, Tomsk region, Russian Federation 636013; Phone: 8(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Maxim Yu. Grishchenko, Cand. Med. Sci., Head of medicine, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; head of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation, 634050; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Tatiana B. Komkova, Dr. Med. sci., Professor, head of the department of surgical diseases with a course of traumatology and orthopedics; Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

Nikolay Yu. Sled, Cand.Med.Sci., Head of the Department of Abdominal Surgery, Head of the City Pancreatology Center, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon; Address: 12, Instrumental Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660123; e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

Дата поступления: 13.04.2023

Дата рецензирования: 01.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 13 April 2023

Revision Received 01 May 2023

Accepted 26 June 2023

© ЖАРИКОВ А. Н., АЛИЕВ А. Р., ОРЛОВА О. В., ДВОРНИКОВА Л. Г., МАЗКО О. Н., МАКАРОВА О. Г., СЕМЕНИХИНА Н. М.

УДК 616-089.4:579.61

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

Морфологические свойства и безопасность кожного применения бактериальной целлюлозы

А. Н. Жариков, А. Р. Алиев, О. В. Орлова, Л. Г. Дворникова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, Н. М. Семенихина
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Цель исследования. В условиях *in vivo* определить острую токсичность, цитотоксичность стерильных образцов бактериальной целлюлозы (БЦ) при кожном применении и изучить морфологические изменения структуры материала при использовании его в качестве раневого покрытия.

Материал и методы. Представлен сравнительный анализ экспериментальных исследований по изучению острой токсичности раневых покрытий на основе БЦ при кожном их нанесении 10 крысам породы Вистар, где в течение 72 часов и на протяжении 14 суток учитывалось состояние кожи (покраснение, отечность, трещины, изъязвления, кровоизлияния). Общее состояние оценивалось с учетом изменения поведенческих реакций. Цитотоксичность определялась путем качественной микроскопической оценки фибробластов человека после добавления экстрактов предлагаемого материала. Морфологические свойства изучены после 3, 5 и 7 суточной экспозиции БЦ в качестве раневого покрытия при длительном незаживающих ранах.

Результаты. После однократного кожного нанесения экспериментальным животным стерильных образцов БЦ, размером 2,5х2,5 см и последующего наблюдения в первые 72 часа и в течение 14 суток каких-либо местных кожных изменений, клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций (питание, движения, акт дефекации, диурез) не выявлено. При исследовании острой цитотоксичности фибробласты опытных групп имели общую морфологию с контрольной группой, что подтверждалось наличием клеток веретеновидной формы и параллельным расположением их друг другу. Ядра были среднего размера, овальной формы, располагались по центру и имели мелкозернистый хроматин. Изменений в цитоплазме не выявлено. При морфологическом исследовании установлено, что при снижении бактериальной контаминации раны и более длительном нахождении БЦ (7 суток) материал приобретает волокнисто-ячеистую структуру, заполненную дегенеративными сегментоядерными нейтрофилами с образованием «сосудистых» щелей лакунарного типа.

Заключение. В экспериментальных исследованиях установлено, что образцы БЦ относятся к IV классу опасности химических веществ (малоопасные вещества), так как не обладают острой токсичностью вследствие отсутствия кожных изменений и общих клинических патологических симптомов, не обладают цитотоксичностью из-за отсутствия морфологических изменений в фибробластах человека. При высокой контаминации ран мягких тканей наблюдается частичный лизис и фрагментация БЦ, а по мере снижения микробного обсеменения, при более длительных сроках нахождения материала, отмечено повышение фиксации пластин БЦ к раневой поверхности с образованием в них структур, напоминающих неососуды.

Ключевые слова: бактериальная целлюлоза, исследование цитотоксичности, фибробласты человека, морфологические свойства, раневое покрытие, эксперименты *in vivo*.

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

Для цитирования: Жариков АН, Алиев АР, Орлова ОВ, Дворникова ЛГ, Мазко ОН, Макарова ОГ, Семенихина НМ. Морфологические свойства и безопасность кожного применения бактериальной целлюлозы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

Morphological properties and safety of cutaneous application of bacterial cellulose

A. N. Zharikov, A. R. Aliev, O. V. Orlova, L. G. Dvornikova, O. N. Mazko, O. G. Makarova, N. M. Semenikhina
Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

The aim of the research. To determine the acute toxicity and cytotoxicity of sterile samples of bacterial cellulose (BC) *in vivo* when applied to the skin and to study the morphological changes in the structure of the material when used as a wound dressing.

Material and methods. A comparative analysis of experimental studies on acute toxicity of wound dressings based on BC in cutaneous application to 10 Wistar rats is presented. The skin condition (redness, swelling, cracking, ulceration, haemorrhage) was taken into account within the initial 72 hours and within 14 days. The general condition was assessed with consideration for changes in behavioural response. Cytotoxicity was determined via qualitative microscopic evaluation of human fibroblasts after the addition of extracts of the proposed material. Morphological properties were studied after 3, 5 and 7 days of exposure to BC as a wound dressing for long-term non-healing wounds.

Results. After a single skin application of sterile BC samples, 2.5x2.5 cm in size, to experimental animals and subsequent observation within the first 72 hours and within 14 days to reveal any local skin changes, clinical manifestations of intoxication and changes in behavioural reactions (nutrition, movement, act of defecation, diuresis) was not detected. In the study of acute cytotoxicity, the fibroblasts of the experimental groups had a common morphology with the control group, which was confirmed by the presence of spindle-shaped cells and their parallel arrangement to each other. The nuclei were of medium size, oval in shape, located in the centre and had fine-grained chromatin. No changes in the cytoplasm were detected. A morphological study found that the material acquires a fibrous-cellular structure filled with degenerative segmented neutrophils with the formation of lacunar type "vascular" gaps with a decrease in bacterial contamination of the wound and a longer presence of BC (7 days).

Conclusion. It has been found in experimental studies that BC samples belong to the IV hazard class of chemicals (low-hazard substances) since they neither feature acute toxicity due to the absence of skin changes and general clinical pathological symptoms nor cytotoxicity due to the absence of morphological changes in human fibroblasts. In high contamination of soft tissue wounds, partial lysis and fragmentation of BC are observed and, as microbial contamination decreases, there is an increase in fixation of BC plates to the wound surface with the formation of structures resembling neovessels in them in cases of longer material exposure.

Key words: bacterial cellulose, cytotoxicity assessment, human fibroblasts, morphological properties, wound dressing, in-vivo experiments.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zharikov AN, Aliev AR, Orlova OV, Dvornikova LG, Mazko ON, Makarova OG, Semenikhina NM. Morphological properties and safety of cutaneous application of bacterial cellulose. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

Введение

Раневые инфекции, вызванные патогенными микроорганизмами, представляют собой серьезную проблему для современного здравоохранения, особенно с наступлением постантибиотической эры. В настоящее время существует множество способов лечения ран, включающие медикаментозную терапию [1], умные повязки [2], гидрогелевые повязки [3] и терапия ран отрицательным давлением [4], однако каждый из них имеет свои плюсы и минусы. В виду разнообразия и сложности раневых инфекций их местное лечение представляет собой определенные трудности, в основном в части поиска и расходования перевязочных средств. В арсенале хирурга имеется много обычных материалов для лечения ран, таких как пластыри, ватные тампоны, марля, бинты [5]. Однако многие из них нужны лишь просто для закрытия раны с целью достижения быстрого гемостаза. Другие, уже сложные композитные раневые покрытия наделены экстраординарными функциями, заключающиеся в обеспечении комфортной влажной среды для раны, предотвращении бактериальной инфекции, протеолитического действия и абсорбции раневого экссудата, создании в ране антибактериального и противовоспалительного эффекта [6].

В мировой практике для лечения ран широко используются природные полимеры, полученные из растений, животных или микроорганизмов, такие как бактериальная целлюлоза (БЦ), гиалуроновая кислота, желатин, хитозан, крахмал и белок [7, 8, 9, 10]. На сегодняшний день БЦ привлекает особое внимание хирургов для заживления ран из-за ее высокой гидратации, большой площади поверхности, чистоты и кристалличности, регулируемой трехмерной сетчатой структуры и пористости, что является идеальным носителем для терапевтических агентов, включая лекарства, наночастицы, противораковые препараты, цитокины и факторы роста [11, 12, 13]. БЦ обладает почти всеми необходимыми свойствами для лечения. Она поддерживает влажную среду, теплоизоляцию и эффективную циркуляцию кислорода на поверхности раны, обеспечивает защиту от бактериальных заражений и вторичных инфекций, не вызывает аллергических реакций и т.д. [14]. Как внеклеточный природный полимер, БЦ достаточно безопасна в биологической системе, по своей природе не является антимикробной и может быть комбинирована с другими антисептическими и антибактериальными агентами для достижения эффекта сопротивления патогенным бактериям [15, 16].

БЦ может стать искусственным кожным покрытием при заживлении ран и ожогах, незаменимым материалом для регенерации нервов, протезирования твердой мозговой оболочки, покрытий артериальных

стендов, имплантатов для восстановления хряща и кости и т. д. [17-20]. Несмотря на то, что различные эксперименты показали, что биоматериалы на основе БЦ не являются генотоксичными, канцерогенными или репродуктивными токсикантами, исследования токсичности, биосовместимости и биоразлагаемости все еще недостаточны [21, 22].

Таким образом, изучение влияния раневых покрытий на основе БЦ на заживление ран с исследованием токсичности при накожном применении, а также изменения морфологических свойств в процессе лечения длительно незаживающих ран является актуальным и требует дальнейших разработок.

Цель исследования: в условиях *in vivo* определить острую токсичность, цитотоксичность стерильных образцов бактериальной целлюлозы (БЦ) при накожном применении и изучить морфологические изменения структуры материала при использовании его в качестве раневого покрытия.

Материал и методы

В качестве потенциальных кандидатов для создания раневых покрытий были использованы образцы гелевой пленки БЦ, которые получены в лаборатории биоконверсии ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск). Она является биополимером глюкозы, который получен путем микробной трансформации простых сахаров в полимерную влажную волокнистую структуру (рис. 1). Один грамм бактериальной целлюлозы может удерживать до 99 граммов жидкости [23].



Рисунок 1. Пластины влажной бактериальной целлюлозы (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).

Figure 1. Plates of wet bacterial cellulose (IPCET SB RAS, Biysk).

Физико-химические свойства образцов БЦ, представленных для экспериментальных исследований: студневидная пленка, нерастворимая в воде, прозрачного цвета, толщиной 3-4 мм, стерильная, рН нейтральный. Исследование острой токсичности с оценкой класса опасности проведено в соответствии с требованиями руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [24]. Эксперименты проведены на 20 аутбредных крысах породы Вистар обоего пола, возрастом 4-5 месяца и массой от 300 до 350 граммов. Исследования проводили согласно ГОСТа 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и правил, принятых Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, 1986). Эвтаназию осуществляли с соблюдением требований Хельсинкской декларации о гуманном отношении (г. Хельсинки, 2002) путем декапитации на гильотине лабораторной (после наркотизации диэтиловым эфиром) с одновременным забором биологического материала. Все процедуры с животными в исследовании проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принятой Европейским союзом в 1986 г.; Директивой Совета 86/609/ЕЕС, основанной на тексте соглашения «Dr. Robert Hubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments», и в соответствии с «Правилам надлежащей лабораторной практики евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81. Служба контроля качества лаборатории осуществляла проверку плана, хода исследования и итогового протокола. Протоколы экспериментальных исследований настоящей работы прошли биоэтическую экспертизу на заседании ЛЭК ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 26 апреля 2023 г).

При определении острого токсического действия за сутки до нанесения БЦ на кожу животным основной группы (n=10) выстригали шерстный покров в области спины размером 5x5 см. Местное раздражающее действие на кожу оценивали при нанесении кусочка БЦ размером 2,5x2,5 см. БЦ наносили однократно, равномерно распределив по всей поверхности участка и слегка втирая в кожу. В контрольной группе (n=10) использовали марлевую повязку размером 2,5x2,5 см, смоченную в растворе хлорида натрия 0,9 % (изотонический). Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, далее через 1,

2, 24, 48 и 72 ч. Оценивали состояние кожи, обращая особое внимание на возможность ее покраснения, отека, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний, появления сухой корки и т. д. Оценку раздражающего действия выражали в баллах по шкале в соответствии с принятыми методическими указаниями к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны (1980). На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовался стандартный лабораторный рацион. Суточное потребление корма и воды фиксировали до применения БЦ, а также после наложения ежедневно, визуально. Массу тела животных определяли перед нанесением БЦ, а затем в течение всего периода наблюдения. Оценку общего состояния животных проводили с учетом изменения поведенческих реакций (двигательная активность, груминг, акт приема корма, воды, акт дефекации). По истечении исследований у крыс каждой группы проводили забор органокомплекса и подвергали их эвтаназии под наркозом. Критерии оценки «острой» токсичности: число погибших животных и сроки их гибели, местные изменения, общая клиническая картина интоксикации, изменение поведенческих реакций. В эксперименте использовались животные одного возраста (3-4 месяцев), которые распределялись по группам так, чтобы их индивидуальная масса не отличалась более, чем на 10 % от средней массы животных одного пола. За каждым животным наблюдение проводили отдельно, в течение первых 24 часов непрерывно. Особое внимание уделялось первым 8 часам после нанесения БЦ. Начиная со второго дня, на протяжении 14 суток, продолжали вести наблюдение за животными в утренние и вечерние часы с учетом картины интоксикации. Осмотр осуществлялся в клетках, на руках, на открытой поверхности.

Оценка цитотоксичности *in vitro* проводили согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*» методом экстракции. При этом оценивали непрямую токсичность. При этом заливали каждый образец площадью 2 см² полной ростовой средой (DMEM/F12, 10 % FBS (Gibco), Anti-Anti (Gibco)) в количестве по 5 мл и выдерживали на протяжении 24 часов при 37 °С в CO₂ инкубаторе (Binder, Германия). Для исследования использовали 5-й пассаж линии клеток дермальных фибробластов, выделенных из кожи человека ранее по своей усовершенствованной методике. При этом предварительно подготавливали монослой клеток, чтобы он достигал не менее 80 %. Для этого в 24-луночный планшет

засевали по 25 тысяч клеток на одну лунку и заливали полной ростовой средой (DMEM/F12, 10 % FBS (Gibco), Anti-Anti (Gibco) 0,5 мл) в количестве 1 мл в каждую. При этом засеивали не менее 3 лунок для каждого образца. На 6-ой день (при достижении монослоя) производили замену ростовой среды на подготовленные экстракты. В контрольной группе производили смену новой ростовой средой. После этого выдерживали клетки 24 часа в CO₂ инкубаторе при 37 °C и 5 % CO₂. Качественную оценку клеток проводили при помощи инвертированного микроскопа путём визуального осмотра окрашенных кристаллвиолетом. При этом оценивали общую морфологию, вакуолизацию, расщепление, лизис клеток и целостность клеточных мембран. Результаты выражали в процентах.

В клинических исследованиях у 5 пациентов с инфицированными, длительно незаживающими ранами мягких тканей нижних конечностей было проведено морфологическое исследование пластин БЦ с длительностью экспозиции в ране от 3 до 7 суток. Для этого отобраны образцы БЦ фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. После этого производили проводку материала через девять порций изопропилового спирта с возрастающей концентрацией, после чего помещали в три порции парафина и изготавливали парафиновые блоки. Срезы толщиной 7 мкм производили на ротационном микротоме HM 525 (ThermoFisher). Окрашивали высушенные и депарафинизированные срезы гематоксилином и эозином (Биовитрум) и заключали под покровное стекло монтирующей средой Bio-mount (Bio-Optica). При помощи светового микроскопа ZeissPrimoStar оценивали БЦ, обращая внимание на изменение ее структуры, наличие и характер воспалительного компонента и степень его выраженности.

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты по изучению острой кожной токсичности БЦ показали, что ни в одной экспериментальной группе крыс случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 1).

Таблица 1

Результаты острой токсичности бактериальной целлюлозы при кожном нанесении крысам

Table 1

Acute Toxicity assessment results for bacterial cellulose skin application to rats

Вид животных	Пол	Доза бактериальной целлюлозы	Число животных в группе/ число погибших животных
Крысы	Самцы	2,5x2,5 см	5/0
Крысы	Самки	2,5x2,5 см	5/0

Клинических проявлений токсичности в экспериментальной группе и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось. Измерение массы тела крысам, которым наносили БЦ, показало, что, как у самцов, так и у самок, имелось последовательное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня. Координация движений была нормальной. Животные активно потребляли корм и воду. Физиологические отправления были без отклонений от нормы. Патологоанатомическая картина вскрытия экспериментальных животных не отличалась от таковой, у контрольных животных.

При определении цитотоксичности БЦ *in vitro* при качественной оценке клеток обращали внимание на общую морфологию, вакуолизацию, расщепление, лизис клеток и целостность клеточных мембран, выражая в % (табл. 2).

Таблица 2

Результаты качественной оценки фибробластов человека после добавления экстрактов бактериальной целлюлозы

Table 2

The results of qualitative assessment of human fibroblasts after the addition of bacterial cellulose extracts

Показатель	1 образец	2 образец	Контроль
Наличие монослоя, %	85	85	88
Фибробластоподобная морфология, %	90	88	92
Вакуолизация цитоплазмы, включения, клеточный дебрис, %	3	1	2

Фибробласты опытных групп имели общую морфологию с клетками контрольной группы, в частности они были, преимущественно, веретеновидной формы, расположенные параллельно друг другу, иногда образуя завитки. Ядра клеток среднего размера, овальной формы, центрально расположенные, с мелкозернистым хроматином и от 2 до 4-х ядрышек. Цитоплазма умеренная, без четких клеточных контуров (рис. 2а, б, в). При оценке скорости образования монослоя не выявлено существенной разницы среди исследуемых групп. Клетки во всех чашках занимали более 85 % поверхности культурального сосуда, располагались равномерно. Вакуолизация, лизис клеток, наличие клеточного дебриса также не имело достоверных различий между группами. Таким образом, можно резюмировать, что экстракты, полученные из БЦ, не проявляют цитотоксического действия в отношении тестируемых клеток, в частности дермальных фибробластов человека.

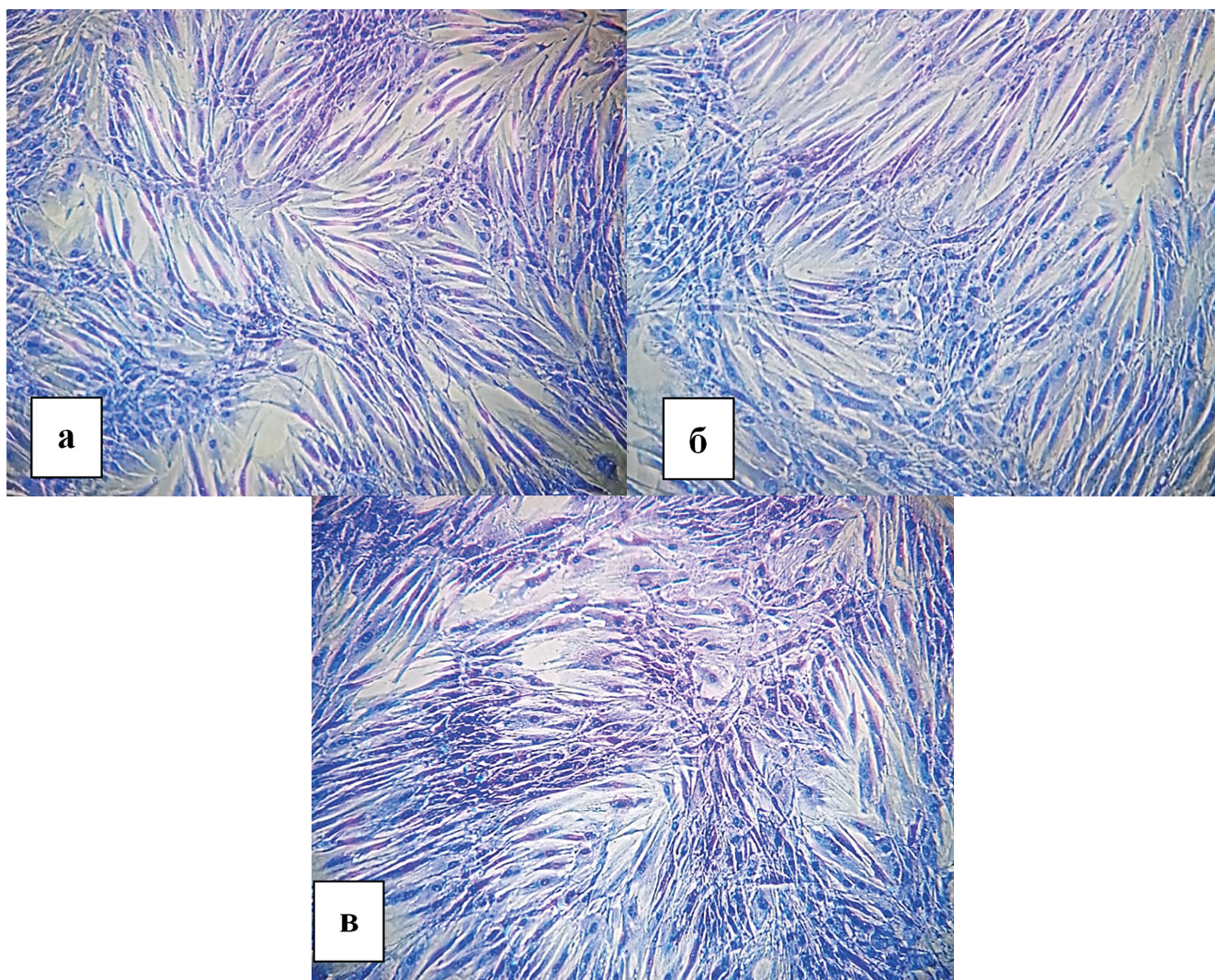


Рисунок 2. Дermalные фибробласты человека: а – первой опытной группы, б – второй опытной группы, в – контрольной группы (x10, кристалл фиолет).

Figure 2. Human dermal fibroblasts: a – the first experimental group, b – the second experimental group, c – the control group (x10, crystal violet).

Таким образом, установлено, что БЦ, представленная лабораторией био конверсии института проблем химико-энергетических технологий (г. Бийск) относится к IV классу опасности (малоопасные вещества). После однократного нанесения стерильных образцов бактериальной наноцеллюлозы размером 2,5x2,5 см случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела крыс обоего пола. Так же не наблюдалось проявление цитотоксичности, что отражалось в отсутствии изменения морфологии клеток при сравнении с контрольной группой.

В клинических исследованиях, спустя 3-5 суток после наложения раневых покрытий на основе БЦ на

длительно незаживающую рану, пластины постепенно подсыхали и сменяли цвет со светло-молочного на серо-желтый. Раневое покрытие за счет структурных особенностей БЦ сорбировало между нановолокнами воспалительную жидкость и экссудат, формируя умеренный тканевой отек. Уже на 3-е сутки отмечалось изменение структуры материала. Так, в гистологических препаратах отмечалось сохранение первичной структуры БЦ только по периферии в виде тонких волокнистых структур светло-эозинофильного цвета. Основное пространство занимала клеточная масса от умеренной до высокой плотности, погруженная в неоднородный рыхлый базофильный матрикс. Клеточный компонент был преимущественно недегенеративными сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами, эритроцитами, а по периферии, «обломками» нейтрофилов. В дальнейшем, как и любое инородное тело БЦ покрывалось валом

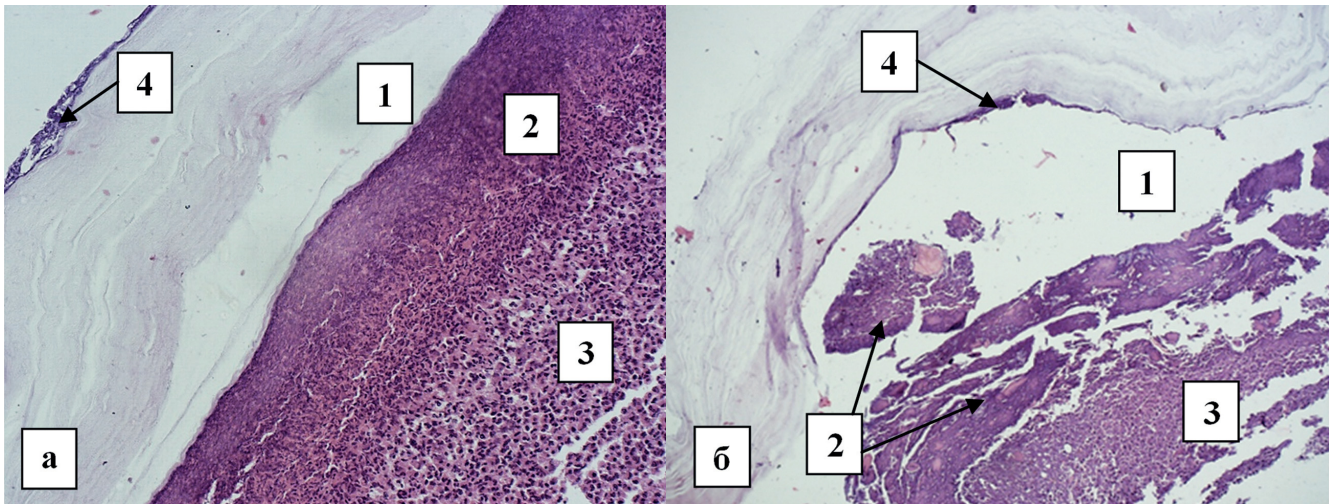


Рисунок 3. Бактериальная целлюлоза, удаленная из раны на 3 сутки (а, б): тканевой отек (1), лейкоцитарная инфильтрация БЦ с разрушенными лейкоцитами (2) и сегментоядерными нейтрофилами обычного строения (3), инфильтрация БЦ (4). Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x10, б – увеличение 10x20.

Figure 3. Bacterial cellulose removed from the wound on the 3rd day (a, b): tissue oedema (1), leukocyte infiltration of BC with destroyed leukocytes (2) and segmented neutrophils with normal structure (3), BC infiltration (4). Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x10, b – magnification 10x20.

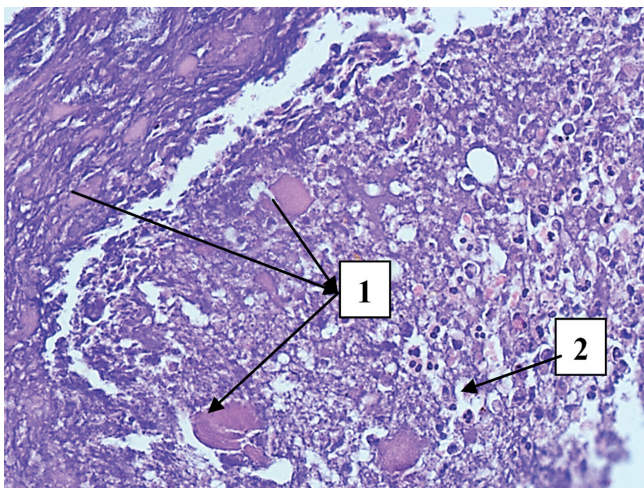


Рисунок 4. Фрагментация бактериальной целлюлозы: 1 – фрагменты БЦ, 2 – сегментоядерный нейтрофильный лейкоцит обычного строения. Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x40.

Figure 4. Fragmentation of bacterial cellulose: 1 – fragments of BC, 2 – segmented neutrophilic leukocyte with normal structure. Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x40.

из нейтрофилов и лимфоцитов, разрушение которых способствовало образованию на поверхности пленки плотных детритных масс (рис. 3).

При наличии в ране значительного гнойно-воспалительного процесса, повышенной экссудации, быстрого разрушения лейкоцитов и формирования детритных масс наблюдался частичный лизис и ускоренная фрагментация БЦ, что морфологически

проявлялось наличием среди клеточной массы множественных однородных небольших эозинофильных очагов, хаотично локализованных по всему препарату (рис. 4).

При снижении бактериальной контаминации и при более длительном нахождении пластин на раневой поверхности (более 5-7 суток) БЦ приобретала волокнисто-ячеистую структуру, заполненную преимущественно дегенеративными и недегенеративными сегментоядерными нейтрофилами (рис. 5).

Далее образуется более тесный контакт раневой поверхности и покрытия на основе БЦ, с образованием сосудистых «щелей», в которых отсутствует эндотелиальный слой. Эти щели заполнены преимущественно эритроцитами, что напоминает формирование сосудов «лакунарного типа».

Заключение

На основании экспериментальных исследований установлено, что представленные образцы БЦ относятся к IV классу опасности химических веществ: малоопасные вещества. Случаев гибели животных или острых токсических реакций выявлено не было. Также образцы БЦ не обладают цитотоксичностью, что в условиях эксперимента характеризуется отсутствием морфологических изменений в фибробластах человека при сравнении с контрольной группой с сохранением расположения, формы ядер, количества и размеров ядрышек, наличия вакуолей в цитоплазме. При высокой контаминации длительно незаживающих ран мягких тканей в раневых покрытиях на основе БЦ, при наличии лейкоцитарной инфильтрации и сорбции тканевого детрита, наблюдается частичный

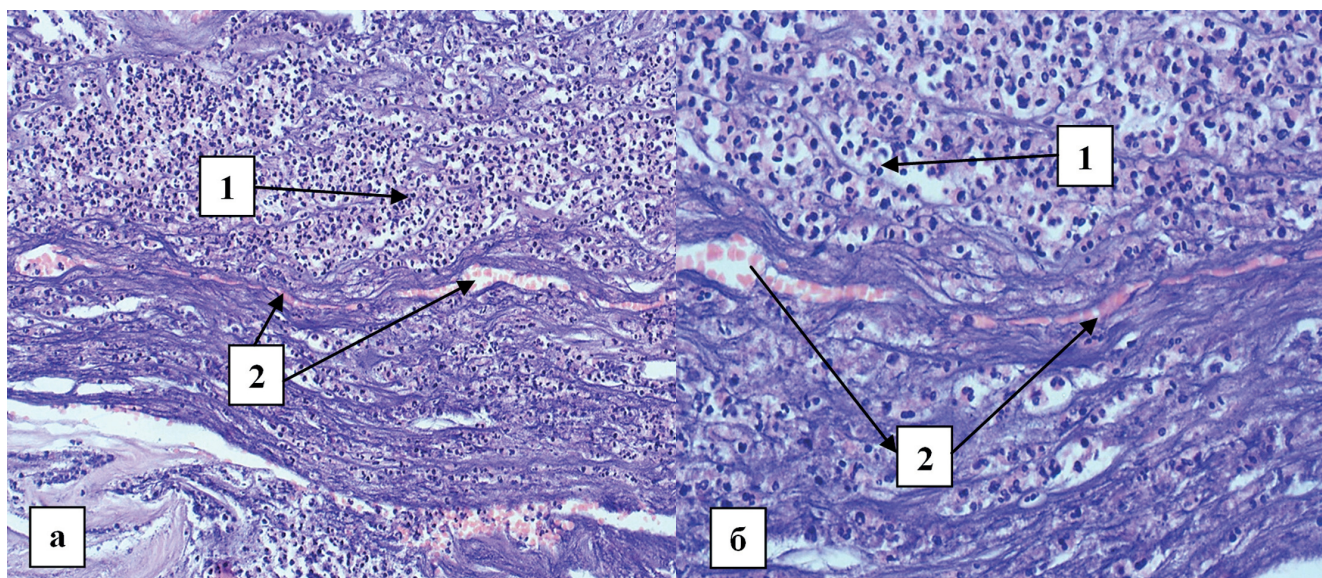


Рисунок 5. Бактериальная целлюлоза, удаленная из раны на 7 сутки. На фоне нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации БЦ (1) наблюдается формирование сосудистых щелей лакунарного типа (2). Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x40, б – увеличение 10x60.

Figure 5. Bacterial cellulose removed from the wound on the 7th day. Against the background of neutrophilic leukocyte infiltration of BC (1), the formation of vascular fissures of the lacunar type is observed (2). Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x40, b – magnification 10x60.

лизис и фрагментация материала. По мере снижения контаминации раневой поверхности и при более длительных сроках экспозиции БЦ, происходит повышение фиксации пластин на ранах с образованием в них неососудов «лакунарного типа», представленных сосудистыми щелями, лишенными эндотелия.

Литература / References

1. Dixon D, Edmonds M. Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. 2021. *Drugs*; 81(1):29-56. DOI: 1007/s40265-020-01415-8
2. He X, Yang S, Liu C, Xu T, Zhang X. Integrated Wound Recognition in Bandages for Intelligent Treatment. *Advanced Healthcare Materials*. 2020; 9 (22): e2000941. DOI: 1002/adhm.202000941
3. da Silva L, Reis LR, Correlo VM Marques AP. Hydrogel-Based Strategies to Advance Therapies for Chronic Skin Wounds. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2019; 4(21): 145-169. DOI: 1146/annurev-bioeng-060418-052422
4. Bellot GL, Dong X, Lahiri A, Sebastin SJ, Batinic-Haberle I, Pervaiz S, Puhaindran ME. MnSOD is implicated in accelerated wound healing upon Negative Pressure Wound Therapy (NPWT): A case in point for MnSOD mimetics as adjuvants for wound management. *Redox Biology*. 2019; (20): 307-320. DOI: 1016/j.redox.2018.10.014
5. Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM. Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up-To-Date Overview. *Materials (Basei)*. 2020; 13(12): 2853. DOI: 3390/ma13122853

6. Zheng L, Li S, Luo J, Wang X. Latest Advances on Bacterial Cellulose-Based Antibacterial Materials as Wound Dressings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020; (8): 593768. DOI: 3389/fbioe.2020.593768

7. Tang S, Chi K, Xu H, Yong Q, Yang J, Catchmark JM. A covalently cross-linked hyaluronic acid/bacterial cellulose composite hydrogel for potential biological applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; (252): 117123. DOI: 1016/j.carbpol.2020.117123

8. Hauck S, Zager P, Halfter N, Wandel E, Torregrossa M, Kakpenova A, Rother S, Ordieres M, Räthel S, Berg A, Möller S, Schnabelrauch M, Simon JC, Hintze V, Franz S. Collagen/hyaluronan based hydrogels releasing sulfated hyaluronan improve dermal wound healing in diabetic mice via reducing inflammatory macrophage activity. *Bioactive Materials*. 2021; 6 (12): 4342-4359. DOI: 1016/j.bioactmat.2021.04.026

9. Liu W, Du H, Zhang M, Liu K, Liu H, Xie H, Si C. Bacterial Cellulose-Based Composite Scaffolds for Biomedical Applications: A Review. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. 2020; 8(20): 7536-7562. DOI: 10.3390/ijms24020986

10. Zheng K, Tong Y, Zhang S, He R, Xiao L, Iqbal Z, Li Y. Flexible Bicolorimetric Polyacrylamide/Chitosan Hydrogels for Smart Real-Time Monitoring and Promotion of Wound Healing. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (34): 2102599. DOI: 10.1002/adfm.202102599

11. Paleczny J, Brożyna M, Junka A, Bartoszewicz M, Dudek-Wicher R. Modifications of bacterial cellulose in wound care. *Polymers in Medicine*. 2021; 51(2): 77-84. DOI: 17219/pim/143330

12. He W, Wu J, Xu J, Mosselhy DA, Zheng Y, Yang S. Bacterial Cellulose: Functional Modification and Wound Healing Applications. *Advances in wound care (New Rochelle)*. 2020; 10(11): 623-640. DOI: 1089/wound.2020.1219

13. Ciolacu DE, Nicu R, Ciolacu F. Cellulose-based Hydrogels as Sustained Drug-Delivery Systems. *Materials (Basel)*. 2020;13(22): 5270. DOI: 3390/ma13225270

14. Dawidowska K, Siondalski P, Kołaczowska M. In Vitro Study of a Stentless Aortic Bioprosthesis Made of Bacterial Cellulose. *Cardiovascular Engineering Technology*. 2020; (11): 646-654. DOI: 1007/s13239-020-00500-z

15. Silva NHCS, Rodrigues AF, Almeida IF, Costa PC, Rosado C, Neto CP, Silvestre AJD, Freire CSR. Bacterial Cellulose Membranes as Transdermal Delivery Systems for Diclofenac: In Vitro Dissolution and Permeation Studies. *Carbohydrate Polymers*. 2014; (106): 264-269. DOI: 1016/j.carbpol.2014.02.014

16. Shao W, Liu H, Wang S, Wu J, Huang M, Min H, Min H, Liu X. Controlled Release and Antibacterial Activity of Tetracycline Hydrochloride-Loaded Bacterial Cellulose Composite Membranes. *Carbohydrate Polymers*. 2016; (145): 114-120. DOI: 1016/j.carbpol.2016.02.065

17. Gorgieva S, Trček J. Bacterial Cellulose: Production, Modification and Perspectives in Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9(10): 1352. DOI: 3390/nano9101352

18. Jankau J, Błażyńska-Spychalska A, Kubiak K, Jędrzejczak-Krzepkowska M, Pankiewicz T, Ludwicka K, Dettlaff A, Pęksa R. Bacterial Cellulose Properties Fulfilling Requirements for a Biomaterial of Choice in Reconstructive Surgery and Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; (9): 805053. DOI: 3389/fbioe.2021.805053

19. Portela R, Leal CR, Almeida PL, Sobral RG. Bacterial cellulose: A versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microbial Biotechnology*. 2019; 12(4): 586-610. DOI: 1111/1751-7915.13392

20. Zhang XC. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers: *Materials and Properties*; Woodhead Publishing: Sawston, Cambridge, UK, 2016:295-316.

21. Dourado F, Gama M, Rodrigues AK. A Review on the toxicology and dietetic role of bacterial cellulose. *Review Toxicology Reports*. 2017; (4): 543-553. DOI: 1016/j.toxrep.2017.09.005

22. Петрухин ИЮ, Демченко АГ, Каширин ВВ. Оценка цитотоксичности бактериальной целлюлозы, синтезируемой штаммом *Glucanacetobacter hansenii*. *Медицинский академический журнал*. 2016; 4(16): 227-228. [Petrukhin IYu, Demchenko AG, Kashirin VV. Evaluation of the cytotoxicity of bacterial cellulose synthesized by the strain *Glucanacetobacter hansenii*. *Medical Academic Journal*. 2016; 4(16): 227-228. (In Russian)] DOI: 10.17816/MAJ164227-228

23. Skiba EA, Shavyrkin NA, Budaeva VV, Sitnikova AE, Korchagina AA, Bychin NV, Gladysheva EK, Pavlov IN, Zharikov AN, Lubyansky VG, Semyonova EN, Sakovich GV. Biosynthesis of Bacterial Cellulose by Extended Cultivation with Multiple Removal of BC Pellicles. *Polymers*. 2021; (13): 2118. DOI: 10.3390/polym13132118

24. Бунятян НД, Васильев АН, Верстакова ОЛ, Журавлева МВ, Лепяхин ВК, Коробов НВ, Меркулова ВА, Орехов СН, Сакаева ИВ, Утешев ДБ, Яворский АН. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К. 2012: 944. [Bunyatyanyan ND, Vasiliev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, Korobov NV, Merkulova VA, Orekhov SN, Sakaeva IV, Uteshev DB, Yavorskii AN. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one*. Moscow: Grif i K. 2012: 944. (In Russian)]

Сведения об авторах

Жариков Андрей Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852)689574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Алиев Александр Рушбиевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852)689574; e-mail: aliev10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Орлова Ольга Владимировна, старший преподаватель кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566860; e-mail: olgavin209@gmail.ru
Дворникова Любовь Габдулбариевна, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармациологии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566869; e-mail: liubov.dv@mail.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.биол.н., доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566891; e-mail: olesia.mazko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>

Макарова Олеся Геннадьевна, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармациологии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566891; e-mail: olesia552@mail.ru

Семенихина Наталья Михайловна, д.вет.н., доцент кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566965; e-mail: semenikhina85@list.ru

Author information

Andrey N. Zharikov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)689574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Alexander R. Aliev, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)689574; e-mail: alivar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Olya V. Orlova, Senior Lecturer, Department of Anatomy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566860; e-mail: olgavin209@gmail.ru

Lyubov G. Dvornikova, Cand.Pharm.Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566869; e-mail: liubov.dv@mail.ru

Olesya N. Mazko, Cand.Biol.Sci, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566891; e-mail: olesia.mazko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>

Olesya G. Makarova, Cand. Pharm. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Altai State Medical University; address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566891; e-mail: olesia552@mail.ru

Natalya M. Semikhina, Cand. Vet. Sci., Associate Professor of the Department of Anatomy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566965; e-mail: semenikhina85@list.ru

Дата поступления: 01.05.2023

Дата рецензирования: 31.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 May 2023

Revision Received 31 May 2023

Accepted 26 June 2023

© БОРИСОВА А. И., ГАЛИМОВА Е. С., КАРИМОВ Д. О., КАБИРОВА Э. Ф., НУРТДИНОВА Г. М.

УДК 616.248: 575.174.15.3

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции P-TAC 1 с тяжестью бронхиальной астмы

А. И. Борисова¹, Е. С. Галимова², Д. О. Каримов¹, Э. Ф. Кабирова¹, Г. М. Нуртдинова²

¹ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа 450106, Российская Федерация

² Башкирский государственный медицинский университет», Уфа 450008, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена субстанции P (TAC1) с течением бронхиальной астмы (БА).

Материал и методы. Для поиска ассоциации полиморфного локуса rs2072100 с клиническими проявлениями БА было обследовано 104 пациента, из которых было сформировано две группы: пациенты с тяжёлой БА (БАТТ) – 48 человек и со среднетяжёлой БА (БАСТ) – 56 человек. Группы пациентов были отобраны по этническому и половому признаку. Образцы ДНК выделялись из лимфоцитов периферической венозной крови больных. Генотипирование полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Разницу в распределении частот аллелей и генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (при числе наблюдений менее 10) в программе SPSS Statistica v. 21.

Результаты. Молекулярно-генетический анализ показал статистически значимую ассоциацию генотипа AG гена TAC1 с риском развития тяжёлой БА ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; OR=3,24), а генотипа AA – напротив являлся протективным маркером ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; OR=0,19). Так же в ходе статистической обработки было выявлено, что генотип AA гена TAC1 является протективным маркером в отношении ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке ($\chi^2=4,73$; $p=0,030$; OR=0,12).

Заключение. Показано влияние полиморфных вариантов локуса rs2072100 гена TAC1 в развитии тяжёлой БА. Так же была определена, ассоциация данного локуса гена TAC1 в отношении ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке.

Ключевые слова: бронхиальная астма, субстанция P, полиморфный локус, rs2072100, ассоциации, тяжесть, TAC1, полиморфные варианты.

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

Для цитирования: Борисова АИ, Галимова ЕС, Каримов ДО, Кабирова ЭФ, Нуртдинова ГМ. Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции P-TAC 1 с тяжестью бронхиальной астмы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Associations of the rs2072100 polymorphic variant of the substance P-TAC 1 gene depending on the severity of bronchial asthma

A. I. Borisova¹, E. S. Galimova², D. O. Karimov¹, E. F. Kabirova¹, G. M. Nurtdinova²

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa 450106, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

The aim of the research. To research the association of genotypes and alleles of the rs2072100 polymorphic locus of the substance P (TAC1) gene with the course of bronchial asthma (BA).

Material and methods. To find an association of the polymorphic locus rs2072100 with clinical manifestations of BA, 104 patients were examined, of which two groups were formed: patients with severe BA (SBA) – 48 people and with moderate BA (MBA) – 56 people. The patient groups were selected by ethnicity and gender. DNA was sampled from the patients' peripheral venous blood lymphocytes. Genotyping of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene was performed by real-time polymerase chain reaction. The difference in the frequency distribution of alleles and genotypes between the groups was calculated using the χ^2 test with Yates correction for continuity (with fewer than 10 observations) in the SPSS Statistica v.21 program.

Results. Molecular genetic analysis has shown a statistically significant association of the AG genotype of the TAC1 gene with the risk of severe BA ($\chi^2=7.11$; $p=0.009$; OR=3.24), and the AA genotype, on the contrary, was a protective marker ($\chi^2=7.42$; $p=0.007$; OR=0.19). Also, during statistical processing, it was revealed that the AA genotype of the TAC1 gene is a protective marker for the deterioration of respiratory symptoms during physical load ($\chi^2=4.73$; $p=0.030$; OR=0.12).

Conclusion. The influence of polymorphic variants of the rs2072100 locus of the TAC1 gene in development of severe BA has been shown. The association between this locus of the TAC1 gene and aggravation of respiratory symptoms during physical load has been determined as well.

Key words: bronchial asthma, substance P, polymorphic locus, rs2072100, associations, severity, TAC1, polymorphic variants.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Borisova AI, Galimova ES, Karimov DO, Kabirova EF, Nurtdinova GM. Associations of the rs2072100 polymorphic variant of the substance P-TAC1 gene depending on the severity of bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Введение

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Продолжается неуклонный рост заболеваемости, особенно в развитых странах. По состоянию на 2021 год БА страдает около 348 млн. человек в мире. Несмотря на значительные успехи терапии, уровень достижения контроля БА составляет 23–47 %. Особую проблему представляет ведение пациентов с тяжёлой БА. БА – это мультифакторное заболевание, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс дыхательных путей [1, 2].

К развитию хронического воспаления в стенке бронха приводят несколько механизмов. Прежде всего, это развитие воспалительной реакции, также способствовать развитию воспалительного процесса могут инфекционные агенты, присутствующие в дыхательных путях пациента. Третьим компонентом в патогенезе БА может являться и токсичные агенты, такие как табачный дым и другие химические раздражители. Но, помимо этих трех компонентов, дополнительную реактивность бронхов обеспечивают «нейрогенные» факторы и дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы [3, 4, 5].

Адаптивные механизмы дыхательной нервной системы опосредованы, в том числе, и вегетативной нервной системой. По данным ряда авторов, центральные и периферические отделы вегетативной нервной системы являются одним из компонентов при формировании повышенной реактивности бронхов. Так, при нарушении баланса в работе этой системы, возможно ухудшение течения БА, более частое развитие осложнений и низкий контроль симптомов БА [6, 7, 8].

В состав нервных волокон, иннервирующих бронхи, входит 2 типа: А и С. С их помощью происходит афферентная передача импульсов. Бронхоспазм, который возникает вследствие сокращения гладкой мускулатуры, возникает, в том числе, и при участии нейропептидов – субстанции Р и нейрокина А. Специфические рецепторы для этих нейропептидов находятся в нервных волокнах типа С [9, 10, 11].

Барьерная функция лёгких важна для поддержания гомеостаза и предотвращения развития инфекции. Было обнаружено, что кальцитонин-ген родственный пептиду (CGRP) и субстанция Р регулируют выработку слизи в дыхательных путях, что является ключевым аспектом их барьерной функции [12, 13].

Ноцицепторные нейроны так же регулируют такие механизмы, как степень проницаемости сосудов, выработку антимикробных пептидов, мукоцилиарный клиренс, которые являются важными компонентами функционирования эпителия легких. Однако эти

механизмы нейроиммунных взаимодействий, остаются малоизучены [14, 15, 16].

Особенно актуальными эти механизмы представляются в свете постоянного воздействия вредных веществ на иммунную систему лёгочной ткани. Возможно воздействие ноцицепторных нейронов имеет решающее значение для своевременной реактивности и для координации иммунных реакций, что, в конечном итоге, приводит к локализации инфекции и воспаления. Существует ряд исследований, в которых демонстрируется роль иннервирующих легкие нейронов в регуляции функции иммунных клеток при астме, хроническом обструктивном заболевании легких и легочных инфекциях [17, 18].

Иннервация чувствительных нервов легких в основном происходит по афферентным путям блуждающего нерва, клеточные тела которых находятся в яремных ганглиях и, частично, в дорсальных корешковых ганглиях. Ноцицептивные афферентные нервные окончания располагаются в паренхиме легких и вблизи дыхательных путей, что позволяет им выводить аллергены, раздражители и патогены через кашель. Иннервация симпатического нерва исходит из шести верхних грудных сегментов спинного мозга, которые образуют синапсы с симпатическими ганглиями, постганглионарные волокна и затем иннервируют легкое. Холинергические парасимпатические нервы берут начало от ядер блуждающего нерва в продолговатом мозге, верхние и возвратные гортанные ветви блуждающего нерва образуют синапсы в парасимпатических ганглиях, чтобы впоследствии иннервировать дыхательные пути. Симпатическая нервная система контролирует бронходилатацию и выработку слизи, тогда как парасимпатическая нервная система контролирует бронхоконстрикцию. Важность нейроиммунных взаимодействий в легких была показана с помощью ваготомии, которая ухудшает течение легочных инфекций, усиливает воспаление, при этом повышается уровень провоспалительных цитокинов и их циркуляция, что было показано на модели острого повреждения легких, вызванного *Escherichia coli*. Нейроиммунные взаимодействия широко изучаются при БА и при заболеваниях, характеризующихся гиперреактивностью дыхательных путей и воспалением. В нескольких исследованиях на мышах, sensibilized к овалбумину, было показано, что ноцицепторные сенсорные нервы играют важную роль в развитии БА. Так же было выявлено, что ноцицептивный ионный канал TRPA1 (transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 – канал с транзиторным рецепторным потенциалом) играет важную роль в стимуляции иммунными клетками цитокинов и гиперреактивности бронхов. В исследованиях на мышах было обнаружено, что при

целенаправленной генетической абляции нейронов в яремных ганглиях блуждающего нерва значительно снижается бронхиальная гиперреактивность. В случаях, когда ноцицепторы были генетически удалены или фармакологически ингибированы с использованием блокатора натриевых каналов, инфильтрация иммунных клеток и гиперреактивность бронхов так же уменьшались [19].

В геноме человека существует два гена, которые кодируют тахикинины – TAC1 и TAC3. Ген TAC1 кодирует четыре нейротрансмиттера тахикининового семейства – субстанцию P, нейрокинин A, а также родственные пептиды: нейропептид K и нейропептид гамма. Нейротрансмиттеры взаимодействуют с нервными рецепторами и клетками гладкой мускулатуры. На сегодняшний день одним из главных медиаторов нейрогенного воспаления, который участвует в развитии отека слизистой оболочки, боли, гиперсекреции слизи и бронхоконстрикции, является субстанция P [3, 20].

Предыдущие исследования человеческой популяции показали, что отдельные варианты rs2072100 гена TAC1 были связаны с рассеянным склерозом в Северной Ирландии [21]. При этом исследование Ina Giegling указывает на то, что варианты гена TAC1 не оказывают существенного влияния на суицидальное поведение, но могут модулировать признаки агрессии у людей [22].

Для гена TAC1 было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы. Полиморфный локус rs2072100 находится в интроне 1 гена TAC1, вследствие этого, он может влиять на модуляцию экспрессии данного гена [23], в связи с этим, представляется актуальным изучение ассоциации данного полиморфного локуса с клиническими проявлениями БА.

Цель исследования

Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 с течением БА.

Материал и методы

Для решения поставленной цели – поиска ассоциации полиморфного локуса rs2072100 с клиническими проявлениями БА среднетяжелого и тяжелого течения было проведено обследование и выкопировка данных из историй болезни 104 пациентов в возрасте от 17

до 70 лет с БА среднетяжелого и тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» жителей Республики Башкортостан. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом № 200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Республики Башкортостан. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Было сформировано две группы пациентов: больные с тяжелой БА (БАТТ) – 48 человек и со среднетяжелой БА (БАСТ) – 56 человек. Среди них женщин – 74 (71,3 %), мужчин – 30 (28,7 %).

В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, взятую у пациентов с БА утром натощак, и помещенную в пробирку с ЭДТА в качестве антикоагулянта. С помощью центрифугирования отделяли форменные элементы и из плазмы выделяли ДНК сорбционным методом согласно инструкции производителя.

Определение генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 проводили с использованием полимеразной цепной реакцией в реальном времени. Для детерминации однонуклеотидных замен использовали специфичные меченые олигонуклеотидные ДНК-зонды. Анализ проводился на термоциклере RotorGene - Q производства QIAGEN в автоматическом режиме.

Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга. Для сравнения существующего распределения с гипотетическим применяли χ^2 . Статистическую значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами больных определяли с использованием метода χ^2 . Программное обеспечение для статистических расчетов применяли – IBM SPSS Statistica v. 21.

Таблица 1

Последовательность ДНК в локусе и флуоресцентно-меченые зонды

Table 1

DNA sequence at the locus and fluorescently labeled probes

Локус гена Gene locus	Нуклеотидная последовательность в локусе The nucleotide sequence at the locus	Флуоресцентно-меченые зонды Fluorescent-labeled probes
rs2072100	CGGATGAACCAAGATCAAAAACATAAGGACT[AG]AAGTCTCACCTGTACCGGTTAGG CGAGAGAATCGCGTCCCAAAGATTCTCCAACCTCTTCTCCCTG	A-FAM G-HEX

Таблица 2

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и ассоциация со степенью дыхательной недостаточности

Table 2

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with the degree of respiratory failure

Генотипы Genotypes	Дыхательная недостаточность I степени Respiratory failure I		Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure II		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	10	27,8 %	12	17,2 %	0,90	0,342	1,80	0,69	-	4,69
AG	20	55,6 %	38	55,9 %	0,03	0,861	0,99	0,44	-	2,23
GG	6	16,7 %	18	26,5 %	0,78	0,377	0,56	0,20	-	1,56
A	40	55,6 %	62	45,6 %	1,49	0,222	1,49	0,84	-	2,65
G	32	44,4 %	74	54,4 %	1,49	0,222	0,67	0,38	-	1,19

Таблица 3

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и ассоциация со степенью тяжести БА

Table 3

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with the severity of BA

Генотипы Genotypes	Тяжёлая БА Severe BA		Среднетяжёлая БА Moderate BA		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	4	8,33 %	18	32,14 %	7,42	0,007	0,19	0,06	-	0,62
AG	34	70,83 %	24	42,86 %	7,11	0,009	3,24	1,43	-	7,33
GG	10	20,83 %	14	25,00 %	0,07	0,788	0,79	0,31	-	1,99
A	42	43,8 %	60	53,6 %	1,62	0,204	0,67	0,39	-	1,17
G	54	56,3 %	52	46,4 %	1,62	0,204	1,48	0,86	-	2,57

Уровень протективных маркеров и маркеров риска определяли с помощью показателя «отношения шансов» (OR). $OR > 1$ рассматривался как фактор, повышающий вероятность возникновения заболевания и/или особенности течения («Фактор риска»), $OR < 1$ – как понижающий такую вероятность («протективный фактор»), $OR = 1$ – отсутствие влияния.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного статистического анализа было показано отсутствие статистически значимых различий в соотношении частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 среди мужчин и женщин, а также по возрасту найдено не было. При сравнении доли генотипов полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 среди общей выборки больных БА у пациентов с разной степенью дыхательной недостаточности было показано, что гомозиготный генотип GG имел тенденцию

к повышению частоты в группе больных со второй степенью дыхательной недостаточности по сравнению с группой пациентов с первой степенью ($\chi^2 = 0,78$, $p = 0,377$; $OR = 0,56$), но различия статистически были незначимыми (табл. 2).

Анализ полиморфизма гена TAC1, кодирующего субстанцию P показал, что в группе пациентов с БАТТ гомозиготный генотип AA встречался в 8,33 % случаев, а в группе с БАСТ – в 32,14 % случаев. Гетерозиготный генотип AG был выявлен у 70,83 % пациентов с БАТТ, в то время как в группе с БАСТ, данный генотип встречался в 42,86 % случаев. Гомозиготный генотип GG в группе с БАТТ встречался у 20,83 % пациентов, а в группе с БАСТ – в 25,0 % случаев (табл. 3).

Во время поиска ассоциаций между распределением частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и фенотипами БА статистически значимых различий найдено не было.

Таблица 4

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2072100 гена TAC1 и ассоциация с ухудшением респираторных симптомов во время физической нагрузки

Table 4

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with worsening of respiratory symptoms during exercise

Генотипы Genotypes	Есть ухудшение Deterioration		Нет ухудшения No deterioration		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	18	19,57 %	4	66,67 %	4,73	0,030	0,12	0,02	-	0,72
AG	50	54,35 %	2	33,33 %	0,33	0,564	2,38	0,42	-	13,65
GG	24	26,09 %	0	0,00 %	0,90	0,343	-	-	-	-
A	86	46,7 %	10	83,3 %	4,66	0,031	0,18		0,04	
G	98	53,3 %	2	16,7 %	4,66	0,031	5,70		1,22	

Исследование полиморфизма гена TAC1 показало, что в группе пациентов, отмечающих ухудшение респираторных симптомов при физической нагрузке, гомозиготный генотип AA встречался в 19,57 % случаев, гетерозиготный генотип AG в этой группе был выявлен у 54,35 %, а гомозиготный генотип GG – у 26,09 %. У обследуемых, не отмечающих ухудшение состояния при физической нагрузке, гомозиготный генотип AA определен в 66,67 % случаев, гетерозиготный генотип AG – у 33,33 % пациентов, а гомозиготный генотип GG не был определен ни у одного обследуемого (табл. 4).

Напротив, аллель G имел ассоциацию с риском развития ухудшений при БА ($\chi^2=4,66$; $p=0,031$; OR=1,22). В ходе дальнейшего статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2072100 гена TAC1 было показано, что гомозиготный генотип AA чаще встречался в группе больных с отягощенным аллергологическим анамнезом ($\chi^2=0,47$, $p=0,492$; OR=1,58), а гомозиготный генотип GG в большем проценте случаев был среди больных с отсутствием отягощенного аллергологического анамнеза ($\chi^2=0,10$, $p=0,751$ OR=0,77), но различия не достигли уровня статистической значимости.

Поскольку однонуклеотидный полиморфный вариант rs2072100 находится в интроне 1 гена TAC1 он может влиять на регуляцию его экспрессии. Так, по данным J. Eshragh et al., полиморфный локус rs2072100 гена TAC1 был ассоциирован с изменением уровня усталости у женщин в послеоперационном периоде, что косвенно может говорить о его влиянии на уровень экспрессии субстанции P [24]. Повышение его экспрессии, в свою очередь, может приводить к повышенной реактивности бронхов и более тяжёлому течению БА. Также субстанция P приводит к аномальной секреции слизи [25].

Заключение

Таким образом, в ходе статистической обработки было выявлено, что носительство генотипа AG гена TAC1 ассоциировано с развитием тяжёлой БА ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; OR=3,24). Ввиду того, что генотип AA гена TAC1 у пациентов с тяжёлым течением встречался статистически значимо реже, в сравнении с группой пациентов со среднетяжёлым течением, мы предположили, что данный генотип является протективным в отношении тяжёлого течения астмы ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; OR=0,19). Было показано, что носительство генотипа AA гена TAC1 ассоциировано с отсутствием ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке ($p=0,030$; OR=0,12).

Литература / References

1. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2021. Российское респираторное общество. Ссылка активна на: июль 10, 2022. [Bronchial asthma: Clinical guidelines. 2021. Russian Respiratory Society. Accessed July 10, 2022. (In Russian)]. http://spulmo.ru/upload/kr/BA_pdf
2. Global Initiative for Asthma. 2021. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Accessed July 10, 2022. <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
3. Кучер АН Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (2): 171–181. [Kucher AN Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and disease. *Bulletin of Siberian Medicine*.2020; 19 (2): 171–181. (In Russian)] DOI: 20538/1682-0363-2020-2-171-181

4. Tanaka S, Okusa MD. AKI and the Neuroimmune Axis. *Seminars in Nephrology*.2019; 39 (1): 85–95. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.008
5. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*. 2018; 8: 360(6393): eaan8546. DOI:1126/science.aan8546
6. Дракина СА, Перевошикова НК. Психовегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2012; 1(48): 3-7. [Drakina S.A., Perevoshchikova N.K. Psycho-vegetative characteristics of teenagers with a bronchial asthma. *Mother and Child in Kuzbass*. 2012; 1(48): 3-7. (In Russian)]
7. Li M, Fan X, Ji L, Fan Y, Xu L. Exacerbating effects of trimellitic anhydride in ovalbumin-induced asthmatic mice and the gene and protein expressions of TRPA1, TRPV1, TRPV2 in lung tissue. *International Immunopharmacology*.2019; 69: 159-168. DOI: 1016/j.intimp.2019.01.038
8. Sun YB, Liu M, Fan XS, Zhou LP, Li MW, Hu FY, Yue QF, Zhang YM. Effects of cigarette smoke on the aggravation of ovalbumin-induced asthma and the expressions of TRPA1 and tight junctions in mice. *Molecular Immunology*.2021; (135): 62-72. DOI:1016/j.molimm.2021.04.006
9. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology*. 2019; (46): 101333. DOI:1016/j.smim.2019.101333
10. Palomares O, Untersmayr E, Gutermuth J, Agache I, Ajeganova S, Bavbek S, Chan S, Jutel M, Quirce S, Schmid-Grendelmeier P, Schmidt-Weber C, Torres MJ, Eiwegger T. Biologicals in allergic diseases and asthma: Toward personalized medicine and precision health: Highlights of the 3rd EAACI Master Class on Biologicals, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, 2019. *Allergy*. 2020; 75(4): 936-940. DOI: 10.1111/all.14024
11. Wang N, Wang J, Zhang Y, Hu S, Zhang T, Wu Y, Sun X, Zhang T, Yang S, He L. Substance P-induced lung inflammation in mice is mast cell dependent. *Clinical and Experimental Allergy*. 2022; 52(1): 46-58. DOI:1111/cea.13902
12. Perner C, Flayer CH, Zhu X, Aderhold PA, Dewan ZNA, Voisin T, Camire RB, Chow OA, Chiu IM, Sokol CL. Substance P Release by Sensory Neurons Triggers Dendritic Cell Migration and Initiates the Type-2 Immune Response to Allergens. *Immunity*. 2020; 53(5): 1063-1077. e7. DOI:1016/j.immuni.2020.10.001
13. Tränkner D, Hahne N, Sugino K, Hoon MA, Zuker C. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 5: 111(31): 11515-20. DOI:1073/pnas.1411032111
14. Baral P, Umans BD, LiL, Wallrapp A, Bist M, Kirschbaum T, Wei Y, Zhou Y, Kuchroo VK, Burkett PR, Yipp BG, Liberles SD, Chiu IM. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nature Medicine*. 2018; 24(4): 417-426. DOI: 1038/nm.4501
15. Schwendinger-Schreck J, Wilson SR, Bautista DM. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2015; (226): 177-90. DOI:1007/978-3-662-44605-8_10
16. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*. 2018;(360). DOI: 10.1126/science.aan8546
17. Chakarov S, Lim HY, Tan L, Lim SY, See P, Lum J, Zhang XM, Foo S, Nakamizo S, Duan K, Kong WT, Gentek R, Balachander A, Carbajo D, Bleriot C, Malleret B, Tam JKC, Baig S, Shabeer M, Toh SES., Schlitzer A, Larbi A, Marichal T, Malissen B, Chen J, Poidinger M, Kabashima K, Bajenoff M, Ng LG, Angeli V, Ginhoux F. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches. *Science*. 2019; 15: 363(6432): eaau0964. DOI:10.1126/science.aau0964
18. Thapaliya M, Chompunud Na Ayudhya C, Amponnawarat A, Roy S, Ali H. Mast Cell-Specific MRGPRX2: a Key Modulator of Neuro-Immune Interaction in Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021; 21(1): 3. DOI: 10.1007/s11882-020-00979-5
19. Blake KJ, Jiang XR, Chiu IM. Neuronal Regulation of Immunity in the Skin and Lungs. *Trends in Neurosciences*. 2019; 42(8): 537-551. DOI:1016/j.tins.2019.05.005
20. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *Journal of Internal Medicine*.2001;249(1):27-40.DOI:1046/j.0954-6820.2000.00773.x
21. Cunningham S, Patterson CC, McDonnell G, Hawkins S, Vandebroek K. Haplotype analysis of the preprotachykinin-1 (*TAC1*) gene in multiple sclerosis. *Genes and Immunity*. 2005; 6(3): 265-270. DOI:1038/sj.gene.6364175
22. Giegling I, Rujescu D, Mandelli L, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, Maurer K, De Ronchi D, Möller HJ, Serretti A. Tachykinin receptor 1 variants associated with aggression in suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics*. 2007; 5: 144B (6): 757-761. DOI:1002/ajmg.b.30506

23. Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Mastick J, Hamolsky D, Levine JD, Miaskowski C, Kober KM. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017; 53(1): 67-84.e7. DOI:10.16/j.jpainsymman.2016.08.004

24. Mathew CGP. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker JM, editors. *Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology*, 1984;(2):31-34. DOI: 1385/0-89603-064-4:31

25. Sponchiado M, Liao YS, Atanasova KR, Collins EN, Schurmann V, Bravo L, Reznikov LR. Overexpression of Substance P in pig airways increases MUC5AC through an NF- κ B. *Physiological Reports*. 2021; 9(3): e14749. DOI:10.14814/phy2.14749

Сведения об авторах

Борисова Алла Ивановна, врач аллерголог-иммунолог отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; тел. +79191532896, e-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8618-8005>

Галимова Елена Станиславовна, д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(917)3426309; e-mail: lenagalimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Каримов Денис Олегович, к. м. н., заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, город Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94; тел.: +7(989)9567400; e-mail: karimovdo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Кабилова Эльвира Филаретовна, заведующий отделением профессиональной аллергологии и иммунореабилитации Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; тел. +79173820225, e-mail: idehlvira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6992-096X>

Нуртдинова Гузель Масхутовна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(987)1327772; e-mail: guzel-doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Author information

Alla I. Borisova, Allergist-Immunologist, Department of Occupational Allergy and Immunorehabilitation, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +79191532896, e-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8618-8005>

Elena S. Galimova, Dr. of Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(917)3426309, e-mail: lenagalimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Denis O. Karimov, Cand. of Med. Sci., Head of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals of the Ufa Research Institute Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +7(989)9567400, e-mail: karimovdo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Elvira F. Kabirova, Head of the Department of Occupational Allergy and Immunorehabilitation, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +79173820225, e-mail: idehlvira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6992-096X>

Guzel M. Nurtidinova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(987)1327772, e-mail: guzel-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Дата поступления: 14.06.2022

Дата рецензирования: 29.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 14 June 2022

Revision Received 29 May 2023

Accepted 26 June 2023

© КОМИССАРОВА О. Г., ТИХОНОВ А. М., ШОРОХОВА В. А., АБДУЛЛАЕВ Р. Ю., РОМАНОВ В. В., ЭРГЕШОВ А. Э.

УДК 616-002.5.:616.98:578.828.6]-084

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. Tuberculosis*

О. Г. Комиссарова^{1,2}, А. М. Тихонов¹, В. А. Шорохова¹, Р. Ю. Абдуллаев¹, В. В. Романов¹, А. Э. Эргешов¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва 117977, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение эффективности в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и безопасности режима лечения по схеме бедаквилин, претоманид и линезолид (В-Ра-Л) у больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материал и методы. В исследование было включено 36 больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких (дефиниции 2021г.), ранее не получавших бедаквилин и линезолид. Основную группу составили 18 рандомизированных в исследование больных, которые прошли полный курс лечения режимом химиотерапии бедаквилина, претоманида, линезолида (В-Ра-Л), длившегося в течение 26 недель. Период последующего наблюдения за этими пациентами составлял 1,5 года. Контрольную группу составили 18 пациентов, подобранных ретроспективно по методу «случай - контроль». Пациентам контрольной группы применялся режим химиотерапии, состоящий из пиразинамида, моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, циклосерина, и капреомцина (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs (12 мес.). Пациенты наблюдались в течение 1,5 лет после завершения курса лечения.

Результаты. Было установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом при применении режима химиотерапии В-Ра-Л длительностью 6 месяцев позволяет добиться значимо высоких результатов по динамике исчезновения клинических проявлений туберкулеза легких, а также по параметрам конверсии мокроты методом посева и закрытию полостей распада на более ранних сроках лечения по сравнению с больными, получавшими Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs в течение 12 мес. Нежелательные побочные реакции встречались у ограниченного числа пациентов обеих групп, были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов. Ототоксичность наблюдалась только у пациентов в группе с применением аминогликозида. При этом рецидивы туберкулезного процесса в группе пациентов, получавших полностью пероральный режим химиотерапии с претоманидом, не наблюдались.

Заключение. Режим химиотерапии В-Ра-Л длительностью 6 месяцев является эффективным и безопасным для лечения пациентов МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких. Неоспоримым достоинством нового режима химиотерапии является полностью пероральный приём химиопрепаратов и укороченный срок проведения химиотерапии, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: туберкулез легких, укороченные режимы химиотерапии, линезолид, бедаквилин, претоманид, эффективность лечения.

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

Для цитирования: Комиссарова ОГ, Тихонов АМ, Шорохова ВА, Абдуллаев РЮ, Романов ВВ, Эргешов АЭ. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. Tuberculosis*. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(4):83-90. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of *M. Tuberculosis*

G. Komissarova^{1,2}, A. M. Tikhonov¹, V. A. Shorokhova¹, R. Yu. Abdullaev¹, V. V. Romanov¹, A. E. Ergeshov¹

¹Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University Moscow 117977, Russian Federation

The aim of the research. To study the efficacy in the near and long-term follow-up and safety of the treatment regimen according to the bedaquiline, pretomanid and linezolid (B-Pa-L) regimen in patients with pulmonary tuberculosis with MDR, pre-XDR and XDR of the causative agent.

Material and Methods. The study enrolled 36 patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis (2021 definitions) who had not previously received bedaquiline and linezolid. The main group consisted of 18 patients randomised into the study, who underwent a full course of treatment with bedaquiline, pretomanid and linezolid (B-Pa-L) chemotherapy regimen, which lasted 26 weeks. The follow-up period for those patients was 1.5 years. The control group consisted of 18 patients selected retrospectively according to the "case-control" method. The control patients received chemotherapy consisting of pyrazinamide, moxifloxacin, linezolid, bedaquiline, cycloserine and capreomycin (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) for 6 months followed by Z-Mfx-Lzd-Cs (12 months). These patients were also followed up for 1.5 years after completion of treatment.

Results. It has been found that the efficacy of treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis using the 6-month, B-Pa-L chemotherapy regimen makes it possible to achieve significantly high results in the dynamics of the disappearance of clinical manifestations of pulmonary tuberculosis, as well as in terms of sputum conversion by seeding and closing of decay cavities at earlier stages of treatment compared with patients who received -Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm for 6 months and then Z-Mfx-Lzd-Cs for 12 months. Undesirable adverse reactions occurred in a limited number of patients in both groups, were clinically insignificant and did not require drug withdrawal. Ototoxicity was only observed in patients in the aminoglycoside group. At the same time, there were no recurrences of the tuberculous process in the group of patients who received completely oral chemotherapy.

Conclusion. The 6-month B-Pa-L chemotherapy regimen is effective and safe for treatment of MDR/XDR pulmonary tuberculosis patients. The indisputable advantage of the new chemotherapy regimen is the completely oral administration of chemotherapy drugs and the shortened duration of chemotherapy, which increases the patients' adherence to treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, shortened chemotherapy regimens, linezolid, bedaquiline, pretomanid, treatment efficacy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Komissarova OG, Tikhonov AM, Shorokhova VA, Abdullaev RYu, Romanov VV, Ergeshov AE. Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of *M. Tuberculosis*. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):83-90. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Введение

Несмотря на то, что за последние годы в борьбе с туберкулёзом (ТБ) во всем мире был достигнут некоторый прогресс, во многих странах туберкулёз остаётся серьезной проблемой. В 2021 году ВОЗ исключила Российскую Федерацию из списка стран с высоким бременем туберкулёза, но Россия продолжает оставаться в списке стран с высокой долей больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя [1]. По данным ВОЗ, доля больных с МЛУ туберкулёзом среди впервые выявленных больных и рецидивов в Российской Федерации (РФ) составила 38 % [1]. Одной из причин создавшейся напряженной ситуации является низкая эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ микобактерий. В настоящее время эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулёзом в мире составляет 60 % [1].

Такая низкая эффективность лечения, вероятно, связана с длительным сроком приема большого количества противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе с применением инъекционных форм, что неизбежно приводит к снижению приверженности пациентов к лечению. В настоящее время в РФ, согласно клиническим рекомендациям, режим химиотерапии (ХТ) для больных ШЛУ туберкулёзом предписано проводить одновременно 5–6-ю препаратами сроком не менее 20 месяцев до полного подавления микобактериальной популяции: интенсивная фаза – не менее 8 месяцев; фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии [2].

В виду неудовлетворительных результатов лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ и с учетом сложности, дороговизны и токсичности методов лечения всех форм лекарственно-устойчивого туберкулёза крайне необходимы принципиально новые комбинации лекарственных препаратов для улучшения результатов лечения [3, 4, 5].

Современная стратегия ВОЗ по лечению больных туберкулёзом с МЛУ/ШЛУ возбудителя предусматривает назначение режима химиотерапии с обязательным включением новых наиболее эффективных противотуберкулезных химиопрепаратов и укорочение сроков лечения [5, 6]. Выбор такой стратегии

обусловлен необходимостью стимуляции приверженности пациентов к лечению, уменьшению токсичности терапии, и, следовательно, повышению эффективности лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулёзом [7, 8]. В литературе имеется определенный объем информации о применении коротких режимов ХТ в лечении больных МЛУ туберкулёзом в разных регионах мира [9, 10, 11]. В этих источниках указывается, что короткий режим не уступает длительному режиму как в отношении эффективности, так и с точки зрения безопасности лечения. Также в литературе есть информация о том, что применение укороченных курсов ХТ позволяет улучшать эпидемиологические показатели по МЛУ туберкулёзу [12]. Вместе с тем, в РФ информация о применении укороченных режимов ХТ очень фрагментарна. Учитывая, что МЛУ туберкулёз является одной из главных проблем современной фтизиатрии, изучение эффективности и безопасности новых режимов химиотерапии при лечении больных туберкулёзом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и их внедрение в клиническую практику является актуальным.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение эффективности в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и безопасности режима лечения по схеме бедаквилин, претоманид и линезолид (B-Pa-L) у больных туберкулёзом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ микобактерий в сравнении со стандартным режимом химиотерапии для лечения больных ШЛУ туберкулёзом легких.

Материал и методы

В исследование было включено 36 больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких, находящихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022гг. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1. Участники мужского или женского пола в возрасте от 18 лет с туберкулёзом легких;
2. Положительный результат культурального или молекулярно-генетического исследования на МБТ образца мокроты;
3. МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ;
4. Эффективная контрацепция.

Критерии исключения из исследования:

1. Сахарный диабет;
2. Кардиомиопатия;
3. Внелёгочный туберкулёз;
4. Наличие аллергии в анамнезе;
5. Злоупотребление алкогольными напитками или запрещенными препаратами;
6. Лекарственная устойчивость МБТ к претоманиду, даламаниду, линезолиду или бедаквилину;
7. Индекс массы тела (ИМТ) <17 кг/м²;
8. Интервал QTcF на ЭКГ >500 мсек;
9. Сердечная недостаточность;
10. Нелеченный гипотиреоз;
11. Брадиаритмия;
12. Беременность;
13. Периферическая нейропатия 3 или 4 степени;
14. Необходимость хирургического лечения;
15. Применение любых лекарственных препаратов или веществ, которые являются активными ингибиторами или индукторами ферментов системы цитохрома P450;
16. Пациенты, которые дольше 2 недель получали бедаквилин, линезолид или даламанид перед приемом первой дозы.

Основную группу составили 18 больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя (дефиниции 2021 г.). Все пациенты основной группы прошли полный курс лечения режимом ХТ состоящим из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л), длившегося в течение 26 недель. Период последующего наблюдения за этими пациентами составлял 1,5 года.

В основной группе пациенты были слепо рандомизированы по параметру дозировки и режима приема линезолида (в дозе 1200 мг в сутки в течение 26 недель; в дозе 1200 мг в сутки в течение 9 недель, затем плацебо линезолида в течение 17 недель; в дозе 600 мг в сутки в течение 26 недель; в дозе 600 мг в сутки в течение 9 недель, затем плацебо линезолида в течение 17 недель). Дозировку и режим приема линезолида не знали ни исследователи, ни пациент. Кроме линезолида пациенты получали бедаквилин 200 мг один раз в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг один раз в сутки в течение 18 недель, и претоманид по 200 мг один раз в сутки в течение 26 недель.

Контрольную группу составили 18 пациентов, подобранных ретроспективно по методу «случай – контроль». Пациентам контрольной группы применялся режим ХТ, состоящий из пипразинамида, моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, циклосерина, и капреомицина (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs 12 месяцев. Дозировки лекарственных препаратов назначались согласно инструкции. Пациенты также наблюдались в течение 1,5 лет после завершения курса лечения.

Сравниваемые группы по полу и возрасту значимо не различались. В обеих группах преобладали женщины (55,6 % и 55,6 % соответственно). Возраст пациентов в обеих группах колебался в пределах от 18 до 50 лет.

Впервые выявленный туберкулез в обеих группах встречался в 33,3 %, а ранее леченный – в 66,7 % случаев. По клиническим формам туберкулеза группы были идентичными. В обеих группах большинство составили больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких (33,3 %). Инфильтративный туберкулез диагностировался в обеих группах у 27,8 %, кавернозный туберкулез – у 22,2 % и цирротический туберкулез легких – у 16,7 % пациентов.

Распространённость процесса в легком более двух долей у больных основной группы наблюдался у половины пациентов (50,0 %), в контрольной группе частота встречаемости таких больных составила 56,6 % ($p>0,05$).

Полости распада в лёгочной ткани выявлялись в обеих группах больных приблизительно в равном соотношении, в основной группе больных у 83,3 %, в группе сравнения – у 88,9 %. По размеру полостей распада сравниваемые группы значимо не различались.

Бактериовыделение наблюдалось в обеих группах у всех обследованных больных. При этом ШЛУ МБТ в основной группе наблюдалась в 44,4 %, в контрольной – в 50 % случаев, пре-ШЛУ-МБТ – в 38,9 % и 33,3 % случаев, МЛУ МБТ – в 16,7 % и 16,7 % случаев соответственно ($p>0,05$).

Симптомы туберкулезной интоксикации наблюдались у всех обследованных больных. Одышка выявлялась у 55,6 % больных основной группы и у 61,1 % – в контрольной группе ($p>0,05$). Кашель у больных в основной группе наблюдался у 61,1 %, а в контрольной – 66,7 % ($p>0,05$) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах больных встречались такие патологии как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, хроническая нейросенсорная тугоухость, хронический гастрит. По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний сравниваемые группы значимо не различались.

Таким образом, сравниваемые группы пациентов по клинико-рентгенологическим и лабораторным характеристикам были сопоставимы. Это обстоятельство позволило объективно оценить эффективность и безопасность режима лечения по схеме В-Ра-Л у больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Эффективность химиотерапии оценивали по динамике исчезновения интоксикационного синдрома, бронхолегочной симптоматики (кашель, одышка), по частоте и срокам негитивации мокроты методом

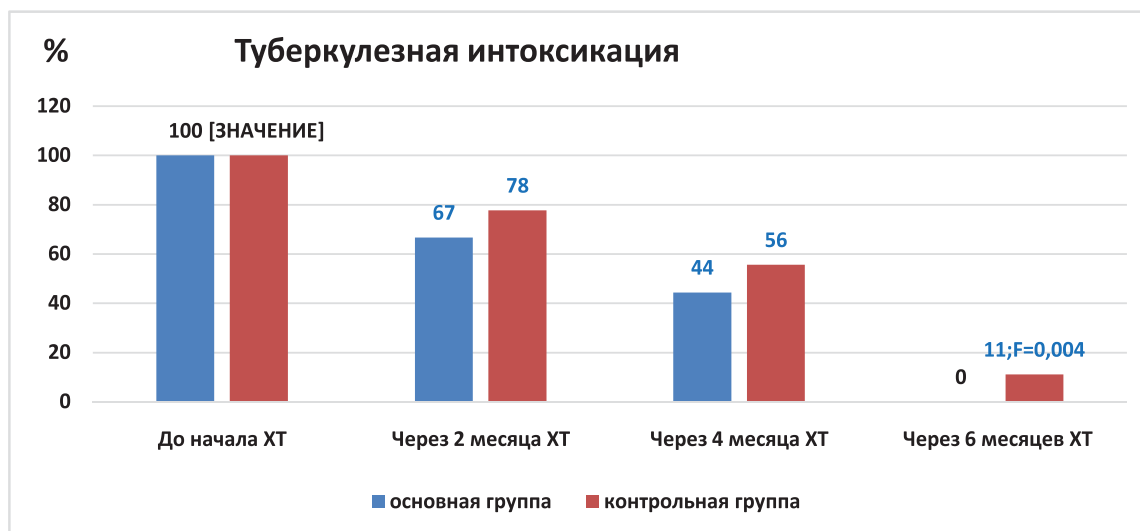


Рисунок 1. Частота встречаемости проявлений туберкулезной интоксикации в процессе химиотерапии у больных основной и контрольной групп.

Figure 1. Frequency of tuberculosis intoxication manifestations during chemotherapy in patients of the main and control groups.

посева и по частоте и срокам закрытия полостей распада в легочной ткани. Исследования проводили в динамике до начала химиотерапии, через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии, а также при фиксированных контрольных исследованиях в течение последующих после завершения лечения 78 недель (19,5 месяцев) наблюдения.

Всем больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография органов грудной клетки, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования, ЭКГ, ФВД и др.).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Базы данных пациентов были созданы при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для описания качественных данных использовали частоту (в %), с которой те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлена динамика частоты встречаемости симптомов туберкулезной интоксикации у обследованных групп больных в процессе лечения.

Как видно из приведённых данных, в процессе лечения в обеих группах число пациентов с наличием туберкулезной интоксикации снижалось. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте исчезновения симптомов интоксикации через 2 и 4 месяца химиотерапии не наблюдалось. Вместе с тем, через 6 месяцев ХТ в контрольной группе у 11,0 % ($F=0,004$) пациентов наблюдались симптомы туберкулезной интоксикации. Анализ частоты встречаемости бронхолегочных симптомов в процессе лечения показал, что число пациентов с наличием одышки снижалось более существенно в основной группе. Так, через 4 месяца химиотерапии в основной группе частота встречаемости больных с наличием одышки составила 33,0 %, а в контрольной группе число таких больных было 50,0 % ($\chi^2=5,95$; $p=0,02$) (рисунок 2). Через 6 месяцев лечения эти показатели составили соответственно 17,0 % и 33,0 % ($\chi^2=6,83$; $p=0,01$).

Исчезновение кашля в процессе лечения также значительно чаще наблюдалось в основной группе (рисунок 3). Через 2 месяца химиотерапии частота встречаемости больных с кашлем в основной группе составила 28,0 %, а в контрольной – 44,0 %; ($\chi^2=5,56$; $p=0,02$). Через 6 месяцев химиотерапии в основной группе больные жалобы на кашель не предъявляли, а в контрольной группе число пациентов с наличием кашля составило 33,0 % ($F=0,00001$).

Анализ результатов исследования частоты и сроков прекращения бактериовыделения по методу

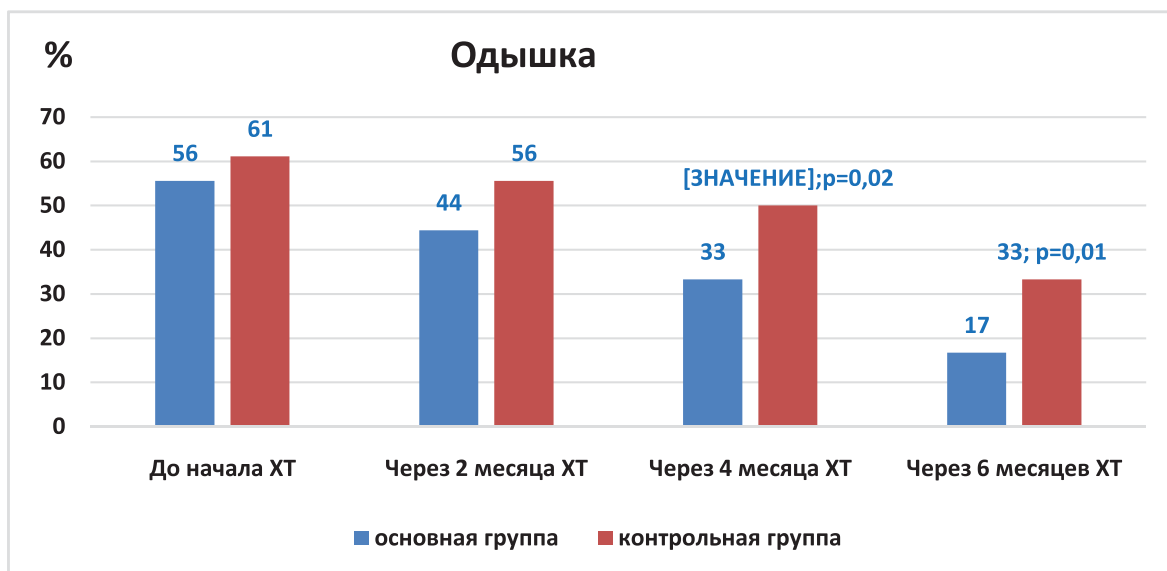


Рисунок 2. Частота встречаемости одышки в процессе лечения у больных основной и контрольной групп.
Figure 2. Occurrence of shortness of breath during treatment in patients of the main and control groups.

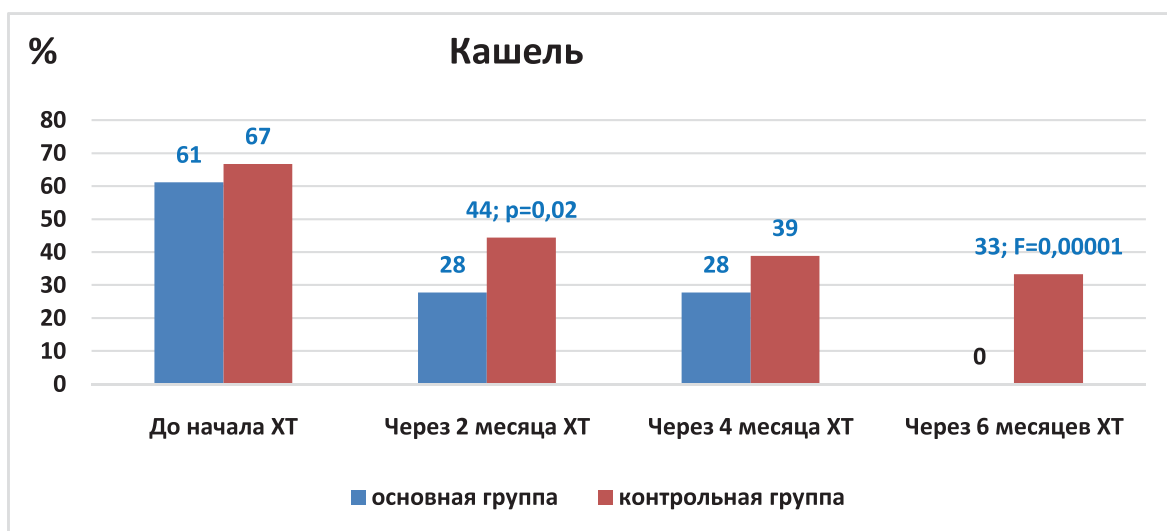


Рисунок 3. Частота встречаемости кашля в процессе лечения у больных основной и контрольной групп.
Figure 3. Occurrence of cough during treatment in patients of the main and control groups.

посева мокроты показал, что в основной группе через 2 месяца лечения в основной группе негативация мокроты наблюдалась значимо чаще по сравнению с контрольной группой (соответственно 72,0 % и 38,0%; $\chi^2=23,3$; $p=0,00001$) (рисунок 4). Через 4 месяца лечения в основной группе прекращение бактериовыделения удалось добиться у всех (100,0 %) больных, в группе сравнения – в 72,0 % ($F=0,0001$). Через 6 месяцев лечения в контрольной группе этот показатель составил 89,0 % ($F=0,004$).

Анализ результатов исследования частоты и сроков закрытия полостей распада лёгочной ткани показал, что в основной группе через 2 месяца лечения закрытие полостей распада наблюдалось в 20,0 %, а в контрольной группе – лишь в 6,0 % случаев ($\chi^2=8,97$;

$p=0,003$) (см. рис. 4). Через 4 месяца лечения эти показатели составили соответственно 33,0 % и 19,0 % ($\chi^2=5,64$; $p=0,02$), а через 6 месяцев химиотерапии – соответственно 47,0 % и 31,0 % ($\chi^2=5,14$; $p=0,029$).

Далее мы анализировали частоту встречаемости нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций. При этом все вредные для организма и непредусмотренные реакции на любую дозу лекарственного препарата считались нежелательными побочными реакциями. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный и непредусмотренный признак (в том числе отклонения от нормы в результатах лабораторных анализов), симптом или заболевание (впервые выявленное или обострение уже существующего), связанный по времени с применением

исследуемого лечения, вне зависимости от его связи с исследуемым лечением.

Частота встречаемости различных видов нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций в период приема противотуберкулезных препаратов

в процессе лечения в основной и контрольной группах представлена в таблице.

Как видно из представленных данных, в основной группе по сравнению с контрольной значимо чаще отмечалась полинейропатия (в 44,0 % случаев

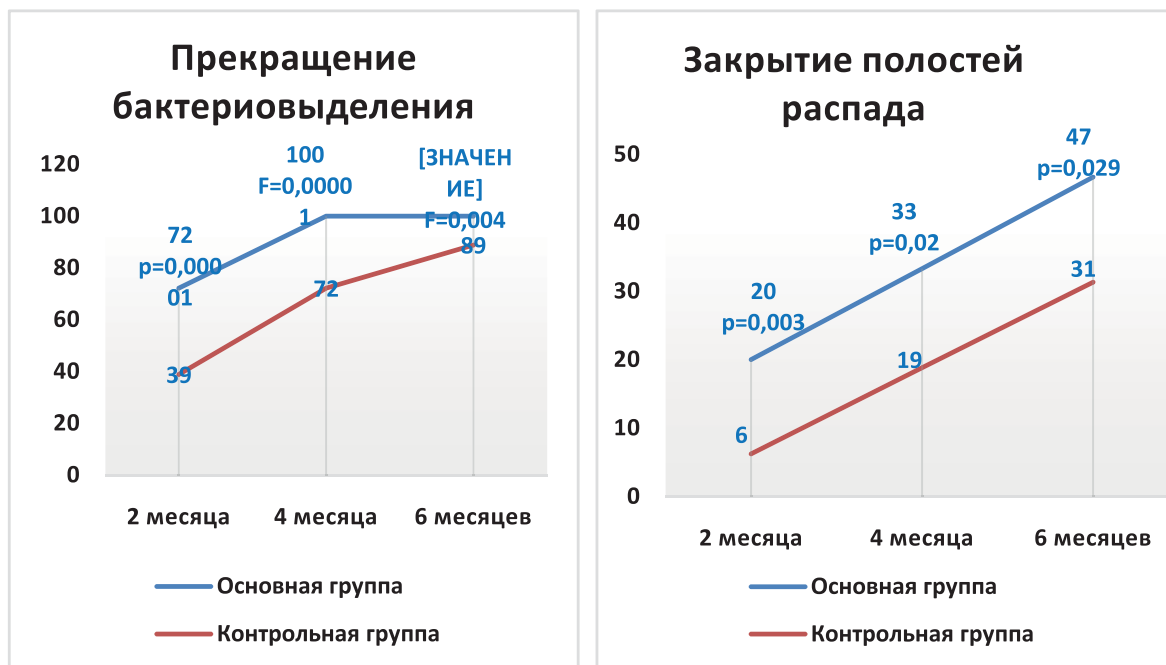


Рисунок 4. Частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в процессе химиотерапии у больных основной и контрольной групп.

Figure 4. The frequency of cessation of bacterial excretion and closure of decay cavities during chemotherapy in patients of the main and control groups.

Частота встречаемости различных видов нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций в период приема противотуберкулезных препаратов в процессе лечения

Таблица

Table

The occurrence of various types of adverse events and undesirable side reactions during the period of taking anti-tuberculosis drugs during treatment

Характеристика нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=18)			
	Абс.	%	Абс.	%	χ ²	P
Повышение активности печёночных трансаминаз	3	17,0	5	28,0		
Диарея	2	11,0	3	17,0		
Тошнота, рвота	3	17,0	4	22,0		
Крапивница	1	6,0	1	6,0		
Полинейропатия	8	44,0	3	17,0	17,2	0,00001
Протеинурия	4	22,0	1	6,0	10,63	0,001
Бактериурия	6	33,0	1	6,0	23,22	0,00001
Удлинение интервала QT	-	-	1	6,0		
Гиперурикемия	1	11,0	4	22,0	4,39	0,05
Ототоксичность	-	-	3	17,0		
Артралгия/миалгия	-	-	1	6,0		
Эозинофилия	2	11,0	5	28,0	9,21	0,003
Анемия	4	22,0	1	6,0	10,63	0,001
Лейкопения	4	22,0	1	6,0	10,63	0,001

в основной группе, в 17,0 % случаев в контрольной; $\chi^2=17,2$; $p=0,00001$), протеинурия (соответственно 22,0 % и 6,0 %; $\chi^2=10,63$; $p=0,001$) и бактериурия (соответственно 33,0 % и 6,0 %; $\chi^2=23,22$; $p=0,00001$). В контрольной группе по сравнению с основной группой значимо чаще выявлялась гиперурикемия (22,0 % – в контрольной группе и 11,0 % случаев в основной группе соответственно; $\chi^2=4,39$; $p=0,05$) и эозинофилия (соответственно 28,0 % и 11,0 % случаев; $\chi^2=9,21$; $p=0,003$). Анемия и лейкопения встречались у 4 (22,0 %) больных основной группы и 1 (6,0 %) больного контрольной группы ($\chi^2=10,63$; $p=0,001$). Однако все эти проявления были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов.

Необходимо отметить, что неустраиваемая нежелательная побочная реакция – ототоксичность – наблюдалась только в контрольной группе (17,0 %).

Далее был приведен анализ отдаленных результатов проведенного лечения через 1,5 года у обследованных групп больных. Установлено, что в основной группе больных за время последующих 1,5 лет наблюдения рецидивов туберкулезного процесса не было выявлено, а в контрольной группе рецидивы отмечались у 2 (11,0 %) пациентов. Один случай рецидива был зарегистрирован на 8 месяце наблюдения после завершения лечения, второй – на 17 месяце после завершения химиотерапии.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что эффективность лечения пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом легких при применении режима химиотерапии, состоящего из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л) длительностью 26 недель, даже несмотря на различные режимы и дозировки приема линезолида, значимо выше по исчезновению клинических проявлений туберкулеза легких, а также по параметрам конверсии мокроты методом посева и закрытию полостей распада на более ранних сроках лечения по сравнению с больными, получавшими пиперазид, моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин, циклосерин и капреомидин в течение 6 месяцев и далее пиперазид, моксифлоксацин, линезолид и циклосерин в течение 12 месяцев.

Нежелательные побочные реакции в виде полинейропатии, гиперурикемии эозинофилии, анемии и лейкопении, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта встречались у ограниченного числа пациентов обеих групп, были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов. Ототоксичность наблюдалась только у пациентов в группе с применением аминогликозида.

При этом анализ отдаленных результатов лечения показал, что рецидивы туберкулезного процесса в группе пациентов, получавших новый В-Ра-Л

режим, в течение 1,5 лет не наблюдались. Сохранение полостей деструкции ставит вопрос о необходимости хирургического лечения этой категории пациентов. Неоспоримым достоинством нового режима химиотерапии является полностью пероральный приём химиопрепаратов и укороченный срок проведения химиотерапии, что несомненно способствует повышению приверженности к лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Литература / References

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Accessed January 30, 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022;151. Ссылка активна на 01.2023. [Clinical recommendations. Tuberculosis in adults. 2022;151. Accessed January 9, 2023. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
3. Пасечник ОА, Зимогляд АА, Ярусова ИВ, Витрив СВ, Блох АИ. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: Основные тенденции и характеристики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;4(74):95-100. [Pasechnik OA, Zimoglyad AA, Yarusova IV, Vitriv SV, Blokh AI. Tuberculosis with multiple and broad drug resistance in the Omsk region: Main trends and characteristics. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(74):95-100. (In Russian)]
4. Стерликов СА, Русакова ЛИ, Обухова ОВ. Методология оценки расходов на выявление, диагностику и лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Менеджер здравоохранения*. 2019;(1):56-63. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Obukhova OV. Methodology of cost estimation for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Health care manager*. 2019;(1):56-63. (In Russian)]
5. Pontali E, Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Migliori GB. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24(3):244-252. DOI:10.1097/MCP.0000000000000477
6. Зими́на ВН, Викторова ИБ. Дела́манид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. Туберкулез и болезни лёгких. 2021;99(2):С.58-66. [Zimina VN, Viktorova IB. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(2):58-66. (In Russian)] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66

7. Sotgiu G, Tiberic S, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Zumla A, Migliori GB. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;(56):190-3. DOI:10.1016/j.ijid.2016.10.021

8. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*. 2016;(387):2486-7.

9. Anh LTN, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Thi TTH, Nguyen GH, Quelapio M, Gebhard A, Nguyen HB, Nguyen NV. High Levels of Treatment Success and Zero Relapse in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving a Levofloxacin-Based Shorter Treatment Regimen in Vietnam. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2020;5(1):43. DOI:10.3390/tropicalmed5010043

10. Koirala S, Shah NP, Pyakurel P, Khanal M, Rajbhandari SK, Pun T, Shrestha B, Maharjan B, Karki S, Koirala S, Tamang KB, Roggi A, Kumar AMV, Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*. 2021;11(Suppl 1):38-45. DOI:10.5588/pha.21.0041

11. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, van Deun A, Dat PT, Lan N, Master I, Mebrahtu T, Meressa D, Moodliar R, Ngubane N, Sanders K, Squire SB, Torrea G, Tsogt B, Rusen ID. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1201-1213. DOI:10.1056/NEJMoa1811867

12. Trauer JM, Achar J, Parpieva N, Khamraev A, Denholm JT, Falzon D, Jaramillo E, Mesic A, du Cros P, McBryde ES. Modelling the effect of short-course multi-drug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Medicine*. 2016;14(1):187. DOI:10.1186/s12916-016-0723-2

Сведения об авторах

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д. м. н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», адрес: Российская Федерация, 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Тихонов Алексей Михайлович, к. м. н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Шорохова Виолетта Андреевна, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Абдуллаев Ризван Юсифович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Романов Владимир Викторович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7483026; e-mail: concy1984@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Эргешов Атаджан Эргешович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7859019; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Author information

Oksana G. Komissarova, Dr. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117977; Phone: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Aleksey M. Tikhonov, Cand. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Violetta A. Shorokhova, Cand. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Rizvan Y. Abdullayev, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Vladimir V. Romanov, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7483026; e-mail: concy1984@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Atadzhan E. Ergeshov, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7859019; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Дата поступления 10.01.2023
Дата рецензирования 14.06.2023
Принято к публикации 26.06.2023

Received 10 January 2023
Revision Received 14 June 2023
Accepted 26 June 2023

© ИВАНОВА Е. Г., ФОМИН И. В.

УДК: 611.019 612.1/8 314.012

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-91-97

Клинико-демографическая характеристика пришлых и коренных жителей Западной Сибири

Е. Г. Иванова, И. В. Фомин

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород 603950, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить клинико-демографические показатели пришлого и коренного населения, проживающего в условиях Крайнего Севера (на примере Ханты-Мансийского автономного округа – Югра).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 626 пациентов, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера, из них пришлых жителей 586 человек (93,61 %) и коренных жителей округа (ханты-манси) – 40 человек (6,39 %). Мужчин 238 человек (38,02 %): пришлые жители 227 человек (38,7 %) и 11 человек (27,5 %), соответственно. Женщин 388 человек: пришлые жители – 359 человек (61,3 %) и коренные жители округа – 29 человек (72,5 %). По степени АГ группы представлены следующим образом, в сравнении «пришлые» - «коренные»: 1 ст. – 3 (0,51 %) – 0 (0,00 %); 2 ст. – 169 (28,8 %) – 9 (22,5 %); 3 ст. – 414 (70,6 %) – 31 (77,5 %), соответственно. Анализировались следующие демографические показатели, в сравнении «пришлые» – «коренные»: уровень образования, уровень и степень занятости.

Результаты. В ходе проведенного исследования выявлены и проанализированы такие клинико-демографические показатели, как: уровень образования и социальная занятость, уровень АД, содержания натрия в крови и степень ожирения. Руководящие должности в нефтегазовой промышленности округа занимают пришлые жители округа, имеющие высшее профессиональное образование. Увеличение массы тела с формированием одной из трех степеней ожирения, повышенное содержание натрия в крови, так же, как и тенденция к увеличению уровня артериального давления отмечается у пришлых жителей округа.

Заключение. Полученные данные отражают демографическую и клиническую разницу между пришлыми и коренными жителями Западной Сибири.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Крайний Север, мужчины, женщины, пришлые, коренные жители.

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

Для цитирования: Иванова ЕГ, Фомин ИВ. Клинико-демографическая характеристика пришлых и коренных жителей Западной Сибири. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):91-97. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-91-97

Clinical and demographic characteristics of newly arrived and indigenous residents of Western Siberia

E. G. Ivanova, I. V. Fomin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod 603950, Russian Federation

The aim of the research. To study the clinical and demographic indicators of the newly arrived and indigenous population living in the Far North (on the example of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra).

Material and Methods. The study involved 626 patients permanently residing in the conditions of the Far North, of which 586 people (93.61 %) were newcomers and 40 people (6.39 %) were native residents of the district (Khanty-Mansi). The number of male subjects was 238 (38.02 %): 227 (38.7 %) newcomers and 11 (27.5 %) indigenous people. There were 388 female subjects: 359 newcomers (61.3 %) and 29 indigenous people of the district (72.5 %). According to the degree of AH, the groups are presented as follows, in the comparison of “newcomers” versus “indigenous”: 1st degree: 3 (0.51 %) – 0 (0.00 %); 2nd degree: 169 (28.8 %) – 9 (22.5 %); 3rd degree: 414 (70.6 %) – 31 (77.5 %), respectively. The following demographic indicators were analysed, in the comparison of “newcomers” versus “indigenous”: the level of education, the level and degree of employment.

Results. In the course of the study, such clinical and demographic indicators as the level of education and social employment, the level of ABP, sodium content in the blood and the degree of obesity were identified and analysed. Leading positions in the oil and gas industry of the Okrug are occupied by newly arrived inhabitants with higher professional education. An increase in body weight with development of one of the three degrees of obesity, increased content of sodium in the blood, as well as a tendency to increase in blood pressure levels are noted among newcomers to the Okrug.

Conclusion. The data obtained reflect the demographic and clinical difference between the newcomers and the natives of Western Siberia.

Key words: arterial hypertension, Far North, men, women, newly arrived population, indigenous people.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ivanova EG, Fomin IV. Clinical and demographic characteristics of newly arrived and indigenous residents of Western Siberia. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):91-97. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-91-97

Введение

Северные регионы Российской Федерации занимают около 40 % территории страны. Именно они являются источником природных ресурсов, так как здесь сосредоточены предприятия по добыче и переработке нефти и газа. Территориально здесь расположено более 80 % всех промышленных запасов полезных ископаемых страны. Вопросы сохранения здоровья населения в условиях Крайнего Севера в настоящее время принимают важную медицинскую и экономическую составляющую. В результате проведенных многочисленных исследований в этой области было доказано, что на здоровье человека большое влияние оказывают именно те климатические условия, в которых он проживает [1, 2].

Климат Крайнего Севера довольно суровый и представляет собой сложное испытание для всех систем организма, особенно если речь идет о пришлых жителях [3]. По данным литературы, при адаптации человека к экстремальным природным условиям Севера наблюдается перестройка всех обменных процессов в организме: белкового, жирового, углеводного, минерального, витаминного, формируя при этом «полярный» или «северный тип» метаболизма [4, 5]. Благодаря перестройке физиологических процессов в организме, которая переводит всю систему гомеостаза на новый уровень, происходит постепенная адаптация организма к новым климатическим условиям. Говоря о коренном населении Крайнего Севера, которые адаптированы в процессе эволюции к специфическим природно-климатическим условиям, формируют специфические конституциональные и морфологические изменения, которые стали «вариантом нормы» и были определены Н.А. Агаджаняном как «эколого-физиологическим портретом представителей населения Крайнего Севера» [6, 7]. Таким образом, на территории Крайнего Севера находится две популяции людей: коренное население и пришлые, различия которых определено разницей адаптации к климатическим условиям Крайнего Севера.

Цель исследования

Изучить клинико-демографические показатели пришлого и коренного населения, проживающего в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 626 пациентов, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера, из них пришлых жителей 586 человек (93,61 %) и коренных жителей округа (ханты-манси) – 40 человек (6,39 %). Мужчин 238 человек (38,02 %): пришлые жители 227 человек (38,7 %) и 11 человек (27,5 %), соответственно. Женщин 388 человек: пришлые жители – 359 человек (61,3 %) и коренные жители округа – 29 человек (72,5 %).

Критерии включения в настоящее исследование. Все пациенты, с подтвержденным диагнозом Артериальная гипертензия (АГ) 1-3 степени на основании общепринятых критериев (ESH/ESC, 2018, РКО 2020) [8-9]. По степени АГ группы представлены следующим образом, в сравнении «пришлые» – «коренные»: 1 ст. – 3 (0,51 %) – 0 (0,00 %); 2 ст. – 169 (28,8 %) – 9 (22,5 %); 3 ст. – 414 (70,6 %) – 31 (77,5 %), соответственно.

Было сформировано шесть групп: пришлые жители были представлены пятью группами в зависимости от длительности пребывания в условиях Крайнего Севера: 1-я группа – 111 человек (17,73 %) время проживания в условиях Крайнего Севера 1-5 лет; 2-я группа – 112 человек (17,89 %) время пребывания 6-11 лет; 3-я группа – 129 человек (20,61 %) – 12-17 лет; 4-я группа – 126 человек (20,13 %) – более 17 лет; 5-я группа – 108 человек (17,25 %), пациенты, родившиеся на Крайнем Севере. 6-я группа контроля – ханты, включающая в себя 40 человек (6,39 %).

По дизайну работа носит характер поперечного, наблюдательного, выборочного, одноцентрового исследования. Период исследования включал в себя наблюдение за пациентами с февраля 2017 года по декабрь 2018 года. Набор материала для исследования производился в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра, г. Нижневартовск (ХМАО-ЮГРА).

С целью изучения демографических показателей нами анализировались следующие данные:

- уровень образования: средне-специальное (колледж или техникум), высшее профессиональное образование и лица с высшим образованием, имеющие дополнительную профессиональную подготовку;
- уровень занятости: рабочий; оператор нефтяных и газовых скважин; руководитель 1-ого звена (супервайзеры, мастера); руководитель 2-ого звена (начальник цеха, руководитель структурного подразделения) и руководитель 3-ого звена (управляющие организацией, коммерческие, исполнительные директора, руководители по технической подготовке производства и их заместители).

По возрасту все исследуемые были разделены на четыре группы: группа 1 (35–45 лет), группа 2 (46-55 лет), группа 3 (56-65 лет), группа 4 (66-75 лет).

Критерии исключения: в настоящем исследовании не принимали участия пациенты, которые работают на территории округа вахтовым методом, а также респонденты, временно проживающие (менее 1 года) в суровых климатогеографических условиях; пациенты с диагностированными вторичными формами АГ, инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 6 мес. до начала настоящего исследования;

беременность и период лактации; онкологические заболевания в анамнезе и неспособность пациента понять суть самого исследования и принять непосредственное участие в нем, психические заболевания в анамнезе.

Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10» г. Нижний Новгород (протокол № 6 от 06.04.2021 г.). Каждый пациент после объяснения ему сути исследования, подписывал информационное добровольное согласие.

Статистическая обработка материала выполнялась в системе R (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). При расчете описательных статистик для непрерывных переменных в качестве меры центральной тенденции использовалась медиана, а в качестве меры рассеяния – значения первого и третьего квартиля; для дискретных переменных выполнялся расчет процентной доли. Для оценки разницы межгрупповых различий для непрерывных переменных использовался критерий Манна-Уитни, а для дискретных – тест хи-квадрат или точный тест Фишера. В случае множественных сравнений использовалась поправка на множественные сравнения Бенъямини-Йекутили. Различия между группами считались статистически значимыми, если полученное в ходе проведения теста значение p -value оказывалось менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В начале настоящего исследования нами было определено несколько задач, которые стали основанием для разделения основных полученных результатов на несколько этапов.

На первом этапе исследования нами оценивались уровень образования и занятость пришлых жителей и коренных народов ХМАО-Югра. Выявлены статистически значимые различия между указанными группами, а именно: среди получивших средне-специальное образование (техникум/колледж) доминируют коренные жители ХМАО-Югра 106 человек (18,1 %) и только 19 человек (47,5 %) пришлые, $p < 0,001$. Среди пациентов, имеющих высшее профессиональное образование и этапы дополнительной профессиональной переподготовки составляют пришлые жители: 237 человек (40,4 %) – 8 человек (20,0 %) и 243 человека (41,5 %) – 13 человек (32,5 %), соответственно, в отношении «пришлые» – «ханты» ($p < 0,001$).

Полученные результаты тесно связаны со следующими изучаемыми показателями – занятость населения. Среди пациентов, принявших участие в исследовании, 32,5 % коренных жителей округа были заняты на должности «рабочий», тогда как из пришлых жителей этот показатель составил только 13 % ($p < 0,037$). Такие должности, как оператор нефтяных и газовых скважин, руководитель 1, 2, 3 звена, в большей степени характерны для пришлых жителей ХМАО-Югра: 143 человека (24,4 %) – 7 человек (17,5 %); 183 человека (31,2 %) – 9 человек (22,5 %); 141 человек (24,1 %) – 8 человек (20,0 %); 43 человека (7,34 %) – 3 человека (7,5 %), соответственно, $p < 0,037$ (в сравнении «пришлые» – «ханты»).

Результаты, полученные на первом этапе исследования, позволили определить ряд специфических черт в системе образования и занятости в округе, что подтверждается и данными литературы. Прежде всего, это особенности самой территории: суровый климат, удаленность населенных пунктов от школ, довольно узкий круг общения ребят, что приводит к низкому формированию не только навыков общения среди сверстников, но и межличностных коммуникаций [10, 11]. Не маловажной причиной является низкий уровень владения родным языком, не только в повседневной жизни, но и в самой структуре образования. Говоря о высшем профессиональном образовании для малочисленных народов Крайнего Севера, так же связано с определенными трудностями: во-первых, низкий уровень подготовки на начальных этапах (школьное образование), во-вторых, обучающиеся испытывают определенные трудности в адаптации к большим коллективам, что затрудняет дальнейшее получение высшего профессионального образования [12, 13].

Проблему «ножниц» в вопросе занимаемых должностей можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, тяжелые условия труда и это, прежде всего, относится к суровым климатогеографическим условиям, к которым коренное население адаптировано, поэтому процент «рабочих специальностей» среди хантов больше, чем у пришлых жителей [14]. Во-вторых, на территории округа располагаются предприятия нефтегазовой, строительной отрасли, работа на которых требует определенных знаний и умений. Эту нишу занимают именно пришлые жители, имеющие высшее профессиональное образование и дополнительную профессиональную подготовку [15].

Второй этап настоящего исследования включал в себя анализ и оценку таких показателей, как возраст, вес, рост, степень ожирения, уровень САД, уровень натрия в плазме крови. Во всех возрастных группах были определены статистически значимые различия между пришлыми и коренными жителями

ХМАО-Югра: 55,0 [50,0;60,0] – 58,5 [52,8;68,0], соответственно, $p=0,001$. Разницу в возрасте в сравнении между пришлыми и коренными жителями округа объясняется проявлением общего вектора старения населения развитых стран. Данная проблема – «старение населения» становится сейчас очень актуальной для территорий Крайнего Севера, где коренные жители стали доживать до глубокой старости [16, 17]. Исторически так сложилось, что Север «молодой» – это было связано с привлечением специалистов из других регионов страны на работу вахтово-экспедиционным способом [18, 19, 20]. Однако такая тенденция наблюдалась не всегда. За период с конца 90-х годов 20 века до начала 2000-х годов 21 века из-за ухудшения экономической ситуации в стране резко увеличился отток населения с территорий Крайнего Севера и Арктики, «оголив» тем самым проблему численности населения на этих территориях [19]. Начиная с 2010 года миграционный вектор начал постепенно менять свое направление и связано это с государственной политикой экстенсивного заселения северных территорий и привлечением молодых квалифицированных кадров. Это привело к тому, что увеличилась доля трудоспособного населения округа именно за счет пришлых жителей [18-20]. Необходимо отметить так же тот факт, что коренные жители округа ведут в основном «закрытый» образ жизни, что накладывает отпечаток на все сферы жизни: образование, социальная адаптация в обществе, трудовая занятость [19].

Говоря о таких антропометрических показателях, как рост и вес пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, результаты оказались вполне ожидаемыми. Статистически значимые различия выявлены по такому параметру как рост: 170 [168;173] – 165 [164;167] (в отношении «пришлые» – «коренные»),

$p < 0,001$. Анализируя такой антропометрический показатель как рост в сравнении «пришлые» – «коренные жители округа», необходимо прибегнуть к известному факту, что развитие организма во многом зависит от этнической принадлежности. Этнографически ханты относятся к уральской расе, которая сочетает в себе признаки как монголоидных, так и европеоидных черт, с перевесом именно монголоидных черт, таких как: небольшой рост, худощавое телосложение, плоское лицо с выступающими скулами, короткий, расширенный книзу нос [21].

Анализируя показатель степени ожирения, определяется явная динамика смещения вектора в сторону увеличения массы тела именно в группе пришлые жители: 78,0 кг [72,0; 98,0] – 73,0 кг [69,8; 78,0], соответственно, $p < 0,003$. При этом в группе пришлые отмечается тенденция не только к наличию избыточной массы тела, но и ожирения 1, 2 и 3 степени. Данные представлены в таблице.

Результаты второго этапа исследования, где оценивались ряд антропометрических показателей можно отнести к категории «ожидаемых» показателей, особенно такой показатель как «вес» и наличие ожирения. В работах д.м.н. профессора, члена Академии полярной медицины и экстремальной экологии человека, член-корреспондента Российской академии естествознания В.И. Хаснулина было доказано, что стресс, который испытывает человек в высоких широтах, является одной из первоочередных причин к изменению пищевого поведения, а именно на первое место выходит большое потребление углеводов, которое снижает обменные процессы, увеличивая, тем самым, риск развития ожирения. В литературе такой феномен называют «синдром полярного напряжения» – это одна из форм адаптации организма к суровым климатогеографическим условиям [4, 22, 24].

Таблица

Сравнение пришлых и коренных жителей Крайнего Севера

Table

Comparison of newcomers and indigenous inhabitants of the Far North

Показатель	Пришлые	Коренные	p
Вес, кг	78,0 [72,0;98,0]	73,0 [69,8;78,0]	0,003
Нормальная масса тела, n %	143 (24,4)	28 (65,0)	0,026
Избыточная масса тела, n %	242 (41,3)	12 (35,0)	0,026
Ожирение 1 степени, n %	56 (9,56)	0 (0,0)	0,026
Ожирение 2 степени, n %	116 (19,8)	0 (0,0)	0,026
Ожирение 3 степени, n %	29 (4,95)	0 (0,00)	0,026

Примечание: для непрерывных переменных в качестве меры центральной тенденции использовалась медиана, а в качестве меры рассеяния – значения первого и третьего квартиля; для дискретных переменных выполнялся расчет процентной доли.

Note: for continuous variables, the median was used as a measure of central tendency, and the values of the first and third quartiles were used as a measure of dispersion; for discrete variables, a percentage calculation was performed.

Интересным, на наш взгляд, оказался результат – уровень артериального давления (АД). Статистически значимым в группах сравнения «пришлые» – «коренные» оказался именно уровень САД: 149 мм рт. ст. [140;157] – 156 мм рт. ст. [152;165], соответственно, $p < 0,001$. Этот показатель очень дискуссионный и на данном этапе исследования представляет интерес в плане дальнейшего изучения: зависимость уровня АД от возраста пациента, длительности проживания в условиях Крайнего Севера (для группы «пришлые»), наличие сопутствующей патологии и, конечно, приверженности пациента к лечению.

На данном этапе исследования были определены статистически значимые различия в таком показателе, как уровень натрия в крови. Злоупотребление поваренной солью является отдельным фактором риска прогрессирования АГ. Результат исследования уровня натрия в крови показал следующую динамику, что у пришлых пациентов в среднем уровень натрия в крови оказался значимо выше, чем у представителей коренного населения 141 [139; 143] против 139 [138; 140] ммоль/л, $p < 0,001$. Полученная в ходе настоящего исследования статистически значимая разница в содержании натрия в крови у пришлых и коренных жителей Крайнего Севера, так же относится к ожидаемым результатам и отражается в работах, посвященных изучению особенностей питания жителей Запада Сибири и Арктики [23]. Исследователи Сибири и Арктики отмечали в своих работах, что в рационе питания жителей высоких широт отсутствовала соль. Традиционно коренные жители этих районов предпочитали употреблять в пищу только ферментированные продукты и связано это с тем, что они не умели вымораживать соль из воды. Поэтому соль в культуре коренных жителей Западной Сибири и Арктики появилась значительно позднее, чем на европейской территории страны и привезли ее именно пришлые жители [25].

Заключение

Полученные данные отражают демографическую и клиническую разницу между пришлыми и коренными жителями Западной Сибири. Полученные результаты определили вектор дальнейшего исследования, а именно: изучение клинико-демографических показателей среди пришлого населения ХМАО-Югра, формирующиеся под влиянием суровых климатогеографических условий; сравнительный анализ групп пришлого населения и определение факторов риска развития заболеваний в зависимости от времени пребывания в суровых климатических условиях.

Литература/References

1. Пряничников СВ. Психофизиологическое состояние организма в зависимости от длительности пребывания в высоких широтах Арктики. *Экология человека*. 2020;(12):4–10. [Pryanichnikov SV. Psychophysiological state of the body depending on the duration of stay in the high latitudes of the Arctic. *Human Ecology*. 2020; (12):4–10. (In Russian)] DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-4-10
2. Маркин ВВ, Силин АН, Вершинин ИС. Здоровье людей в Арктике: социально-пространственный дискурс (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа). *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020;13(5):182–199. [Markin VV, Silin AN, Vershinin IS. Human health in the Arctic: socio-spatial discourse (on the example of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug). *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2020;13(5):182–199. (In Russian)] DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.11
3. Фаузер ВВ, Лыткина ТС, Смирнов АВ. Население Мировой Арктики: российский и зарубежный подходы к изучению демографических проблем и заселению территорий. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020;13(3):158–174. [Fauser VV, Lytkina TS, Smirnov AV. Population of the World Arctic: Russian and foreign approaches to the study of demographic problems and settlement of territories. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2020;13(3):158–174. (In Russian)] DOI: 10.15838/esc.2020.3.69.11
4. Хаснулин ВИ, Хаснулина АВ. Психоэмоциональный стресс и метеореакция как системные проявления дизадаптации человека в условиях изменения климата на севере России. *Экология человека*. 2012;19(8):3-7. [Khasnulin VI, Khasnulin AV. Psychoemotional stress and meteorereaction as systemic manifestations of human adaptation under climate change in northern Russia. *Human Ecology*. 2012;19(8):3-7. (In Russian)] DOI: 10.17816/humeco17448
5. Попова МА, Палюшкевич АС, Граудина ВЕ. Формирование метаболических нарушений коренных малочисленных народов севера финно-угорской группы в условиях урбанизации. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (5). Ссылка активна на 20.12.2022. [Popova MA, Palyushkevich AS, Graudina VE. Formation of metabolic disorders in the indigenous peoples of the north of the finno-ugrian group under the conditions of urbanization. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (5). Accessed December 20, 2022. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26946>
6. Агаджанян НА. Адаптации человека в условиях Севера. *Физиология человека*. 1980;(3):273–274.

[Agadzhanian NA. Human Adaptation in the North. *Human Physiology*. 1980;(3):273–274. (In Russian)]

7. Афанасьева ЕБ, Борисова НВ. Состояние антропofункциональных показателей у коренных и приехавших жителей Республики Саха (Якутия). *Журнал медико-биологических исследований*. 2020;8(3):309-313. [Afanas'eva EB, Borisova NV. The state of anthropofunctional indicators in indigenous and alien residents of the Republic of Sakha (Yakutia). *Journal of Biomedical Research*. 2020;8(3):309-313. (In Russian)] DOI: 10.37482/2687-1491-Z022

8. Ионов МВ, Звартау НЭ, Конради АО. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):351–358. [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. Joint clinical guidelines ESH / ESC 2018 for the diagnosis and management of patients with arterial hypertension: a first glance. *Arterial Hypertension*. 2018; 24 (3): 351–358. (In Russian)] DOI: 10.18705 / 1607-419X-2018-24-3-351-358

9. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шлякто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Виллевалде СВ, Галявич АС, Глезер МГ, Гринева ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЭ, Кисляк ОА, Козиолова НА, Космачева ЕД, Котовская Ю., Либис РА, Лопатин ЮМ, Небиеридзе ДВ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ощепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский СН. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boytsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinshtein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya Y., Libis RA, Lopatin YM, Nebieridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oshchepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

10. Гассий ВВ, Постников АВ. Современные условия реализации политики социально-экономического развития арктических регионов России. *Бизнес. Образование. Право*. 2020;(2):31-36. [Gassy VV, Postnikov AV. Modern conditions for the implementation of the policy of socio-economic development of the Arctic regions of Russia. *Education. Right*. 2020;(2):31-36. (In Russian)] DOI: 10.25683/V0LBI.2020.51.272

11. Филатов МА, Иляшенко ЛК, Makeeva СВ. Психofизиологические параметры учащихся в условиях транслатитудных перемещений. *Экология человека*. 2019;26(4):18-24. [Filatov MA, Ilyashenko LK, Makeeva SV. Psychophysiological parameters of students in conditions of translattitudinal displacements. *Human Ecology*. 2019;26(4):18-24. (In Russian)] DOI: 10.33396/1728-0869-2019-4-18-24

12. Синица АЛ. Повышение уровня и качества образования коренных малочисленных народов Севера: проблемы и перспективы. *Уровень жизни населения регионов России*. 2019;15(3):70-81. [Sinitza AL. Improving the level and quality of education of the indigenous peoples of the North: problems and prospects. *Living Standards of the Population of Regions of Russia*. 2019;15(3):70-81. (In Russian)] DOI: 19181/1999-9836-2019-10074

13. Синица АЛ. Проблемы и перспективы развития элитарной системы образования в регионах Крайнего Севера. *Арктика и Север*. 2021;(44):173-200. [Sinitza AL. Problems and prospects for the development of the elite education system in the regions of the Far North. *Arctic and North*. 2021;(44):173-200. (In Russian)] DOI: 10.37482/issn2221-2698.2021.44. 173

14. Терентьева МА. Особенности рынка труда на российском Севере: занятость, заработная плата и роль северных надбавок. *Арктика и Север*. 2021;(45):150-165. [Terentyeva MA. Labor Market Features in the Russian North: Employment, Wages and the Role of Northern Allowances. *Arctic and North*. 2021;(45):150-165. (In Russian)] DOI: 10.37482/issn2221-2698.2021.45.150

15. Стратегия развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года. Утв. Президентом Российской Федерации от 26 октября 2020 г. № 645. Ссылка активна на 22.2022. [Strategy for the development of the Arctic zone of the Russian Federation and ensuring national security for the period up to 2035. Approved. President of the Russian Federation No. 645 Accessed December 22, 2022 (In Russian)] <https://legalacts.ru/doc/strategija-razvitija-arkticheskoi-zonyrossiiskoi-federatsii-i/>

16. Депутат ИС, Дерябина ИН, Нехорошкова АН, Грибанов АВ. Влияние климатоэкологических условий Севера на процессы старения. *Журнал медико-биологических исследований*. 2017;5(3):5-17. [Deputy IS, Deryabina IN, Nekhoroshkova AN, Griбанov AV. Influence of climatic and ecological conditions of the North on the processes of aging. *Journal of Biomedical Research*. 2017;5(3):5-17. (In Russian)] DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.5

17. Грибанов АВ, Аникина НЮ, Котцова ОН. Распределение церебральных энергетических процессов у молодых людей, постоянно проживающих

в Арктическом регионе. *Журнал медико-биологических исследований*. 2019;7(1):118-123. [Gribanov AV, Anikina NYu, Kotsova ON. Distribution of cerebral energy processes in young people permanently residing in the Arctic region. *Journal of Biomedical Research*. 2019;7(1):118-123. (In Russian)] DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.118

18. Говорова НВ. Человеческий капитал – ключевой актив хозяйственного освоения арктических территорий. *Арктика и Север*. 2018;(31):52-61. [Govorova NV. Human capital is a key asset in the economic development of the Arctic territories. *Arktika and Sever*. 2018;(31):52-61. (In Russian)] DOI: 10.17238/issn2221-2698.2018.31.52

19. Харлампова НК. Этнонациональные процессы в Арктике: тенденции, проблемы и перспективы: монография. Архангельск: Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова; 2017. 328с. [Kharlampeva NK. Ethno-national processes in the Arctic: trends, problems and prospects: monograph. Arkhangelsk : Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov; 2017. 328p. (In Russian)]

20. Фаузер ВВ, Лыткина ТС, Смирнов АВ. Устойчивое развитие северных регионов: демографическое измерение. *Экономика региона*. 2018;14(4):1370-1382. [Fauzer VV, Lytkina TS, Smirnov AV. Sustainable development of the northern regions: demographic dimension. *Economics of the Region*. 2018;14(4):1370-1382. (In Russian)] DOI: 10.17059/2018-4-24

21. Хитринская ИЮ, Харьков ВН, Зарубин АА, Литвинов СС, Екомасова НВ, Хуснутдинова ЭК, Степанов ВА. Монгольский генетический компонент в генофонде коренных народов Сибири, Средней Азии и Восточной Европы. *Медицинская генетика*. 2020;19(7):11-12. [Khitrinskaya IYu, Kharkov VN, Zarubin AA, Litvinov SS, Ekomasova NV, Khusnutdinova EK, Stepanov VA. The Mongolian genetic component in the gene pool of the indigenous peoples of Siberia, Central Asia and Eastern Europe. *Medical Genetics*. 2020;19(7):11-12. (In Russian)] DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.11-12

22. Воробьева НА, Белова НИ, Воробьева АИ. Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания. *Атеротромбоз*. 2020;(2):44-55. [Vorobyeva NA, Belova NI, Vorobyeva AI. Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living. *Atherothrombosis*. 2020;(2):44-55. (In Russian)] DOI: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55.

23. Никифорова НА, Карапетян ТА, Доршакова НВ. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы). *Экология человека*. 2018;(11):20-25. [Nikiforova NA, Karapetyan TA, Dorshakova NV. Features of nutrition of the inhabitants of the North (literature review). *Human Ecology*. 2018;(11):20-25. (In Russian)]

24. Пашкова ИГ. Индекс массы тела и содержание жирового компонента у женщин разных соматотипов в условиях Севера. *Журнал анатомии гистопатологии*. 2020;9(4):63-69. [Pashkova IG. Body mass index and content of the fat component in women of different somatotypes in the conditions of the North. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(4):63-69. (In Russian)] DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-63-69

25. Иванова ГВ, Сафронова ТН. Особенности питания коренного населения арктической зоны Российской Федерации. *Российская Арктика*. 2018;(3):60. [Ivanova GV, Safronova TN. Features of nutrition of the indigenous population of the Arctic zone of the Russian Federation. *Russian Arctic*. 2018;(3):60. (In Russian)] DOI: 10.24411/2658-4255-2018-00012

Сведения об авторах

Иванова Елена Георгиевна, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии Приволжского исследовательского медицинского университета; адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1, БОКС-470; тел.: +7(831)4221250; e-mail: neon1080@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6848-7922>

Фомин Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Приволжского исследовательского медицинского университета; адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1, БОКС-470; тел.: +7(831)4221250; e-mail: fomin-i@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0258-5279>

Author information

Elena G. Ivanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603950; Phone: +7(831)4221250; e-mail: neon1080@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6848-7922>

Igor V. Fomin, Dr.Med.Sci., Professor, Head Department of Hospital Therapy, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603950; Phone: +7(831)4221250; e-mail: fomin-i@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0258-5279>

Дата поступления: 15.01.2023

Дата рецензирования: 15.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 15 January 2023

Revision Received 15 June 2023

Accepted 26 June 2023



Случаи из практики / Cases from practice

© ПАВЛОВА Т. Б., ШИНКАРЁВА В. М.

УДК 616-002-036.87-056.7-06-053.2:612.017

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу (клиническое наблюдение)

Т. Б. Павлова^{1,2}, В. М. Шинкарёва²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация

Резюме. В работе представлен клинический случай Синдрома Макла-Уэллса у ребенка 6 лет с аллергией. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы относятся к редким заболеваниям, поэтому осведомленность врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая. Отягощенный личный и семейный анамнез по атопии, дебют заболевания с раннего возраста в виде атопического дерматита, аллергического ринита, частые инфекции респираторного тракта способствовали поздней диагностике аутовоспалительного заболевания. Рецидивы уртикарной сыпи расценивались как проявления псевдоаллергии, изменения в анализах крови – как маркеры вирусной инфекции. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует течение, а также трудности диагностики синдрома Макла-Уэллса, в частности у детей с атопией.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, синдром Макла-Уэллса, криопирин-ассоциированный периодический синдром, дети.

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

Для цитирования: Павлова ТБ, Шинкарёва ВМ. Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу (клиническое наблюдение). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):98-102. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

Muckle-Wells syndrome in a child with allergy. Complex path to the diagnosis (a clinical case)

T. B. Pavlova^{1,2}, V. M. Shinkareva²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation

Abstract. The paper presents a clinical case of Muckle-Wells syndrome in a 6-year-old child with allergy. Cryopyrin-associated periodic syndromes are rare diseases, thus the primary care physicians' awareness regarding this pathology is low. Aggravated personal and family history of atopy, disease onset from an early age in the form of atopic dermatitis, allergic rhinitis and frequent infections of the respiratory tract contributed to the late diagnosis of autoinflammatory disease. Relapses of urticarial rash were evaluated as manifestations of pseudo-allergy, changes in blood tests as markers of a viral infection. The presented clinical observation demonstrates the course as well as the difficulties in diagnosing Muckle-Wells syndrome, in children with atopy, in particular.

Key words: autoinflammatory diseases, allergies, atopic dermatitis, allergic rhinitis, Muckle-Wells syndrome, cryopyrin-associated periodic syndrome, children.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pavlova TB, Shinkareva VM. Muckle-Wells syndrome in a child with allergy. Complex path to the diagnosis (a clinical case). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):98-102. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

В настоящее время отмечается резкое увеличение количества аллергических и аутоиммунных/воспалительных заболеваний, причем чаще в промышленно развитых странах. Их распространённость продолжает расти и в развивающихся странах параллельно

с урбанизацией и индустриализацией [1]. Общая природа аллергии и хронических воспалительных заболеваний обсуждалась на прошедшем в 2022 году конгрессе Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Был предложен

подход – «Одно здоровье», согласно которому развитие, продолжительность и тяжесть аллергических и воспалительных заболеваний связаны с множеством факторов, в первую очередь с изменениями климата и загрязнением воздуха [1, 2]. Химические вещества повреждают наши барьеры (кожу и слизистые), что повышает их проницаемость для токсических веществ, микробов и аллергенов. Воспалительные реакции, возникшие вследствие открытия эпителиального барьера, приводят к порочному кругу, при котором сохраняется субэпителиальное воспаление и остается открытый эпителиальный барьер. Когда микробиота, которая обычно находится на поверхности эпителия, перемещается в более глубокие слои под эпителиальными клетками, она стимулирует иммунную систему, способствуя воспалительным процессам [1, 2]. К числу таких процессов относятся аллергия и аутовоспаление.

Аллергия – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества антигенной природы, связанное с перестройкой иммунной системы и сопровождающееся расстройством функций органов-мишеней [3]. Аутовоспаление – патологический процесс, связанный с генетически детерминированной гиперактивацией иммунных клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, ведущий к развитию системного воспаления [4]. Аутовоспалительные заболевания – группа редких состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся полиморфной клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [5]. В настоящее время описано более 25 различных аутовоспалительных заболеваний. В частности, в группу криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS) входят лихорадки, общим для которых является раннее начало, связь приступов с охлаждением и мутации в гене CIASI, расположенном на хромосоме 1q44, кодирующем белок криопирин. Этот белок является основой образуемого в клетке супрамолекулярного комплекса (инфламмосомы), выполняющего функцию превращения про-ИЛ-1 β в активную форму, а также принимающего участие в выполнении программы апоптоза. Ген CIASI известен также под аббревиатурами NALP3, PYPAF1, NLRP3. Изменения нуклеотидной последовательности гена NLRP3 обнаруживается у 60-70 % пациентов с CAPS [5, 6]. Заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу. Группа CAPS включает в себя семейный холодовой аутовоспалительный

синдром/семейную холодовую крапивницу (FCAS/FCU), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID) [6].

Синдром Макла-Уэллса провоцируется как экспозицией к холоду, так и высокой температурой, а также стрессом, физической нагрузкой. Лихорадка наблюдается не во всех случаях. Типичными симптомами являются уртикарная сыпь, конъюнктивит, суставной синдром, иногда головная боль, отек соска зрительного нерва. В 2/3 случаев у старших детей, подростков развивается нейросенсорная глухота, амилоидоз – у 20-40 % больных [5, 6]. Распространенность синдрома Макла-Уэллса неизвестна. По оценкам, во Франции распространенность CAPS составила 1:360000 [7].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Необычность данного случая – в сочетании аутовоспалительного (синдром Макла-Уэллса) и атопического заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит).

Мальчик П., возраст 6 лет. Поступил в мае 2022 года в Иркутскую государственную областную детскую клиническую больницу с жалобами на рецидивирующие уртикарные высыпания на теле, периодическое повышение температуры до 37,6-37,9 градусов, не всегда сопровождающееся кожным синдромом, изменения в биохимическом анализе крови в виде повышения С-реактивного белка (СРБ).

Анамнез жизни. Ребёнок от первой физиологической беременности, первых родов. Беременность протекала с угрозой прерывания в 1 и 2 триместре. Роды в 37 недель, самостоятельные, масса тела 2980 г, длина 49 см, закричал сразу, Апгар 8-9 баллов. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ, гепатит В. Грудное вскармливание до 9 месяцев. Прикорм с 5 месяцев. В физическом и нервно психическом развитии не отставал. Профилактические прививки по индивидуальному графику. Следует отметить, что после вакцинации наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз до 13-16 тысяч. Перенесённые заболевания – подозрение на реактивный артрит после острой респираторной инфекции в 1,5 года, частые простудные заболевания с 2-летнего возраста после посещения детского дошкольного учреждения. До 3 лет по поводу периодического лейкоцитоза в общем анализе крови наблюдался гематологом. Диагноз лейкомоидная реакция нейтрофильного типа. Число лейкоцитов повышалось от 12 до 19 тысяч (норма до 10), нейтрофилы составляли 60-77 % (норма до 50),

лимфоциты 14-19 % (норма 36-57). Данные значения регистрировались 1 раз в 3-4 месяца. В 3 года с учета у гематолога снят, заключение – данных за гемобластоз нет.

Наследственность отягощена по атопии со стороны мамы – полынный поллиноз. По онкологическим, аутовоспалительным заболеваниям семейный анамнез спокоен.

Анамнез заболевания. Болен с 9-месячного возраста. После перевода на искусственное вскармливание молочными смесями появились множественные эритематосквамозные зудящиеся сухие высыпания на теле. Местная терапия не проводилась, симптоматически при усилении зуда принимал дезлоратадин в сиропе с кратковременным положительным эффектом.

С 12 месяцев – отрицательная динамика кожного процесса. Консультирован аллергологом по месту жительства, поставлен диагноз – атопический дерматит, эритематосквамозная форма, распространённый, средней степени, клинически – сенсibilизация к белкам коровьего молока. Переведен на безмолочную диету. В терапии эмоленты, местные глюкокортикостероиды (ГКС) с хорошим эффектом. В 2 года судорожный синдром. Обследован у невролога, диагноз – фебрильные судороги. Учитывая изменения на электроэнцефалограмме в виде эпилептиформной активности, рекомендован прием вальпроевой кислоты в течение 12 месяцев. Лечение с положительной динамикой. С 3 лет обострения атопического дерматита отмечались только в зимнее время, провоцировались продуктами – гистаминолибераторами: клубникой, цитрусовыми, сырами, сладостями, красителями, ароматизаторами.

С 4 лет частые риниты водянисто-слизистого характера, носовая блокада. При обследовании методом ИФА выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам – клещам домашней пыли, поставлен диагноз – аллергический ринит. Специфические IgE положительные к смеси клещей домашней пыли 5,9 МЕ/мл (средний уровень сенсibilизации, 3 класс соответствует уровню 3,5-17,5 МЕ/мл, норма менее 0,5), общий IgE 15 МЕ/мл (норма до 60), в риноцитограмме (РЦГ) эозинофилия до 30 % (норма до 5). Рекомендован гипоаллергенный быт, антигистаминные препараты 2 поколения, курсы назальных ГКС.

С 4 лет до 5 лет 10 мес высыпания беспокоили редко, 1-2 раза в год, возникали внезапно, чаще после стрессовых ситуаций, на фоне нормальной температуры тела, не требовали медикаментозной терапии, регрессировали спонтанно.

В 5 лет 10 месяцев перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, но с длительным (1 месяц) субфебрилитетом. Терапия не проводилась, принимал биологически активные добавки к пище – поливитамины, кальций. Через месяц (октябрь 2021 года) отрицательная динамика кожного процесса – ежедневные высыпания, которые изменили морфологию – из эритематосквамозных стали уртикарными, с умеренным кожным зудом, ежемесячно сопровождалась повышением температуры тела до 37,6-38,5 градусов, не всегда с катаральными симптомами, провоцировались стрессовыми ситуациями, физической активностью. С 6 лет 2 месяцев (январь 2022 года) мама дополнительно отметила у ребенка повышенную утомляемость, потливость, мышечные и суставные боли спонтанно и после физической нагрузки, неустойчивый стул. При анализе амбулаторной карты обращали на себя внимание изменения в биохимическом анализе крови в виде стойкого увеличения уровня СРБ от 17,4 до 24,1-36 мг/л (норма до 5), в общем анализе крови – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 24-32 мм/ч (норма до 10), постоянный нейтрофильный лейкоцитоз до 12-16 тысяч (норма до 10) на фоне лимфопении, эозинофилии. Относительное число нейтрофилов составляло 66-88 % (норма до 60), лимфоцитов 8-21 % (норма до 36), эозинофилов 6-6,6 % (норма до 5). Расширился спектр сенсibilизации: выявлены положительные специфические IgE к пыльцевым аллергенам – березе 9,9 МЕ/мл, полыни 6,43 МЕ/мл (средние уровни сенсibilизации, 3 класс, норма до 0,5)), повысился уровень общего IgE до 313-489,9 МЕ/мл (норма до 100). Был поставлен предварительный диагноз: Хроническая спонтанная крапивница. Аллергический персистирующий ринит, средней степени, бытовая, латентная пыльцевая сенсibilизация (деревья, сорные травы). Атопический дерматит, ремиссия. Воспалительные изменения в биохимическом и общем анализе крови были расценены как проявления частых респираторных инфекций. Кожные элементы как симптом атопического заболевания и/или псевдоаллергии. Рекомендована медикаментозная терапия – антигистаминные препараты 2 поколения в удвоенной дозировке, назальные ГКС. Состояние без динамики, ребенок направлен на стационарное обследование

Данные объективного осмотра. При обращении состояние мальчика удовлетворительное. Масса тела 23,6 кг, рост 150 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Сознание ясное. Температура тела 36,6 градусов. Видимые слизистые розовые, чистые,

миндалины увеличены до 2 степени, без включений. Слизистые губ яркие, сухие. Кожные покровы обычной окраски, влажные, генерализованные уртикарные высыпания на коже туловища, конечностей, не сопровождаются зудом, местами с тенденцией к слиянию на эритематозном фоне. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, раковины отёчные. Частота дыхания до 20 в минуту. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, сатурация 98 %. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений 96 в минуту, АД правая и левая рука 90/60 мм рт. ст. Живот безболезненный, мягкий; печень не выходит из-под края рёберной дуги; селезёнка не пальпируется. Стул регулярный. Диурез в норме.

Лабораторно-инструментальное обследование. В общем анализе крови сохранялся нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ до 17 мм/час (норма до 10). Лейкоциты составили 11,82 тыс. клеток (норма до 9), эозинофилы 6 % (норма до 5), палочки 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 60 % (норма до 52), лимфоциты 19 % (норма до 36), моноциты 13 % (норма до 12). В биохимическом анализе повышение СРБ до 18,13 мг/л (норма до 5), общего IgE до 507,2 МЕ/мл (норма до 100), в РЦГ эозинофилия до 15 % (норма до 5). Спектр сенсibilизации не расширился. ИФА – скрининг васкулитов, иммунограмма, гормоны щитовидной железы, антитела к тиреоглобулину, ИФА на вирусы, гельминты – в пределах нормы. На УЗИ брюшной полости выявлено увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов до 2 см обычной формы и структуры. Рентген органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия, эхокардиография – без патологии.

Проведен консилиум в составе аллерголога - иммунолога, ревматолога, гематолога, невролога. Учитывая хроническую крапивницу у ребенка дошкольного возраста, рефрактерную к терапии антигистаминными препаратами 2 поколения в удвоенной дозировке, периодическую гипертермию, рефрактерную к антибактериальной терапии, расширение спектра жалоб в виде миалгии и артралгии, усталости, стойкий нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, было заподозрено аутовоспалительное заболевание – синдром Макла-Уэллса.

В 6 лет 7 месяцев обследован в лаборатории селективного скрининга. Выявлена нуклеотидная замена с.983G>A, p.Gly328 Glu гена NLRP3 в гетерозиготном состоянии, приводящая к изменению структуры белка криопирина. Мутаций гена NLRP3 у мамы не выявлено.

Совокупность имеющейся информации в сочетании с выявленной патогенной мутацией с.983G>A(p.Gly328Glu) гена NLRP3 дало все основания поставить основной диагноз: Криопирин- ассоциированный периодический синдром: синдром Макла-Уэллса. Диагноз сопутствующий: Аллергический персистирующий ринит, средней степени, бытовая, латентная пыльцевая сенсibilизация (деревья, сорные травы). Атопический дерматит, ремиссия.

Проведена телемедицинская консультация в ФГБУЗ НЦЗД им. В.А. Насоновой, рекомендовано назначение препарата-ингибитора – IL-1. В настоящее время с февраля 2023 года инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом канакинумабом в дозе 4 мг/кг 1 раз в 8 недель. После первого введения препарата сыпь полностью исчезла. Не рецидивирует. Симптомы аллергического ринита контролируются низкими дозами ингаляционных ГКС, антигистаминными препаратами 2 поколения.

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности диагностики аутовоспалительных заболеваний, в частности синдрома Макла-Уэллса, который относится к группе криопирин-ассоциированных периодически синдромов. Дети с отягощенным семейным и личным аллергоанамнезом, не отвечающие на стандартную терапию, имеющие дополнительные клинические симптомы, стойкие изменения в анализах крови, выходящие за рамки атопического заболевания, требуют пересмотра диагноза, дополнительного обследования. У детей с ранним дебютом рецидивирующих уртикарных высыпаний, в сочетании с лихорадкой, миалгиями, артралгиями, лимфаденопатией, повышением острофазовых показателей в плане диагностики необходимо проведение геномного секвенирования для исключения аутовоспалительного заболевания и своевременного выбора тактики лечения до развития реактивного амилоидоза [8].

Литература / References

1. Akdis C. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21 (11): 739–751. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7
2. Kiyıkım A, Öğretir I, Yazıcı D, Çokuğraş H, Akdiş M, Akdiş C. Epithelial Barrier Hypothesis and Its Comparison with the Hygiene Hypothesis. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2023; (58): 122-128. DOI: 10.5152

3. Рыбникова ЕА, Продеус АП, Федоскова ТГ. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу. *Русский Медицинский Журнал*. 2021;5(1):43-49. [Rybnikova EA, Prodeus AP, Fedoskova TG. Modern laboratory diagnostic methods of allergy to help the practicing physician. *Russian Medical Journal*. 2021 ;5(1):43-49. (In Russian)] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49

4. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. Best Practice and Research: *Clinical Rheumatology*. 2020; 34(4):101529. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101529

5. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, Rösen-Wolff A, Erbis G, Prelog M, Brunner J, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3

6. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology*. 2013; (2013):513782. DOI: 10.1155/2013/513782

7. Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Lavialle S. Cryopyrin-associated periodic syndromes. *Revue De*

Medecine Interne. 2018; 39(4):287–296. DOI: 10.1016/j.revmed.2017.09.002

8. Sözeri B, Demir F, Sönmez HE, Karadağ ŞG, Demirkol YK, Doğan ÖA, Doğanay HL, Ayaz NA. Comparison of the clinical diagnostic criteria and the results of the next-generation sequence gene panel in patients with monogenic systemic autoinflammatory diseases. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(6):2327-2337. DOI: 10.1007/s10067-020-05492-8

Сведения об авторах

Павлова Татьяна Борисовна, к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования»; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел.: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Шинкарёва Вера Михайловна, врач аллерголог-иммунолог, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел.: +7(914)8883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Author information

Tatiana B. Pavlova, Cand. Med. Sc., Doctor Allergist-Immunologist, Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Vera M. Shinkareva, Doctor Allergist-Immunologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, bul. Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(914)8883503; mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Дата поступления: 01.04.2023
Дата рецензирования: 29.04.2023
Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 April 2023
Revision Received 29 April 2023
Accepted 26 June 2023

© МУРАДОВ А. Г., АНДИН А. В., ДЕМИДОВ Д. П., ДРОБОТ Д. Б., САКОВИЧ В. А. ГРИНШТЕЙН Ю. И.

УДК 616.12-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-103-107

Хирургическое лечение гигантской аневризмы восходящего отдела аорты

А. Г. Мурадов¹, А. В. Андин¹, Д. П. Демидов¹, Д. Б. Дробот^{1,2}, В. А. Сакович^{1,2}, Ю. И. Гринштейн²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск 660020, Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Аневризматическое расширение восходящего отдела аорты является жизнеугрожающим состоянием в связи с высоким риском развития диссекции и разрыва. Протезирование аорты является золотым стандартом хирургического лечения данной патологии, однако в отношении объема резекции измененного участка и уровня формирования дистального анастомоза имеются различные взгляды. Гигантские аневризмы с расширением восходящего отдела аорты более 8 см встречаются крайне редко. В данной статье рассмотрен клинический случай успешного протезирования гигантской аневризмы восходящего и проксимального отдела дуги аорты с максимальным диаметром 10 см у 70 летней женщины в условиях циркуляторного ареста и гипотермии.

Ключевые слова: аневризма аорты, гигантская аневризма восходящего отдела аорты, протезирование аорты.

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

Для цитирования: Мурадов АГ, Андин АВ, Демидов ДП, Дробот ДБ, Сакович ВА, Гринштейн ЮИ. Хирургическое лечение гигантской аневризмы восходящего отдела аорты. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):103-107. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-103-107

Surgical treatment of giant ascending aortic aneurysm

A. G. Muradov¹, A. V. Andin¹, D. P. Demidov¹, D. B. Drobot², V. A. Sakovich^{1,2}, Yu. I. Grinshtein²

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk 660020, Russian Federation

² Prof. V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Aneurysmal dilatation of the ascending aorta is a life-threatening condition due to the high risk of dissection and rupture. Aortic prosthesis is the gold standard for surgical treatment of this pathology. However, there are different views regarding the volume of resection of the changed area and the level of formation of the distal anastomosis. Giant aneurysms with an expansion of the ascending aorta greater than 8cm are extremely rare. This article presents a clinical case of successful replacement of a giant aneurysm of the ascending and proximal aortic arch with a maximum diameter of 10cm in a 70-year-old woman using circulatory arrest and hypothermia.

Key words: aortic aneurysm, giant ascending aortic aneurysm, aortic replacement.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Muradov AG, Andin AV, Demidov DP, Drobot DB, Sakovich VA, Grinshtein YuI. Surgical treatment of giant ascending aortic aneurysm. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):103-107. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-103-107

Аневризматическое расширение аорты (более 5 см) является потенциально опасным состоянием в связи с высоким риском развития расслоения и разрыва, летальность при котором может достигать 70 %. [1]. По этиологии происхождения, аневризмы аорты подразделяют на 3 группы: дегенеративные, генетически опосредованные и воспалительные (системные аортиты). Наиболее распространенными являются дегенеративные аневризмы, связанные с пожилым возрастом, возникающие при отсутствии определенной генетической аортопатии или семейной кластеризации и связанные с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как атеросклероз и гипертония. Генетически опосредованными аневризмами аорты возникают на фоне установленного клинического синдрома (например, синдрома Марфана, Элерса-Данлоса) или на фоне генетических мутаций [2]. Частота встречаемости аневризмы грудного отдела аорты составляет 7,6-16,3 случаев на 100 тыс.

человек в год, при этом, в 50 % случаев диагностируется аневризма восходящего отдела аорты (АВА) [3]. Пациенты с аневризматическим расширением часто бывают без клинической симптоматики, манифестация заболевания наступает лишь в случае достижения больших размеров, а также наступления разрыва или расслоения аорты: проявляются клинические признаки в виде сильных болей в грудной клетке, вплоть до болевого шока, кашля, дисфагии и онемения конечностей. Установление диагноза, как правило, бывает только после визуализирующих исследований (трансторакальная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография), которые не всегда выполняются как скрининговый метод, и, соответственно, не могут обеспечить раннюю выявляемость данного заболевания. На сегодняшний день протезирование аневризматически измененного участка аорты является золотым стандартом хирургического вмешательства, уровень летальных случаев

для плановых операций составляет около 3 %, в экстренных случаях достигает 15 % [4].

В настоящее время используются два основных варианта хирургического лечения АВА: протезирование восходящего отдела аорты с формированием дистального анастомоза под аортальным зажимом и протезирование аорты с формированием дистального анастомоза в условиях гипотермии и циркуляторного ареста («открытый» анастомоз).

На сегодняшний день остаются спорными взгляды различных авторов в отношении объема резецируемого участка восходящего отдела аорты, вопрос о формировании оптимального уровня дистального анастомоза между сосудистым протезом и аортой.

АВА диаметром более 8 см (гигантские аневризмы) являются достаточно редким заболеванием, в мировой литературе описаны единичные примеры данной патологии. В случае, если на момент разрыва аорты искусственное кровообращение (ИК) не подключено, летальность у данной группы больных может достигать 100 % [5]. Важным аспектом лечения данной патологии аорты является адекватная оценка хирургического риска и оптимальность хирургического подхода. Одной из основных проблем для операционной бригады является обеспечение безопасного доступа в грудную клетку, когда аневризма близко прилежит к костным структурам. Использование подходящей методики позволяет избежать катастрофического кровотечения при стернотомии.

Цель статьи – представить клинический случай успешного хирургического лечения гигантской аневризмы восходящего и начального отдела дуги аорты в условиях искусственного кровообращения и гипотермии.

Клинический случай

Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию сообщения о клиническом случае.

Пациентка Ч., 70 лет, поступила с жалобами на одышку и давящие боли за грудиной, возникающие при умеренной физической нагрузке, без иррадиации. В течение последних десяти лет страдает артериальной гипертензией (максимально до 170 (систолическое) мм рт. ст.). Загрудинные боли и одышка при выполнении небольшой физической нагрузки впервые возникли около четырех лет назад, за медицинской помощью не обращалась, за последний год вышеперечисленные жалобы значительно усилились.

При объективном осмотре со стороны висцеральных органов и систем патологии не выявлено, шумы на магистральных артериях не выслушиваются.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий определяются атеросклеротические изменения без гемодинамически значимого стенозирования.

Выполнена эхокардиография, по результатам исследования сократительная функция сердца удовлетворительная, определяется аневризматическое расширение восходящего отдела аорты с максимальным диаметром 9 см в проекции синотубулярного соединения, без признаков расслоения.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлена АВА, включая проксимальный отдел дуги аорты (БЦС), с максимальным размером в области расширения 9,2 см, расширение нисходящего и брюшного отдела аорты с выраженным пристеночным тромбированием просвета аорты (рис. 1).

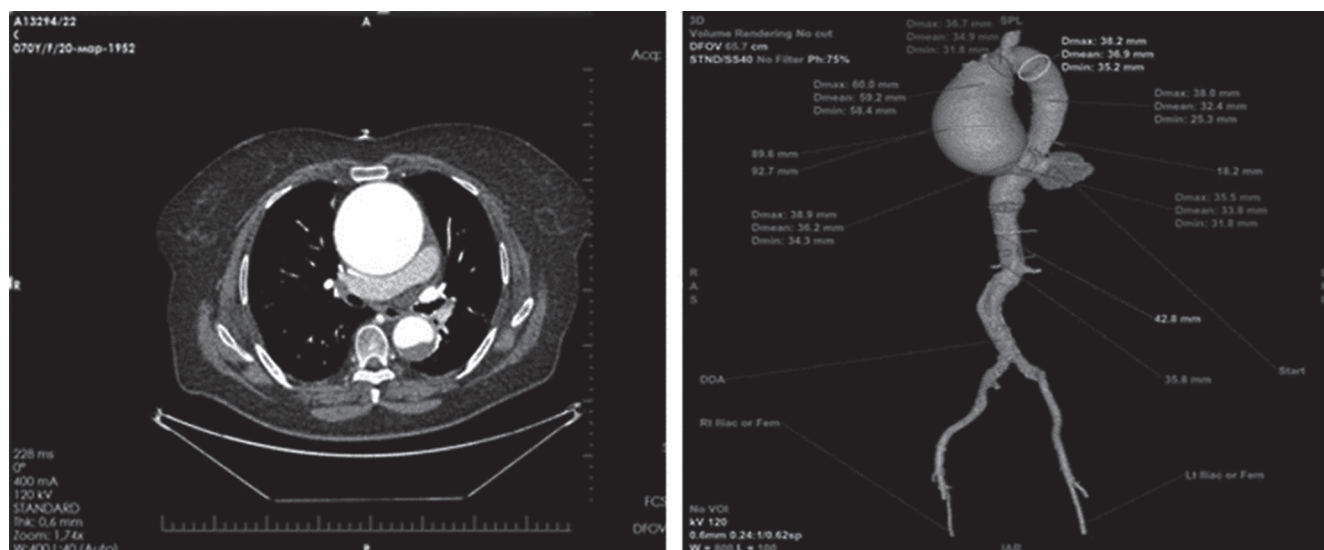


Рисунок 1. Данные мультиспиральной компьютерной томографии грудной аорты до операции.

Figure 1. Multispiral computed tomography of the thoracic aorta before surgery.

Учитывая размеры аорты, проведение селективной коронарографии технически затруднено, принято решение о выполнении МСКТ-шунтографии: стеноз правой коронарной артерии в устье и на границе проксимальной и средней трети до 50 %, определяются пролонгированные кальцинированные атеросклеротические бляшки по ветвям левой коронарной артерии, огибающая ветвь в дистальных отделах не визуализируется (вероятна окклюзия), стеноз огибающей ветви до 50 % в средней трети.

По результатам исследований больной выставлен диагноз: Атеросклероз. Аневризма восходящего отдела и дуги аорты. Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия II ФК. Хроническая сердечная недостаточность II ФК (NYHA).

Исходя из результатов МСКТ исследования и трансторакальной эхокардиографии, пациентке показано оперативное вмешательство в объеме супракоронарного протезирования восходящего и проксимального отдела дуги аорты в условиях ИК, гипотермии с циркуляторным арестом и антеградной перфузией головного мозга.

Первым этапом через магистральные сосуды нижних конечностей подключено и начато ИК с производительностью 80 %. Выполнена срединная стернотомия. При ревизии полости перикарда отмечается гигантская аневризма восходящего отдела аорты размерами до 9,5-10 см, перед БЦС до 5 см (рис. 2). Выполнена мобилизация аорты с дальнейшей канюляцией в БЦС и подключением канюли

к артериальному контуру аппарата ИК. После наложения поперечного аортального зажима на аорту перед отхождением БЦС, выполнена аортотомия с дальнейшим проведением раздельной кардиopleгии раствором «Custodiol» в устья коронарных артерий в объеме 2 литра. Проведена ревизия аортального клапана: клапан сформирован и функционирует как трехстворчатый, створки клапана тонкие, эластичные, коаптация между створками удовлетворительная. Восходящий отдел аорты иссечен выше отхождения устьев коронарных артерий на 1 см, иссеченный материал отправлен на гистологическое исследование. При достижении температуры тела 26 °С раскрыт поперечный аортальный зажим, начата гемисферальная перфузия головного мозга через БЦС. Аневризматически измененный участок аорты иссечен до уровня отхождения БЦС, сформирован анастомоз между аортой и протезом «Polythèse» № 30 обвивным швом нитью «Prolene 4/0» на прокладках из фетра. После формирования дистального анастомоза и эвакуации воздуха, на синтетический протез наложен поперечный зажим, возобновлено ИК с плановым согреванием больной. Окончание основного этапа операции завершено наложением проксимального анастомоза между аортой выше отхождения устьев коронарных артерий и синтетическим протезом непрерывным обвивным швом. Время проведения ИК 199 минут, длительность наложения поперечного зажима на аорте 79 минут, длительность циркуляторного ареста с антеградной перфузией головного мозга 28 минут.

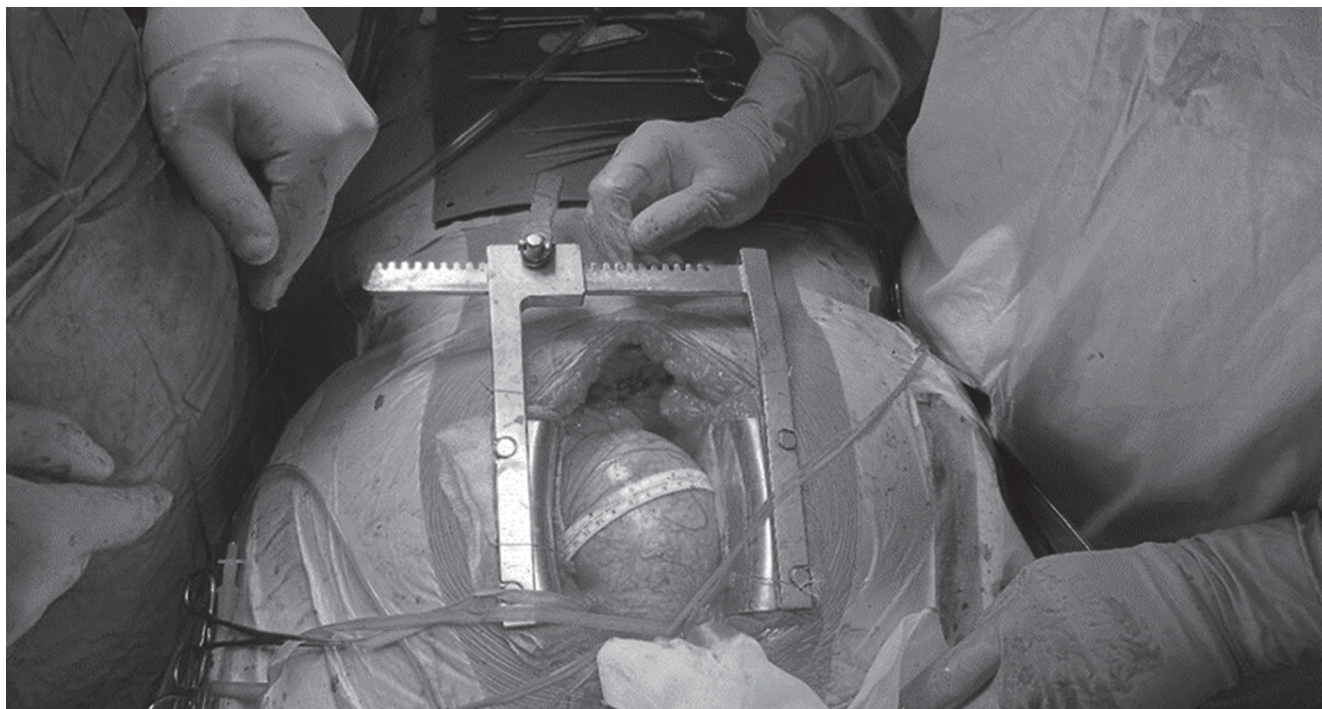


Рисунок 2. Фотография из операционной после вскрытия перикарда.
Figure 2. Photograph from the operating room after opening the pericardium.

Послеоперационный период осложнился развитием острой тампонады сердца на вторые сутки после операции, по поводу чего пациентка в экстренном порядке была взята в операционную. На операционном столе эвакуированы геморрагические сгустки (суммарно до 800 мл), при ревизии активных источников кровотечения выявлено не было. В дальнейшем послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка переведена на самостоятельное дыхание через 15 часов после повторной операции. На 14 сутки после проведенной операции пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

По результатам гистологического исследования установлено, что в препаратах поперечных срезов стенки аорты отмечается очаговый фиброз, фрагментация эластичных мембран с интерстициальным отеком, формированием мелких псевдокист, неравномерно выраженной лимфоидной инфильтрацией, преимущественно со стороны адвентиции. Заключение: морфологическая картина соответствует строению стенки аневризмы аорты.

Обсуждение

На сегодняшний день протезирование аорты является мировым стандартом хирургического лечения АВА, но несмотря на это, среди специалистов нет единого мнения о необходимом и безопасном объеме резецируемого участка аорты и уровне формирования оптимального дистального анастомоза.

В большинстве случаев дилатация восходящего отдела аорты определяется лишь в средней трети с дальнейшим уменьшением в дистальном направлении [6]. Учитывая этот факт, существует мнение, что при выполнении операции по протезированию аорты достаточно ограничиться резекцией лишь наиболее расширенной части. При проведении данной методики операции увеличивается вероятность прорезывания швов с развитием кровотечения или формирование ложной аневризмы в зоне анастомоза в следствии увеличения напряжения стенок измененной аорты под зажимом, что в дальнейшем потребует наложения дополнительных гемостатических швов, а возможно, и к переналожению всего анастомоза [7].

Несмотря на то, что выполнение хирургического вмешательства в условиях гипотермии и частичной остановки кровообращения считается более сложными и более длительными по времени, в связи с необходимостью согревания пациента после основного этапа операции, формирование «открытого» дистального анастомоза позволяет хирургу комфортно и безопасно выполнить резекцию всего аневризматически расширенного участка аорты [8]. В пользу радикального хирургического вмешательства говорит и эмбриологическая схожесть строения стенки

восходящего отдела и дуги аорты [9]. Представляется обоснованным мнение о том, что нерезецированные участки аневризматически измененной аорты являются скомпрометированными, что может повлиять на результат в отдаленном периоде. Основной причиной повторных операций является прогрессирование аневризмы из-за неадекватной резекции патологически измененной аортальной стенки во время предыдущих операций [10].

В представленном клиническом случае была использована методика «открытого» дистального анастомоза с применением гипотермии, циркуляторного ареста и гемисферальной перфузии головного мозга. Считаем, что это оправданная методика при аневризматическом расширении восходящего отдела аорты с вовлечением в процесс проксимальных отделов дуги аорты. Данный подход позволяет проводить оперативное вмешательство безопасно и эффективно с минимальным риском развития осложнений в послеоперационном периоде. Кроме того, использование периферического ИК на начальном этапе операции, при плотном прилегании стенки аорты к костным структурам грудины, позволяет оперирующему хирургу более уверенно и безопасно выполнить стернотомию с минимальным риском развития неконтролируемого кровотечения.

Литература / References

1. Аbugov СА, Аверина ТБ, Аксельрот БА, Акчурин РС, Алекян БГ, Аракелян ВС, Вачев АН, Гордеев МЛ, Джорджикия РК, Дюзиков АА, Ерошкин ИА, Имаев ТЭ, Кавталадзе ЗА, Караськов АМ, Ковалев СА, Локшин ЛС, Мироненко ВА, Муратов РМ, Покровский АВ, Росейкин ЕВ, Рыбка ММ, Соколов ВВ, Троицкий АВ, Фокин АА, Чазова ИЕ, Чарчян ЭР, Чернов ИИ, Чернявский АМ, Чупин АВ, Шаталов КВ, Шиповский ВН, Шляхто ЕВ, Шнейдер ЮА. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(1):7-67. [Abugov SA, Averina TB, Axelrod BA, Akchurin RS, Alekyan BG, Arakelyan VS, Vachev AN, Gordeev ML, Dzhordzhikiya RK, Dyuzhikov AA, Eroshkin IA, Imaev TE, Kavtelaдзе ZA, Karaskov AM, Kovalev SA, Lokshin LS, Mironenko VA, Muratov RM, Pokrovsky AV, Rosseykin EV, Rybka MM, Sokolov VV, Troitsky AV, Fokin AA, Chazova IE, Charchyan ER, Chernov II, Chernyavsky AM, Chupin AV, Shatalov KV, Shipovsky VN, Shlyakhto EV, Schneider YuA] Guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). *Kardiologiya i Serdechno Sosudistaya Khirurgiya*. 2018;11(1):7-67. (In Russian)]
2. Faggion Vinholo T, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Elefteriades JA. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and

Dissection: 2019 Update and Clinical Implications. *Aorta (Stamford)*. 2019 Jun;7(4):99-107. DOI: 10.1055/s-0039-3400233.

3. Milewicz DM, Ramirez F. Therapies for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2019;(39): 126–136. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.3109

4. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown-Zimmerman MM, Chen EP, Collins TJ, DeAnda A Jr, Fanola CL, Girardi LN, Hicks CW, Hui DS, Schuyler Jones W, Kalahasti V, Kim KM, Milewicz DM, Oderich GS, Ogbechie L, Promes SB, Gyang Ross E, Schermerhorn ML, Singleton Times S, Tseng EE, Wang GJ, Woo YJ. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001106.

5. Bicer M, Yuksel A, Kan II. The Largest Reported Giant Ascending Aortic Aneurysm Presented with Superior Vena Cava Syndrome. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;35(5):834-837. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0151

6. Cikach FS, Germano E, Roselli EE, Svensson LG. Ascending aorta mechanics and dimensions in aortopathy – from science to application. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;38 (Suppl 1): 7-13. DOI: 10.1007/s12055-020-01092-y.

7. Sultan I, Bianco V, Yazji I, Kilic A, Dufendach K, Cardounel A, Althouse AD, Masri A, Navid F, Gleason TG. Hemiarch reconstruction versus clamped aortic anastomosis for concomitant ascending aortic aneurysm. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;(106): 750-6. DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.03.078

8. Ugurlucan M, Yildiz Y, Ulukan MO, Oztas DM, Beyaz MO, Canata E, Coban S, Unal O, Erkanli K, Turkoglu H. A surgical technique for ascending aorta, aortic arch and descending aorta replacement without cross-clamp, circulatory arrest or hypothermia. *Cardiology in the Young*. 2020;30(1):24-27. DOI: 10.1017/S1047951119003159

9. Cheung C, Bernardo AS, Trotter MW, Pedersen RA, Sinha S. Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin-dependent disease susceptibility. *Nature Biotechnology*. 2012; 30(2):165-73. DOI:10.1038/nbt.2107

10. Sandhu HK, Tanaka A, Zaidi ST, Perlick A, Miller CC, Safi HJ, Estrera AL. Impact of redo sternotomy on proximal aortic repair: Does previous aortic repair affect outcomes? *The Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2020; 159 (5):1683-91. DOI:10.1016/j.jtcv

Сведения об авторах

Мурадов Асим Гасанович, врач сердечно-сосудистой хирургии кардиохирургического отделения №1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная д. 45; тел.: +79130488648; e-mail: ranjer1986@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4096-0375>

Андин Алексей Валентинович, к. м. н., заведующий кардиохирургическим отделением № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная д. 45; тел.: +79620812045; e-mail: Andin.AV@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-742X>

Демидов Денис Петрович, к. м. н., врач сердечно-сосудистой хирургии кардиохирургического отделения №1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная д. 45; тел.: +79231935938, e-mail: demidoff85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4020-8044>

Дробот Дмитрий Борисович, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная д. 45; тел.: +79029276342, e-mail: DrobotDB@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>

Сакочич Валерий Анатольевич, д. м. н., доцент, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная д. 45; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +793912546381, e-mail: SakovichVA@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7743-8770>

Гринштейн Юрий Исаевич, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79029904664, e-mail: grinstein.yi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-1618>

Author information

Asim G. Muradov, physician cardio-vascular surgeon department № 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79130488648; e-mail: ranjer1986@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4096-0375>

Aleksey V. Andin, Cand. Med. Sci., chief of cardiac surgery department № 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79620812045; e-mail: Andin.AV@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-742X>

Denis P. Demidov, Cand. Med. Sci., physician cardio-vascular surgeon department № 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79231935938; e-mail: demidoff85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4020-8044>

Dmitry B. Drobot, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79029276342; e-mail: DrobotDB@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>

Valery A. Sakovich, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Chief Physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +793912546381; e-mail: SakovichVA@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7743-8770>

Yuriy I. Grinshtein, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79029904664; e-mail: grinstein.yi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-1618>

Дата поступления: 14.10.2022

Дата рецензирования: 17.04.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 14 October 2022

Revision Received 17 April 2023

Accepted 26 June 2023

© ЦХАЙ В. Б., КОСТАРЕВА О. В., КУПРИЯНОВА Ю. Н., МОИСЕЕВ Д. О.

УДК 618.531-06:618.2-071.1:618.14-007.44

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-108-111

Успешные роды крупным плодом у пациентки с послеродовым выворотом матки в анамнезе

В. Б. Цхай^{1,2}, О. В. Костарева¹, Ю. Н. Куприянова¹, Д. О. Моисеев³

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация;

² Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск 660037, Российская Федерация

³ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск 660074, Российская Федерация

Резюме. Выворот матки – редкое осложнение вагинальных родов. Зарегистрированная частота послеродового выворота варьируется примерно от 1 на 550 до 1 на несколько тысяч нормальных родов. Сообщалось, что материнская смертность достигает 15 %, главным образом из-за связанной с этим опасной для жизни кровопотери и шока. Ранняя диагностика, оперативное и агрессивное лечение снижают заболеваемость и смертность до минимума. Некоторые акушеры не сталкиваются с этим заболеванием за всю свою практику, но оно может быть причиной материнской смертности. Поэтому необходимо, чтобы каждый акушер-гинеколог рассматривал эту возможность, зная факторы риска и варианты лечения в этой критической ситуации. Уникальность представленного случая заключается в том, что у женщины, имевшей в анамнезе полный послеродовой выворот матки, последующие роды крупным плодом завершились успешно и не возник рецидив этого осложнения.

Ключевые слова: выворот матки, естественные роды, послеродовое кровотечение, геморрагический шок, нейрогенный шок, ручное вправление матки, метод Джонсона.

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

Для цитирования: Цхай ВБ, Костарева ОВ, Куприянова ЮН, Моисеев ДО. Успешные роды крупным плодом у пациентки с послеродовым выворотом матки в анамнезе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):108-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-108-111

Successful delivery with a large fetus in a patient with medical history of postpartum uterine inversion

V. B. Tskhay^{1,2}, O. V. Kostareva¹, Yu. N. Kupriianova¹, D. O. Moiseev³

¹ Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Federal Siberian research and clinical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Krasnoyarsk 660037, Russian Federation

³ Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood, Krasnoyarsk 660074, Russian Federation

Abstract. Inversion of uterus is a rare complication of vaginal delivery. The reported occurrence of puerperal inversion varies from approximately 1 in 550 to 1 in several thousand normal deliveries. Maternal mortality has been reported to be as high as 15 %, mainly due to the associated life-threatening blood loss and shock. Some obstetricians do not encounter this condition in their entire practice, but it may cause maternal mortality. Therefore, it is necessary that every obstetrician considers this possibility, knowing the risk factors and the therapeutic options in this critical situation. The uniqueness of the presented case lies in the fact that in a woman who had a history of complete postpartum inversion of the uterus, subsequent births with a large fetus were completed successfully and there was no recurrence of this complication.

Key words: uterine inversion, vaginal delivery, postpartum hemorrhage, hemorrhagic shock, neurogenic shock, manual reduction of the uterus, Johnson's maneuver.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tskhay VB, Kostareva OV, Kupriianova YuN, Moiseev DO. Successful delivery with a large fetus in a patient with medical history of postpartum uterine inversion. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):108-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-108-111

Введение

Послеродовой выворот матки (ВМ) – редкое и тяжелое осложнение, возникающее в третьем периоде родов [1]. Частота встречаемости послеродового ВМ варьируется примерно от 1 на 550 до 1 на несколько тысяч нормальных родов [2]. Механизмы этого осложнения полностью не известны. Однако следует обратить внимание на внешние факторы, такие как прекращение введения окситоцина после длительных родов, чрезмерные тракции за пуповину или абдоминальное давление, неквалифицированное оказание медицинской помощи в раннем послеродовом

периоде [3, 4]. Сообщалось также о других внутренних факторах, таких как первые роды, гипотония матки, донная локализация плаценты, миома матки и короткая пуповина. Диагноз послеродового ВМ в основном подтверждается визуальным осмотром и клиническими симптомами. Он основан на трех элементах: кровотечении, шоке и сильной боли в области таза. Для благополучного исхода этого осложнения требуется немедленное мануальное устранение ВМ.

Клинический случай

Повторнородящая женщина, 36 лет, поступила в отделение патологии беременности Красноярского

краевого клинического Центра охраны материнства и детства (ККК ЦОМД) для планового родоразрешения в сроке 39 недель 6 дней. Жалоб на момент поступления не предъявляла. Соматически здорова, без отягощенной наследственности. Данная беременность пятая, предстоят третьи роды. Акушерский анамнез представлен следующими исходами: двое срочных родов через естественные родовые пути и два медицинских аборта путем инструментального выскабливания полости матки.

Особо следует отметить, что вторые роды (плодом массой 3340 грамм) осложнились полным ВМ в послеродовом периоде (рис. 1), причиной которого явилось плотное прикрепление плаценты и активное ведение третьего периода. Согласно представленным пациенткой данным из выписки родов установлено, что послеродовый выворот матки был своевременно диагностирован и репозиция матки была успешно произведена при помощи пособия Джонсона (рис. 2). Общая кровопотеря в родах составила 600 мл. В удовлетворительном состоянии женщина была выписана из стационара на четвертые сутки после родов.

Настоящая беременность наступила спонтанно, протекала физиологически (прибавка массы 6 кг), наблюдалась в женской консультации с 10 недель, в 39 недель была направлена на дородовую госпитализацию в учреждение третьего уровня ККК ЦОМД с учетом отягощенного акушерского анамнеза. В ходе

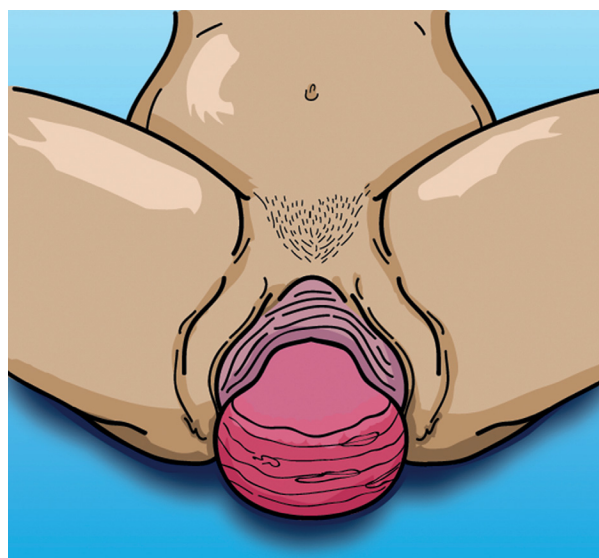


Рисунок 1. Полный послеродовый выворот матки (рисунок выполнен доктором Д.О. Моисеевым – соавтором данной статьи).

Figure 1. Complete postpartum inversion of the uterus (figure drawn by Dr. D.O. Moiseev, co-author of this article).

обследования отмечено наличие крупного плода (по данным ультразвуковой фетометрии – 4100±200 грамм) и зрелости шейки матки по шкале Бишоп 7 баллов. План ведения родов предусматривал их проведение через естественные родовые пути.



Рисунок 2. Мануальный прием Джонсона, применяемый для репозиции вывернутой матки (рисунок из статьи Цхай В.Б. Выворот матки – проблема знаний практических навыков акушеров-гинекологов. StatusPresens.2022: ..77-81 [5]).

Figure 2. Johnson's manual manoeuvre used to reposition the inverted uterus (figure from the article by Tskhai V.B. Uterine inversion is a problem of knowledge and practical skills of obstetricians-gynaecologists. Status Presens.2022: ..77-81 [5]).

Родовая деятельность началась спонтанно в 40 недель 4 дня. Первый период продолжительностью в течение 7 часов протекал физиологично. Плодный пузырь вскрылся самостоятельно при полном раскрытии маточного зева, околоплодные воды – светлые. Второй период продолжительностью 27 минут протекал также без осложнений. Родила живого доношенного мальчика в переднем виде затылочного предлежания, массой 4270 см, ростом 53 см, с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте – 9 баллов, 5-й минуте – 10 баллов.

Третий период родов велся активно-выжидательно, продолжался 10 минут, самостоятельно отделилась плацента и выделился послед. После рождения последа и оценки его целостности, проведена профилактика кровотечения путем внутривенного введения Карбетоцина в дозе 100 мкг. Послед размерами 22×20×3,5 см массой 730 грамм, при его осмотре целостность не вызывала сомнений. В раннем послеродовом периоде проведена визуальная оценка целостности мягких родовых путей, разрывов и травм не обнаружено. Общая кровопотеря в родах составила 300 мл, общая продолжительность родов – 7 часов 37 минут. Заключительный диагноз: Срочные роды III в 40 недель 4 дня. Крупный плод. Отягощенный акушерский анамнез (острый послеродовый выворот матки в предыдущих родах).

Проведенное ультразвуковое исследование матки на третьи сутки после родов патологии не выявило: размеры матки 116×82×110 мм (соответствует суткам послеродового периода), структура миометрия не изменена, полость матки шириной до 15 мм в средней и нижней трети, в режиме цветного доплеровского картирования – без локусов кровотока, цервикальный канал сомкнут. Родильница была выписана домой с ребенком под наблюдение врача женской консультации на 4-е сутки после родов.

Обсуждение

Острый послеродовой ВМ представляет собой непредсказуемое и опасное для жизни осложнение родов. Только быстрое и точное клиническое заключение, и своевременное вмешательство могут предотвратить развитие грозных осложнений в виде массивного кровотечения, геморрагического и болевого шока [6]. Лечение должно включать реанимационные мероприятия при возникшем гиповолемическом шоке у матери, а также репозицию перевернутого дна матки [7, 8]. Если при первой беременности потребовалось хирургическое вмешательство и производился разрез в теле матки, кесарево сечение считается разумным вариантом при последующей беременности, аналогичный тому, который предполагается в случаях предыдущего классического кесарева сечения [7].

Последующая беременность у женщин с ВМ в анамнезе большинство авторов относят к группе высокого риска по вероятности рецидива этого осложнения и его грозным последствиям. В связи с этим при последующей беременности должно проводиться ультразвуковое исследование с доплерографией с определением локализации плаценты и возможного истинного вставания плаценты, а также предусматривать плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения [7, 8]. Исход будущих беременностей может быть осложнен вставанием плаценты и массивным кровотечением. Роль многопрофильной команды, включающей врача акушера, акушерки, анестезиолога и специалистов по интенсивной терапии, оказывает значительное влияние на исход, особенно в труднодиагностируемых и запущенных случаях [9, 10].

В доступной литературе нам встретилось лишь одно сообщение о благополучных вагинальных родах у женщин с ВМ в предыдущих родах. Авторы сообщили о репродуктивных результатах у 6 женщин после коррекции послеродового ВМ. Один случай острой инверсии был устранен путем ручного вправления, а остальные 5 случаев хронической инверсии были исправлены с помощью операции Хаултейна. Пациентка, которой удалось провести ручную репозицию матки, впоследствии родила двух здоровых живых детей с помощью операции кесарева сечения, которое каждый раз производилось из-за ВМ при первых родах. В последствии у двух из пяти пациенток, перенесших операцию по методике Хаултейна, произошли нормальные роды при доношенном сроке беременности. Авторы сделали вывод, что даже после оперативной коррекции ВМ можно ожидать неосложненных родов [11].

Заключение

Представленный нами случай подтверждает возможность благополучного исхода родов через естественные родовые пути у женщин с послеродовым ВМ в анамнезе. Особенностью данного случая явилось то, что в родах имелся дополнительный фактор риска, а именно, крупный плод. Тем не менее, следует отметить, что ведение родов у таких пациенток представляет высокий риск по повторному ВМ, массивному кровотечению, вставанию плаценты и геморрагическому шоку. Вопрос о методе родоразрешения должен решаться индивидуально в каждом случае, а родоразрешение таких пациенток должно осуществляться в родовспомогательных учреждениях 3-го уровня, где в случае возникновения выше названных осложнений существует возможность оказания неотложной высококвалифицированной медицинской помощи.

Литература / References

1. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *American Family Physician*. 2017;1;95(7):442-449.
2. Garg P, Bansal R. Unusual and delayed presentation of chronic uterine inversion in a young woman as a result of negligence by an untrained birth attendant: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2020;14(1):143. DOI: 10.1186/s13256-020-02466-x
3. Osmanlıoğlu Ş. Acute Puerperal Uterine Inversion: A Case Report. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2021;225(2):180-182. DOI: 10.1055/a-1250-8885
4. Wendel MP, Shnaekel KL, Magann EF. Uterine Inversion: A Review of a Life-Threatening Obstetrical Emergency. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2018; 73(7):411-417. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000580
5. Цхай ВВ. Выворот матки – проблема знаний и практических навыков акушеров-гинекологов. *Status Praesens*. 2022;86(5):77-81. [Tskhay VB. Uterine inversion is a problem of knowledge and practical skills of obstetricians and gynecologists. *Status Praesens*. 2022;86(5):77-81. (In Russian)]
6. Мочалова МН, Сидоркина АГ, Мудров ВА. Современные методы прогнозирования и диагностики послеродового кровотечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):13-21. [Mochalova MN, Sidorkina AG, Mudrov VA. Modern methods for predicting and diagnosing postpartum hemorrhage. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):13-21. (In Russian)]
7. Wendel MP, Shnaekel KL, Magann EF. Uterine Inversion: A Review of a Life-Threatening Obstetrical Emergency. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2018; 73(7):411-417. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000580
8. Kurniawati EM. Successful use of condom catheters for management of uterine inversion: Case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2022; 94:107076. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107076
9. Kumari S, Singh V, Ray A, Swain A. Post-partum complete acute uterine inversion: A coordinated multi-disciplinary approach ameliorates an obstetric nightmare, a case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11(2):793-795. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1164_21

10. Matsubara S. An intrauterine balloon for puerperal uterine inversion is not only for hemostasis but also for prophylaxis against reinversion: A letter to the editor. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2022;(97):107397. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107397

11. Rebolledo G, Nilsen I, Falkegård M, Aarseth T. Akutt uterusinversjon. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2022;30;142(12). DOI: 4045/tidsskr.22.0064

Сведения об авторах

Цхай Виталий Борисович, д. м. н., профессор, заведующий кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +79232872134; e-mail: tchai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Костарева Ольга Васильевна, к. м. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +79135907290; e-mail: olgakostar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2396-2475>

Куприянова Юлия Николаевна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +792323147001; e-mail: skuratova-julia96@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4357-6793>

Моисеев Дмитрий Олегович, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, адрес: Российская Федерация, 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; тел: +79632639460; e-mail: gynecologistmoiseev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9892-6845>

Author information

Vitaly V. Tskhay, Dr. Med. Sci., Professor, head of Department of Perinatology, obstetrics and gynecology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79232872134; e-mail: tchai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Olga V. Kostareva, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135907290; e-mail: olgakostar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2396-2475>

Yulia N. Kupriyanova, assistant of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +792323147001; e-mail: skuratova-julia96@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4357-6793>

Dmitry O. Moiseev, doctor obstetrician-gynecologist of the gynecological department, Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood; Address: 2a Academician Kirensky, Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660074; Phone: +79632639460; e-mail: gynecologistmoiseev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9892-6845>

Дата поступления: 09.12.2022

Дата рецензирования: 02.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 09 December 2022

Revision Received 02 May 2023

Accepted 26 June 2023

© САВИНЦЕВА Е. В., ВАЛЕТДИНОВ Д. А., ФЕДОТОВА Н. Н., СЫСОЕВ П. Г.

УДК 616.24-002.53

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-112-116

Клинический случай туберкулеза легких у пациентки с низкой приверженностью к лечению

Е. В. Савинцева^{1,2}, Д. А. Валетдинов¹, Н. Н. Федотова², П. Г. Сысоев^{1,2}

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск 426056, Российская Федерация

² Республиканская клиническая туберкулезная больница, Ижевск 426039, Российская Федерация

Резюме. Одной из ключевых проблем фтизиатрии в настоящее время является рост больных с лекарственной устойчивостью. В связи с этим, исследования, посвященные изучению механизмов развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, являются своевременными и актуальными. Цель данной работы – показать формирование лекарственной устойчивости в динамике заболевания на основе реального клинического случая. В статье описана сложность лечения больной туберкулезом легких в связи с низкой приверженностью её к лечению и развитием на этом фоне резистентности к противотуберкулезным препаратам.

Ключевые слова: приверженность к лечению, лекарственная устойчивость, МЛУ, ШЛУ.

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

Для цитирования: Савинцева ЕВ, Валетдинов ДА, Федотова НН, Сысоев ПГ. Клинический случай туберкулеза легких у пациентки с низкой приверженностью к лечению. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-112-116

A clinical case of pulmonary tuberculosis in a patient with low adherence to treatment

E. V. Savintseva^{1,2}, D. A. Valetdinov¹, N. N. Fedotova², P. G. Sysoev^{1,2}

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk 426056, Russian Federation

² Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Izhevsk 426039, Russian Federation

Abstract. One of the key problems of phthiology currently is the growth in the number of patients with drug resistance. In this connection, works devoted to the study of mechanisms of drug resistance development in Mycobacterium tuberculosis are timely and relevant. The purpose of this paper is to show the formation of drug resistance in dynamics of the disease based on a real clinical case. The article describes the complexity of treating a patient with pulmonary tuberculosis due to her low adherence to treatment and the development of resistance to anti-tuberculosis drugs against this background.

Key words: adherence to treatment, drug resistance, MDR, XDR.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Savintseva EV, Valetdinov DA, Fedotova NN, Sysoev PG. A clinical case of pulmonary tuberculosis in a patient with low adherence to treatment. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-112-116

Введение

Туберкулез легких – одна из важнейших современных медико-социальных проблем вследствие широкой распространенности, высокой инвалидизации и смертности заболевших [1]. Последовательная реализация в Российской Федерации программ по борьбе с туберкулезом позволила достичь существенных успехов в улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу, это проявляется в улучшении динамики основных эпидемиологических показателей. Тем не менее, по мере улучшения эпидемической ситуации, одной из основных проблем фтизиатрии является рост больных с множественной (МЛУ ТБ) и широкой (ШЛУ ТБ) лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 3].

В связи с этим, повышение эффективности лечения больных туберкулезом является одной из приоритетных задач международной стратегии «End TB». Появляются новые высокоэффективные режимы химиотерапии, основанные на новых

противотуберкулезных препаратах, но важнейшим препятствием на пути повышения их эффективности остается низкая приверженность пациентов к лечению [4, 5]. Она приводит к развитию широкой лекарственной устойчивости к противотуберкулезным химиопрепаратам, а также приобретению тяжелых клинических форм туберкулеза, и, как следствие, появлению осложнений и смерти пациента. Поэтому важной задачей фтизиатрии является формирование устойчивого уровня приверженности пациента к противотуберкулезной терапии на протяжении всего курса лечения.

В этой статье мы хотим представить клинический случай туберкулеза легких у пациентки, низкая приверженность к лечению которой привела к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, снижению эффективности проводимой терапии и прогрессированию заболевания.

Клинический случай

Из анамнеза жизни пациентки известно, что она не замужем, живёт по месту прописки с мамой, иногда у друзей. Из вредных привычек отмечает курение, злоупотребление алкоголем, в 16 лет употребление наркотика «ВИНТ». Гинекологический анамнез: две беременности (медицинский аборт, выкидыш). Из перенесенных заболеваний вирусный гепатит (HCV) с 2014 г., сифилис в 2006 г. (пролеченный).

Резкое ухудшение состояния возникло 29.11.2021, в связи с чем была доставлена бригадой СМП в противотуберкулезное учреждение в тяжелом состоянии с жалобами на лихорадку, одышку в покое и при разговоре, кашель с отделением слизисто-гноющей мокроты, тяжесть в груди, общая слабость, слабость в ногах, головокружение, снижение веса. Объективно: истощена, вес 51 кг. Положение пассивное, лежит. Акроцианоз. В легких дыхание везикулярное жесткое, ослаблено в нижних отделах, разнокалиберные сухие и влажные хрипы с обеих сторон. Сатурация SpO₂ 92 % на атмосферном воздухе, температура 38,7 °С. ЧДД 26 в минуту. АД 86/42 мм рт. ст. ЧСС 120 ударов в минуту. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, плотная. По данным лучевого исследования, у пациента были обнаружены с обеих сторон в верхних долях и нижней доле левого легкого множественные разнокалиберные полости распада, сливающиеся между собой и сообщающиеся с просветами бронхов, обширные участки инфильтрации легочной ткани, с обеих сторон по всем легочным полям множественные, сливного характера

очаги. Во втором и четвертом сегментах (S2+4) правого легкого, а также в шестом и десятом сегментах (S6+10) левого легкого кальцинаты. В средостении многочисленные лимфоузлы, до 11 по короткой оси (рис. 1). По данным ультразвукового исследования, признаки диффузных изменений печени, деформация желчного пузыря, нефроптоз справа, микрокиста правой почки. По данным электрокардиограммы, ЧСС 120 ударов в минуту, синусовая тахикардия, признаки хронической гипоксии миокарда. По данным микроскопического, бактериологического, генетического исследования мокроты было выявлено выраженное бактериовыделение, учитывая распространенный процесс в легочной ткани (ПЦР – обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ), устойчивые к изониазиду и рифампицину, микроскопия – МБТ в большом количестве). По лабораторным данным, анемия легкой степени тяжести (95 г/л), относительная лимфопения (11 %), гипопропротеинемия (51,5 г/л), СРБ 380 мг/л, гиперстенурия (1035 г/л), лейкоцитурия (25-30 ед./в поле зрения). В результате всестороннего обследования пациенту был выставлен диагноз: Казеозная пневмония обоих лёгких в фазе распада и обсеменения, МБТ+. ШЛУ: устойчивость к HRSKmEZPtCapLfxMfx (табл.). Осложнение: ДН II степени. Кахексия. Токсическая кардиопатия. Синусовая тахикардия. ХСН I. Анемия I степени. Сопутствующий: токсическая полинейропатия. Хронический гепатит смешанной этиологии (HCV, алиментарный) 1 степени активности. Хронический бронхит смешанного генеза.

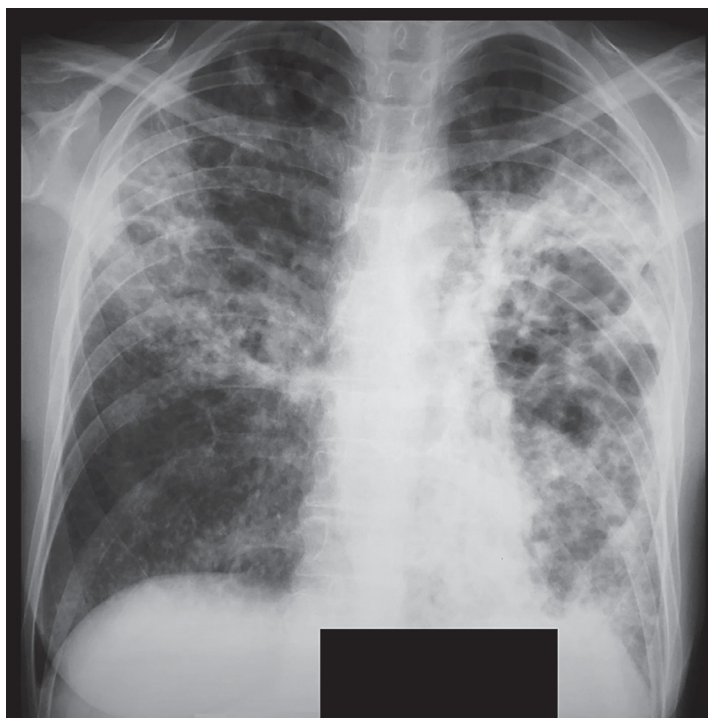


Рисунок 1. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции, 30.11.2021.

Figure 1. Posteroanterior chest radiograph, 30.11.2021.

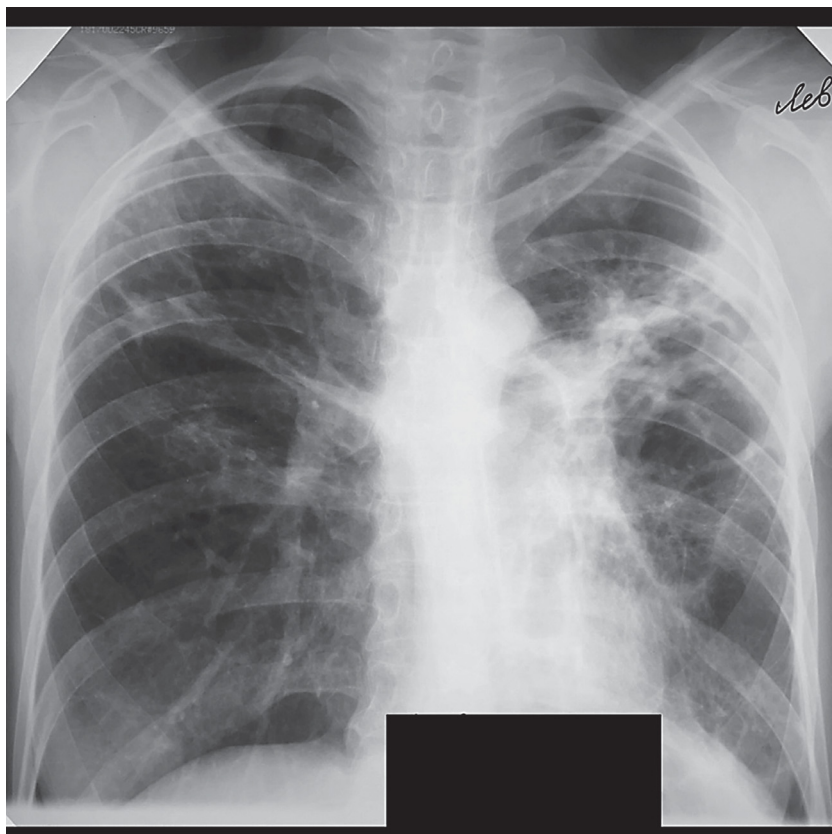


Рисунок 2. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции, 7.06.2022.
Figure 2. Posteroanterior chest radiograph, 7.06.2022.

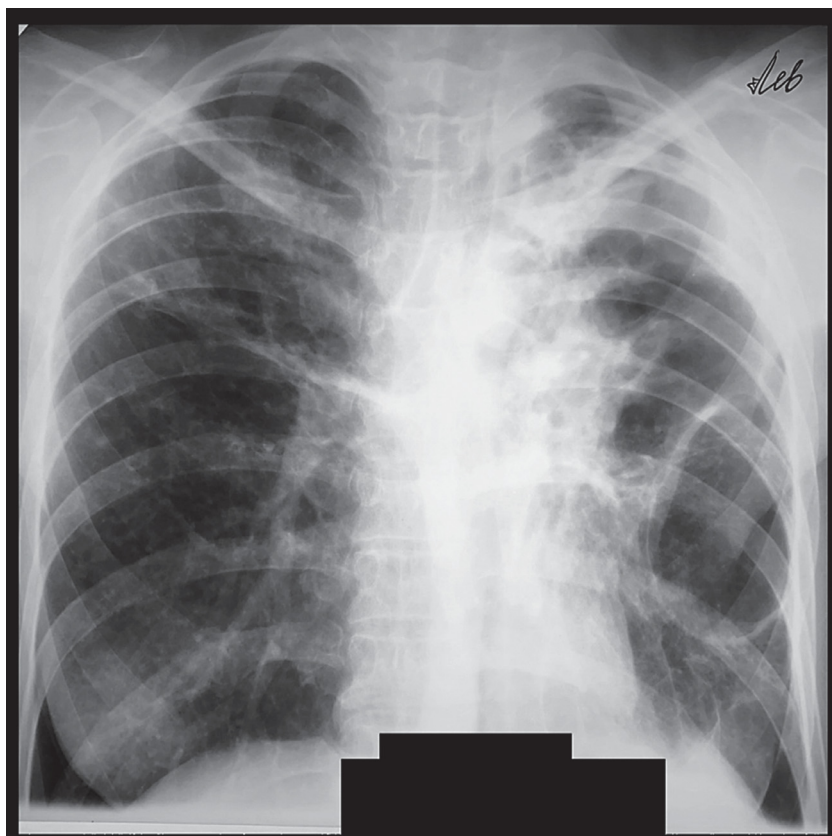


Рисунок 3. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции, 8.11.2022.
Figure 3. Postero anterior chest radiograph, 8.11.2022.

Результаты теста на чувствительность к лекарственным препаратам

Table

Results of the drug sensitivity test

Дата результата	H	R	Z	E	S	Km	Am	Cap	Sfx	Lfx	Mfx	Pt	Cs	Lzd	Bq	PAS
20.05.14	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.12.21	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
12.06.22	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
17.12.22	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамидин, Am – амикацин, Pt – протинамид, Cap – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Bq – бедаквилин.

Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, S – streptomycin, Km – kanamycin, Am – amikacin, Pt – protionamide, Cap – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mfx – moxifloxacin, Sfx – sparfloxacin, Cs – Cycloserine, PAS – aminosalicilic acid, Lzd – linezolid, Bq – bedaquiline.

Пациентка была пролечена по 4 индивидуализированному режиму химиотерапии: циклосерин, спарфлоксацин, линезолид, бедаквилин. С 29.11.2021 по 15.06.2022 получено 192 дозы. В динамике 2014-2021 гг. появилась устойчивость к другим антибиотикам (табл.).

На 1.06.22 состояние средней степени тяжести, самостоятельно передвигается. АД 110/60 мм рт. ст. Менее выражен бронхообструктивный синдром. ЧДД 20 в минуту, ЧСС 86 ударов в минуту, сатурация SpO₂ 96 % на атмосферном воздухе, одышка отсутствует. Температура 36,7 °С. Бактериовыделение сохраняется (МБТ+). По данным лучевого исследования, динамика положительная: слева объем легкого уменьшен, в верхней доле и шестом сегменте (S6) инфильтрация легочной ткани, полости распада, фиброзно-рубцовые изменения. Справа в верхней доле разнокалиберные очаги, фиброз, буллы (рис. 2). По лабораторным данным динамика положительная, признаки анемии, гипопротеинемии, гиперстенурии, лейкоцитурии отсутствуют. Пациентка 15.06.22 самовольно покинула противотуберкулезное учреждение, в течение пяти месяцев находилась дома, отказывалась от лечения и госпитализации.

Ухудшение состояния 4.11.22, вызов бригады СМП, повторная госпитализация в противотуберкулезное учреждение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, периодический подъемом температуры тела до 38 °С, кашель с отхождением мокроты зеленого цвета, выраженную общую слабость, сердцебиение. Пациентка передвигается с трудом. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Кахексия, вес 40 кг. ЧДД 22 в минуту. Дыхание в легких ослабленное, сухие хрипы с обеих сторон. АД

90/60 мм рт. ст. ЧСС 102 удара в минуту. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, плотная.

По данным от 8.11.2022 лучевого исследования слева объем легкого уменьшен, в верхней доле и S6 инфильтрация легочной ткани и полости распада, фиброзно-рубцовые изменения, в нижней доле тонкостенные буллы. Справа в уменьшенной верхней доле разнокалиберные очаги, фиброз, буллы; в нижней доле на фоне усиления легочного рисунка очаги, средней интенсивности. Корни в фиброзе, смещены вверх. Органы средостения смещены влево (рис. 3).

По решению врачебной комиссии (ВК) от 19.12.2022, на основании клинко-рентгенологической картины и лабораторных данных, был пересмотрен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ+. ШЛУ: устойчивость к HRSKmEZBqLfxMfx (табл.). Осложнения: ДН 2 степени. Сопутствующие заболевания: хронический бронхит смешанного генеза, неполная ремиссия. Токсическая кардиопатия. Синусовая тахикардия. ХСН I. Хронический гепатит смешанной этиологии (НСV, алиментарный) 1 степени активности. Токсическая полинейропатия.

По решению ВК, был назначен 5 режим химиотерапии, категория «после прерывания», появилась устойчивость к бедаквилину (табл.). ПТХ: спарфлоксацин, линезолид, протинамид, аминосалициловая кислота, капреомицин.

В ходе лечения была проведена беседа врачом фтизиатром о тяжелом состоянии пациента, возможных последствиях частого отказа от лечения и необходимости ответственного подхода к лечению.

На 19.01.23 состояние пациента было стабилизировано, клинко-рентгенологическая динамика

положительная, однако бактериовыделение сохраняется (МБТ+). Лечение продолжается.

Заключение

Наш клинический пример демонстрирует рост лекарственной устойчивости в динамике заболевания, а также приобретение хронической формы туберкулеза по причине неоднократного нарушения режима лечения. Несмотря на то, что лечение проводится новыми противотуберкулезными препаратами и имеется положительная клиничко-рентгенологическая динамика, бактериовыделение продолжает сохраняться. Несмотря на ШЛУ ТБ, на 19.01.2023 удалось стабилизировать состояние пациентки, благодаря обеспечению доступа к противотуберкулезным препаратам резервного ряда. Особенностью данной пациентки является низкая мотивация и низкая приверженность к терапии туберкулеза. В совокупности это требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациента, привлечения разных специалистов, таких как клинический психолог, психиатр, нарколог. Это ставит серьезный вопрос о создании необходимых условий для изоляции, лечения и реабилитации данной группы пациентов [6].

Литература / References

1. Tuberculosis / Fact sheets / World Health Organization. 2022;10. Accessed March 29, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Эргешов АЭ, Пунга ВВ. Пути оптимизации лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом лёгких в Российской Федерации. *Фтизиопульмонология*. 2017;(1):10-6. [Ergeshov AE, Punga VV. Ways to optimize the treatment of MDR-TB/XDR-TB patients pulmonary tuberculosis in the Russian Federation. *Phthiopulmonology*. 2017;(1):10-6. (In Russian)]
3. Эргешов АЭ, Пунга ВВ, Русакова ЛИ, Якимова МА, Измайлова ТВ. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;(8):11-5. [Ergeshov AE, Punga VV, Rusakova LI, Yakimova MA, Izmailova TV. Epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation. *Science, New Technologies and Innovations in Kyrgyzstan*. 2017;(8):11-5. (In Russian)]
4. Филиппов АВ, Мельникова ИН, Косенков СА, Кубракова ЕП, Титомер АИ, Казаков АИ. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019;1:42-49. [Filippov AV, Melnikova IN,

Kosenkov SA, Kubrakova EP, Titomer AI, Kazakov AI. Evaluation of the treatment adherence in TB-patients: experience of the graduated scale in the in-patient clinic. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2019;(1):42-49. (In Russian)]

5. WHO Global TB Programme. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2022;10. Accessed March 29, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/implementing-the-end-tb-strategy-the-essentials_-2022-update.pdf

6. Наумова ТА, Шкляев АЕ, Реверчук ИВ, Гимазова ЛФ. Коммуникативная компетентность врача как фактор готовности специалиста к профессиональной деятельности. *Alma mater (Вестник высшей школы)*. 2017;(12):71-77. [Naumova TA, Shklyayev AE, Reverchuk IV, Gimazova LF. Communicative competence of a doctor as a factor of a specialist's readiness for professional activity. *Alma Mater (Vestnik Vyshey Shkoly)*. 2017;(12):71-77. (In Russian)]

Сведения об авторах

Савинцева Елена Валерьевна, ассистент кафедры фтизиатрии, Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; Республиканская клиническая туберкулезная больница; адрес: Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Кирова, 40а; тел.: +7(950)1673877; e-mail: dzuseov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>

Валетдинов Дамир Ахатович, студент 6 курса лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; тел.: +7(909)0644977; e-mail: damir.valetdinov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4311-3959>

Федотова Наталья Николаевна, врач-фтизиатр, заведующий отделением внелегочного туберкулеза, Республиканская клиническая туберкулезная больница; адрес: Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Кирова, 40а; тел.: +7(912)8727504; e-mail: Totdzav@rktb.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0696-5826>

Сысов Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; тел.: +7(904)3162812; e-mail: docspg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>

Author information

Elena V. Savintseva, assistant of the department of phthiology, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation 426056; Republican Clinical Tuberculosis Hospital Address: 40a, Kirova Str., Izhevsk, Russian Federation 426039; Phone: +7(950)1673877; e-mail: dzuseov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>

Damir A. Valetdinov, 6th year student of the medical faculty, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation 426056; Phone: +7(909)0644977; e-mail: damir.valetdinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4311-3959>

Natalya N. Fedotova, phthiatrician, head of the extrapulmonary tuberculosis department, Republican Clinical Tuberculosis Hospital Address: 40a, Kirova Str., Izhevsk, Russian Federation 426039; Phone: +7(912)8727504; e-mail: Totdzav@rktb.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0696-5826>

Pavel G. Sysoev, Dr.Med.Sci., associate professor of the department of phthiology, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation 426056; Phone: +7(904)3162812; e-mail: docspg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>

Дата поступления: 30.03.2023

Дата рецензирования: 21.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 30 March 2023

Revision Received 21 June 2023

Accepted 26 June 2023