

ISSN 2071-5943

Том 22

№ **03**

2023

**УРАЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



Учредитель журнала:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень научных специализированных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина;**
- 3.2. Профилактическая медицина;**
- 3.3. Медико-биологические науки;**
- 3.4. Фармацевтические науки**

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайтах:

Журнала <https://umj.usma.ru>

Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028
Email: uralmedjournal@gmail.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена – свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен в типографии ИП Копыльцов П.И.

394052, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.

Тел.: 89507656959. E-mail: Kopyltsow_Pavel@mail.ru

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Том 22
№ 3
URAL MEDICAL JOURNAL 2023

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun O.P., Ekaterinburg, Russia

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova I.V., Ekaterinburg, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Казачков Е.Л., Челябинск, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Bazarnyi V.V., Ekaterinburg, Russia
Borzunov D.Yu., Ekaterinburg, Russia
Volkova L.I., Ekaterinburg, Russia
Kazachkov E.L., Chelyabinsk, Russia
Izmozherova N.V., Ekaterinburg, Russia
Leshchenko I.V., Ekaterinburg, Russia
Maksimov D.M., Ekaterinburg, Russia
Oboskalova T.A., Ekaterinburg, Russia
Rudnov V.A., Ekaterinburg, Russia
Smolenskaya O.G., Ekaterinburg, Russia
Ufimtseva M.A., Ekaterinburg, Russia

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баранов А.А., Москва, Россия
Важенин А.В., Челябинск, Россия
Владими́рофф Ю.В., Кембридж,
Великобритания
Голухова Е.З., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Олесен Дж, Копенгаген, Копенгаген,
Дания
Стародубов В.И., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

Baranov A.A., Moscow, Russia
Vazhenin A.V., Chelyabinsk, Russia
Wladimiroff Ju.W., Cambridge,
United Kingdom
Golukhova E.Z., Moscow, Russia
Drapkina O.M., Moscow, Russia
Kutepov S.M., Ekaterinburg, Russia
Moskalev A.A., Syktyvkar, Russia
Namazova-Baranova L.S., Moscow, Russia
Olesen Jes, Copenhagen,
Denmark
Starodubov V.I., Moscow, Russia
Usachev D.Yu., Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....6

Яковлева С.В., Пирогова И.Ю.

Внутренние болезни

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО АВТОНОМНОЙ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА У БОЛЬНЫХ С ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ 13

Чжен Т.Р., Киселева Т.П.

Эндокринология

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И ОБЪЕМОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 22

Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Андреева Е.Н.

Эндокринология

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИИНФАРКТНОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ..... 28

Степанова И.В., Иванова Г.Р.

Психиатрия и наркология

ОРБИТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РИНОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ..... 37

Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е., Извин А.И., Пономарева М.Н., Измайлова А.А., Юдина С.С.

Оториноларингология

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ РАБОТОЙ В УСЛОВИЯХ ЗАПЫЛЕННОСТИ..... 46

Пшеничникова И.М.

Фтизиатрия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДЕЛЕЙ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ..... 57

Косова А.А., Чалана В.И.

Эпидемиология

ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ ТРУДА И РЕСПИРАТОРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ В ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОМ И ГИДРОМЕТАЛЛУРГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ МЕДИ..... 64

Гусельников С.Р., Гоголева О.И., Липатов Г.Я., Плотко Э.Г., Адриановский В.И., Самылкин А.А., Шмакова Е.Е., Наричина Ю.Н., Рыжкова И.А., Нефёдова Ю.Н.

Медицина труда

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ УКРОЧЕННОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РАННИЕ СРОКИ..... 74

Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г., Черных Н.А., Эргешов А.Э.

Фтизиатрия

СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ АКАРДИАЛЬНОЙ ДВОЙНИ..... 81

Якимова А.В., Миляева Н.М., Пинчук А.А., Даценко Н.С.

Акушерство и гинекология

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И НЕОБХОДИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕНТГЕННЕКОНТРАСТНЫМИ ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ ОРБИТЫ..... 88

Колесников А.В., Пшеничников Д.С., Кирсанова И.В., Кочетыгова Д.Д.

Офтальмология

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ УРОКИНАЗЫ, Т-КАДГЕРИНА И АДИПОНЕКТИНА В РАЗВИТИИ ЭНДОГЕННЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ..... 96

Шелег Д.А., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Нейфельд Е.А.

Психиатрия и наркология

ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО И СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ 108

Городничева А.В., Пономарев И.А., Сиденкова А.П.

Психиатрия и наркология

ОЦЕНКА ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОБЛАСТИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ 118

Васильев Д.Е., Тимерзянов М.И., Валеева Ю.В., Киясова Е.В.

Гигиена. Общественное здоровье и организация здравоохранение, социология и история медицины

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ PALB2 И SNEK2 И НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК 126

Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В., Дорофеев А.В., Борзунова Т.И.

Онкология, лучевая терапия

КАРДИАЛГИИ И ОБМОРОКИ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ 137

Созонов А.В., Царькова С.А., Трунова Ю.А.

Педиатрия

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ..... 145

Долгова О.Б., Ромодановский П.О.

Судебная медицина

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

FACTORS ASSOCIATED WITH THE PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN YOUNG ADULTS.....6

Yakovleva S.V., Pirogova I.Yu.

Internal medicine

CLINICAL MANIFESTATIONS OF FUNCTIONALLY AUTONOMOUS CORTISOL SECRETION IN PATIENTS WITH ADRENAL MASSES..... 13

Chzhen T.R., Kiseleva T.P.

Endocrinology

CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX AND PROSTATE VOLUME IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA 22

Volkov S.N., Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Tereshchenko V.I., Stepanchenko V.S., Andreeva E.N.

Endocrinology

NEUROBIOLOGICAL FACTORS OF AGGRESSIVE BEHAVIOR IN PATIENTS WITH MULTI-INFARCTION DEMENTIA..... 28

Stepanova I.V., Ivanova G.R.

Psychiatry and addiction medicine

ORBITAL COMPLICATIONS OF RHINOGENIC ETIOLOGY IN CHILDREN: SOME ASPECTS..... 37

Veshkurtseva I.M., Kuznetsova N.E., Izvin A.I., Ponomareva M.N., Izmailova A.A., Yudina S.S.

Otorhinolaryngology

BIOCHEMICAL CRITERIA FOR PULMONARY SURFACTANT DAMAGE IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH PREVIOUS WORK IN DUSTY CONDITIONS 46

Pshenichnikova I.M.

Fthisiatry

PREDICTING THE DYNAMICS OF NOROVIRUS INFECTION USING TIME SERIES MODELS..... 57

Kosova A.A., Chalapa V.I.

Epidemiology

OCCUPATIONAL HEALTH ISSUES AND RESPIRATORY TOXICITY OF A COMPLEX OF HARMFUL FACTORS IN ELECTROLYTIC AND HYDROMETALLURGICAL COPPER PRODUCTION 64

Gusel'nikov S.R., Gogoleva O.I., Lipatov G.Ya., Plotko E.G., Adrianovsky V.I., Samylkin A.A., Shmakova E.E., Naritsyna Yu.N., Ryzhkova I.A., Nefedova Yu.N.

Labor medicine

CASE REPORTS

EFFICACY OF A SHORTER CHEMOTHERAPY REGIMEN IN A PATIENT WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WITH EARLY SURGICAL INTERVENTION..... 78

Chumovатов N.V., Komissarova O.G., Chernyh N.A., Ergeshov A.E.

Fthisiatry

A CASE OF OBSERVING CARDIAC TWINS..... 81

Yakimova A.V., Milyaeva N.M., Pinchuk A.A., Datsenko N.S.

Obstetrics and gynecology

DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND THE NEED FOR A COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT OF PATIENTS WITH X-RAY NON-CONTRAST ORBITAL FOREIGN BODIES..... 88

Kolesnikov A.V., Pshennikov D.S., Kirsanova I.V., Kochetygova D.D.

Optalmology

LITERATRE REVIEWS

THE ROLE OF UROKINASE, T-CADHERIN AND ADIPONETIN IN THE DEVELOPMENT OF ENDOGENOUS DEPRESSIVE DISORDERS 96

Sheleg D.A., Karagyaur M.N., Primak A.L., Neyfeld E.A.

Psychiatry and addiction medicine

HYPERKINETIC DISORDER AND ATTENTION DEFICIENCY AND HYPERACTIVITY SYNDROME IN ADULTS 108

Gorodnicheva A.V., Ponomarev I.A., Sidenkova A.P.

Psychiatry and addiction medicine

ASSESSMENT OF THE LEGAL REGULATION OF FORENSIC MEDICAL BUREAU ACTIVITIES IN THE FIELD OF ANTI-EPIDEMIC MEASURES 118

Vasiliev D.E., Timerzyanov M.I., Valeeva Yu.V., Kiyasova E.V.

Hygiene

Public health and health organization, sociology and history of medicine

GERMLINE MUTATIONS IN THE PALB2 AND CHEK2 GENES AND HEREDITARY CANCER..... 126

Golotyuk M.A., Berezhnoj A.A., Kazanceva N.V., Dorofeev A.V., Borzunova T.I.

Oncology, radiation therapy

PEDIATRIC CHEST PAIN AND SYNOPSIS IS A CURRENT PROBLEM OF PEDIATRICS..... 137

Sozonov A.V., Tsarkova S.A., Trunova Y.A.

Pediatry

HISTORICAL PRECONDITIONS FOR THE FORMATION OF A QUALITY CONTROL SYSTEM FOR FORENSIC EXAMINATIONS 145

Dolgova O.B., Romodanovsky P.O.

Forensic Medicine

Факторы, ассоциированные с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возрастаСофия Васильевна Яковлева¹✉, Ирина Юрьевна Пирогова²¹ Медицинский центр Лотос, Челябинск, Россия^{1,2} Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ ysv9090831979@gmail.com**Аннотация**

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое метаболическое, ассоциированное с инсулинорезистентностью, заболевание с высоким потенциалом к прогрессированию и росту распространенности среди населения всех стран. Поиск модифицируемых факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, особенно среди лиц молодого возраста, является актуальной задачей здравоохранения. В настоящее время активно обсуждается взаимосвязь обеспеченности витамином D и высокой частоты метаболических нарушений у лиц молодого возраста и его вклад в прогрессирование НАЖБП. **Цель работы** – выявить взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и уровнем обеспеченности витамином D у молодых мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** В исследование включены 123 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 44 лет. Сформированы две группы: основную группу составили пациенты с НАЖБП, группу контроля – пациенты без НАЖБП. Выполнен анализ антропометрических данных, в плазме крови определены показатели липидного обмена, уровень глюкозы, инсулина, 25(OH)D. Рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Стеатоз и фиброз печени верифицирован методом транзитной эластометрии. Характер и сила взаимосвязи переменных оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** Выявлены значимые ассоциации между уровнем 25(OH)D, показателями стеатоза, фиброза печени, окружностью талии, НОМА- IR. **Обсуждение.** Недостаточная обеспеченность витамином D этиопатогенетически связана с развитием метаболического синдрома (МС) и НАЖБП. **Заключение.** Низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована как с выраженностью стеатоза печени, так и с компонентами метаболического синдрома. Своевременное выявление дефицита и дотация витамина D, может снизить тяжесть метаболических нарушений и прогрессирование НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, недостаток витамина D, дефицит витамина D, молодые мужчины

Для цитирования: Яковлева С.В., Пирогова И.Ю. Факторы, ассоциированные с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):6–12. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-6-12>

© Яковлева С.В., Пирогова И.Ю., 2023

© Yakovleva S.V., Pirogova I.Yu., 2023

Factors associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in young adults

Sofija V. Yakovleva¹✉, Irina Yu. Pirogova²

¹ Lotus Medical Center, Chelyabinsk, Russia

^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ ysv9090831979@gmail.com

Abstract

Introduction Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease associated with insulin resistance, with a high potential for progression and increased prevalence among the population of all countries. The search for modifiable factors associated with the development of NAFLD, especially among young people, is an urgent healthcare task. The relationship between vitamin D availability and the high incidence of metabolic disorders in young adults and its contribution to the progression of NAFLD is currently under active discussion. **The aim of the work** was to reveal the relationship between the components of metabolic syndrome and the level of vitamin D supply in young men with NAFLD. **Materials and methods** The study enrolled 123 male patients aged 18–44 years. Two groups were formed: the main group consisted of the patients with NAFLD, the control group – the patients without NAFLD. Anthropometric data were analyzed; blood plasma parameters of lipid metabolism, glucose, insulin, 25(OH)D levels were determined. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Steatosis and hepatic fibrosis were verified by transient elastometry. The nature and strength of the relationship of the variables were assessed using the Spearman rank correlation coefficient. **Results** Significant associations were found between 25(OH)D levels, steatosis scores, liver fibrosis, waist circumference, and NOMA-IR. **Discussion** Insufficient vitamin D supply is etiopathogenetically associated with the development of metabolic syndrome (MS) and NAFLD. **Conclusion** Low serum vitamin D concentrations are associated with both the severity of hepatic steatosis and components of the metabolic syndrome. Timely detection of vitamin D deficiency and supplementation can reduce the severity of metabolic disorders and progression of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, vitamin D deficiency, young men

For citation: Yakovleva SV, Pirogova IYu. Factors associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in young adults. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):6–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-6-12>

ВВЕДЕНИЕ

НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в России [1] и в мире [2]. НАЖБП – мультисистемное заболевание, имеющее не только печеночную коморбидность, но и сердечно-сосудистую. Взаимообусловленность метаболических нарушений и прогрессирования НАЖБП, диктует необходимость поиска модифицируемых факторов, инициирующих инсулинорезистентность с целью своевременного скрининга и коррекции. Так как НАЖБП в настоящее время рассматривается как предиктор развития более тяжелых клинических проявлений метаболического синдрома, то представляет научный интерес изучение влияния концентрации витамина D в сыворотке крови на частоту, выраженность компонентов метаболического синдрома и тяжесть стеатоза печени. Инсулинорезистентность вызывает накопление жирных кислот в печени путем подавления секреции липопротеидов очень низкой плотности и переноса свободных жирных кислот из печени [3], что инициирует и поддерживает формирование стеатоза печени. Согласно тео-

рии «трёх ударов», условиями для прогрессирования НАЖБП являются: стеатоз, липотоксичность и воспаление [4]. Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора каппа-β в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает синтез провоспалительных цитокинов через активацию печеночных макрофагов. Уже на стадии стеатоза риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти повышается на 64 % [5–7]. Атерогенная дислипидемия, гипертриглицеридемия, вызванная НАЖБП, независимо связана с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При этом стеатоз остается независимо связанным с фатальными рисками пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов [9]. Частое сочетание НАЖБП с абдоминальным ожирением обуславливает прогрессирование НАЖБП до стадии фиброза [10], который определяет прогноз у данной категории пациентов. При ожирении в большинстве случаев наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D в сыворотке крови [11–15] из-за депонирования его в жировой ткани. В то же время предполагает-

ся, что дефицит витамина D может способствовать накоплению жира в организме [15–20] и развитию инсулинорезистентности. Учитывая ограниченное количество исследований, изучение взаимосвязей компонентов метаболического синдрома у молодых мужчин с НАЖБП с уровнем обеспеченности витамином D представляются чрезвычайно актуальными.

Цель исследования – выявить взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и уровнем обеспеченности витамином D у молодых мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тип исследования: поперечный срез (cross-sectional study). Исследование проведено на базе Медицинского центра «Лотос» в 2015–2019 гг. Обследовано 123 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 44 лет, обратившихся для профилактического осмотра, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследованные не имели в анамнезе клинически значимой патологии печени, почек, желудочно-кишечного тракта, которые могли бы повлиять на метаболизм витамина D. Критериями исключения были длительное и частое пребывание на солнце, использование препаратов, содержащих соли кальция и витамин D. Обследование пациентов проводилось в период с сентября по май.

Сформированы две группы: основную группу составили пациенты с НАЖБП, группу контроля – пациенты без НАЖБП. Оценка антропометрических данных включала измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) стандартными методами. За норму принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²; избыточный вес верифицировали при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ожирение – при ИМТ > 30 кг/м². О висцеральном типе ожирения, согласно рекомендациям¹, свидетельствовала ОТ > 94 см. Измерение ОТ проводили в вертикальном положении пациента на середине между нижнелатеральным краем нижнего ребра и вершиной гребня подвздошной кости. В плазме крови определяли показатели липидного обмена, уровень глюкозы, инсулина, 25(ОН)D, показатели цитолиза. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень 25(ОН)D определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США) с использованием соответствующих диагностических реагентов, контроля и калибратора фирмы производителя методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяли уровень

25(ОН)D в сыворотке крови. Стеатоз и фиброз печени верифицировали методом эластометрии на аппарате FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP, рассчитывали индексы неинвазивной оценки стеатоза печени – FLI (Fatty Liver Index) и фиброза печени – NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score).

Статистическую обработку проводили с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics 2019 г. Нормальность распределения в выборках оценивали с помощью коэффициента Шапиро – Уилка. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов: χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с использованием медианы и межквартильного размаха (Me(Q1–Q3)). Характер и сила взаимосвязи переменных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при сравнении двух групп по уровню количественных признаков применялся непараметрический критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,16$). Различия между группами были статистически значимы по антропометрическим характеристикам. Медиана ИМТ соответствовала ожирению 1 степени, а ОТ – висцеральному ожирению в группе молодых мужчин с НАЖБП. В группе контроля ИМТ и ОТ соответствовали норме. Пациенты обеих групп жалоб не предъявляли.

Результаты сравнительной оценки антропометрических показателей в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительная характеристика антропометрических показателей пациентов Me [25%–75%]

Показатель	Группа с НАЖБП (n = 91)	Контрольная группа без НАЖБП (n = 32)
Возраст, годы	37 (34–42)	35 (30–42,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,1 (28–34)	23,4 (22,5–24,4) *
Окружность талии, см	104 (98–113)	88 (79,7–90)*

Примечание: * Различия статистически значимы.

Согласно данным эластометрии печени в группе исследуемых с НАЖБП стеатоз соответствовал 2 степени, фиброз 0–1 степени, в контрольной группе патологии печени не выявлено ($p = 0,001$). При оценке стеатоза и фиброза печени с помощью расчетных индексов был выявлен только стеатоз в группе мужчин с НАЖБП. Этот факт свидетельствовал о недостаточной эффективности шкалы NFS для выявления фиброза на ранних стадиях (табл. 2).

¹ International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей эластомерии печени, расчетных индексов стеатоза и фиброза печени
Me [25%₀-75%₀]

Показатель	Группа с НАЖБП (n = 91)	Контрольная группа без НАЖБП (n = 32)
САР, дБ/м**	288 (256-334)	187,5 (165,3-197,7) *
FLI	85 (73-94)	23 (13,7-32,5) *
Показатель эластичности печени, кПа	5,8 (4,5-6,6)	4,1 (3,5-4,9) *
NFS	-2,6 (-3,4- (-2,0))	-3,5 (-3,8- (-2,7)) *
Фиброз печени, абс (%)	40 (44)	0 (0) *

Примечание: * Различия статистически значимы, $p < 0,001$. **САР, дБ/м – количественный показатель выраженности стеатоза печени по данным транзиентной эластомерии.

У молодых мужчин с НАЖБП компоненты метаболического синдрома, такие как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность, гликемия натощак, дислипидемия, гипертоническая болезнь регистрировались значимо чаще, чем у их сверстников без НАЖБП. По частоте курения и отягощенной наследственности в отношении сердеч-

но-сосудистых заболеваний различий между группами не выявлено. В группе мужчин без патологии печени в 56,3 % случаев встречался один модифицируемый фактор риска (ФР) на одного пациента, в 31,3 % случаев – два ФР. В группе с НАЖБП два ФР регистрировалось в 60,4 % случаев, три ФР – у 15,4 % исследуемых (табл. 3).

Таблица 3

Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП (n = 91)		p
	абс.	%	абс.	%	
Курение	10	31,3	30	33	=0,858
Гипертоническая болезнь	-	-	52	57,1	=0,001
Отягощенная наследственность по ССЗ	5	15,6	27	29,7	=0,119
Избыточная масса тела	-	-	37	40,6	=0,001
Ожирение	-	-	54	59,4	=0,001
Дислипидемия	28	87,5	91	100,0	=0,001
Гликемия натощак	1	3,1	42	46,1	=0,001
НОМА-IR > 2,7	4	12,5	78	85,7	=0,001
1 модифицируемый ФР	18	56,3	86	94,5	=0,001
2 модифицируемых ФР	10	31,3	55	60,4	=0,001
3 модифицируемых ФР	-	-	14	15,4	=0,001

Согласно рекомендациям за нормальную обеспеченность принимают уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, равный или превышающий 30 нг/мл, за недостаточную – уровень от 30 до 20 нг/мл, за дефицит – уровень ниже 20 нг/мл [21]. По результатам нашего исследования концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у обследованных мужчин варьировала от 6,1 до 36,8 нг/мл. В группе мужчин с НАЖБП медиана уровня витамина D составила 12 (10-16) нг/мл, в группе без патологии печени – 24,8 (21,5-28,9) нг/мл ($p = 0,032$). Таким образом, медиана концентрации витамина D в группе мужчин с НАЖБП значимо отличалась от группы контроля и соответствовала дефициту, в то время как в группе ровесников без стеатоза печени – недостаточности. Распределение обеспеченности витамином D в исследуемых группах представлено на рис. 1.

По результатам исследования уровень кальцидиола, соответствующий норме, имели 3,3 %, не-

достаток витамина D – 28,6 %, а дефицит – 68,1 % мужчин с НАЖБП против 28,1 % ($p = 0,001$), 53,1 % ($p = 0,026$) и 18,8 % ($p = 0,01$) в группе контроля соответственно (рис. 1).

Для решения вопроса о существовании отличий в частоте встречаемости дефицита / недостаточ-

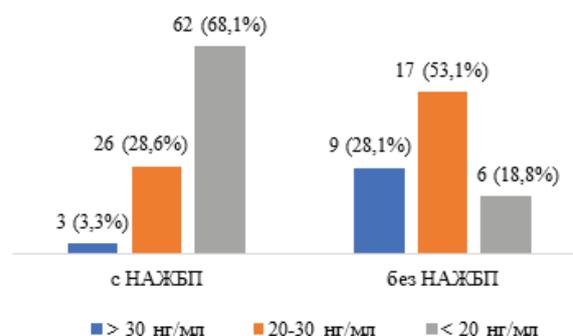


Рис. 1. Распределение обеспеченности витамином D в исследуемых группах

ности витамина D при изолированном стеатозе и сочетании стеатоза и фиброза печени, пациентов разделили на 2 подгруппы: подгруппу 1 составили мужчины с изолированным стеатозом печени, подгруппу 2 – с сочетанием стеатоза и фиброза печени. Частота дефицита витамина D была максимальной в подгруппе пациентов с фиброзом печени и составляла 80 %, в то время как при изолированном стеатозе дефицит встречался в 58,8 %, в группе контроля – 18,8 % случаев. Доля пациентов с недостаточностью витамина D была наибольшей в группе контроля (53,1 %), в подгруппе 1 – 37,3 %, а в подгруппе 2 –

наименьшей и составляла 17,5 %. Уровень 25(ОН)D соответствовал норме в 28,1 % случаев в группе без НАЖБП, у пациентов с изолированным стеатозом – в 3,9 %, с фиброзом печени – в 2,5 % случаев. Различия в частоте встречаемости всех трех уровней обеспеченности витамином D были статистически значимы между группой контроля и подгруппой 1, между группой контроля и подгруппой 2. Значимых отличий частоты встречаемости дефицита / недостаточности витамина D между пациентами с изолированным стеатозом и сочетанием стеатоза и фиброза печени не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

Частота различной обеспеченности витамином D на фоне изолированного стеатоза печени и сочетания стеатоза и фиброза печени

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП (n = 91)				p (критерий Фишера)
	абс.	%	Подгруппа 1 (n = 51)		Подгруппа 2 (n = 40)		
			абс.	%	абс.	%	
Витамин D > 30 нг/мл	9	28,1	2*	3,9	1**	2,5	p1-2 = 0,002; p < 0,05 p1-3 = 0,003; p < 0,05 p2-3 = 1,000; p > 0,05
Витамин D 20–30 нг/мл	17	53,1	19*	37,3	7**	17,5	p1-2 p1-3 p2-3
Витамин D < 20 нг/мл	6	18,8	30*	58,8	32**	80,0	p1-2 p1-3 p2-3

Примечание: различия статистически значимы (p < 0,05) при сравнении: * подгруппы 1 и контрольной группы; ** подгруппы 2 и контрольной группы.

Были изучены взаимосвязи между показателем стеатоза печени и компонентами метаболического синдрома, а также уровнем витамина D в сыворотке крови.

Таблица 5

Анализ корреляционных связей между показателем стеатоза печени и компонентами метаболического синдрома, уровнем витамина D

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП			
	r _s	p	Подгруппа 1 (n = 51)		Подгруппа 2 (n = 40)	
			r _s	p	r _s	p
Возраст, лет	0,212	0,160	0,198	0,163	0,650	0,308
Индекс массы тела, кг/м ²	0,120	0,944	0,352	0,011	0,505	<0,001
Окружность талии, см	0,234	0,197	0,391	0,005	0,485	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	-0,148	0,418	0,110	0,439	0,036	0,825
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	-0,049	0,788	0,230	0,105	0,163	0,316
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	-0,240	0,184	-0,061	0,669	-0,080	0,623
Триглицериды, ммоль/л	0,186	0,309	-0,004	0,979	-0,015	0,928
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	0,112	0,543	0,026	0,857	0,123	0,450
Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	0,269	0,137	0,355	0,011	0,416	0,008
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	0,324	0,070	0,427	0,002	0,033	0,038
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	-0,611	< 0,001	-0,537	0,021	-0,31	0,049

У молодых мужчин с НАЖБП как с изолированным стеатозом печени (подгруппа 1), так и с фиброзом печени (подгруппа 2) выявлены положительные корреляции между показателем стеатоза (САР) и ИМТ ($r_s = 0,352$; $p = 0,011$ vs $r_s = 0,505$; $p < 0,001$), ОТ ($r_s = 0,391$; $p = 0,005$ vs $r_s = 0,485$; $p = 0,002$). Сила взаимосвязей между антропометрическими показателями была выше в подгруппе пациентов, имеющих фиброз печени. При оценке лабораторных показателей отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем иммунореактивного инсулина ($r_s = 0,355$; $p = 0,011$), индексом НОМА ($r_s = 0,427$; $p = 0,002$) и показателем стеатоза в подгруппе 1, в то время как в подгруппе 2 только с уровнем инсулина ($r_s = 0,416$; $p = 0,008$). В контрольной группе мужчин без патологии печени значимых взаимосвязей между показателем стеатоза печени, антропометрическими показателями и инсулинорезистентностью не найдено. При изучении связи между показателем стеатоза печени и витамином D, была выявлена отрицательная значимая взаимосвязь средней силы в группе контроля ($r_s = -0,611$; $p < 0,001$), подгруппе 1 ($r_s = -0,537$; $p = 0,021$) и слабая в подгруппе 2 ($r_s = -0,31$; $p = 0,049$). Между показателями липидограммы и глюкозы сыворотки натощак в исследуемых группах значимых различий не обнаружено (табл. 5). Таким образом, были выявлены значимые ассоциации между стеатозом печени, концентрацией витамина D, висцеральным ожирением, гиперинсулинемией и индексом инсулинорезистентности.

ОБСУЖДЕНИЕ

У 73,9 % мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющих ранее жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП, был выставлен данный диагноз. Из них у 68,1 % пациентов был верифицирован НАСГ, у 44 % выявлен фиброз печени, в большинстве случаев патологические изменения носили сочетанный характер. У молодых мужчин с НАЖБП компоненты метаболического синдрома и большее количество модифицируемых факторов сердечнососудистого риска регистрировались значимо чаще, чем у их сверстников без НАЖБП. Распространенность дефицита витамина D была выше в группе мужчин с НАЖБП и, особенно, при сочетании стеатоза с фиброзом печени. Выявленные факторы кардиометаболического риска ассоциированы не только с НАЖБП, но и уровнем витамина D, а именно показатели инсулинорезистентности и абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение, являясь основным критерием метаболического синдрома, негативно сказывается на этапе

образования предшественников витамина D (холекальциферола) в коже. Авторы исследований считают, что отрицательное влияние ожирения связано с депонированием 25(OH)D в жировой ткани и повышением скорости катаболизма кальцидиола с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D [22]. Значимый вклад в развитие дефицита витамина D вносит НАЖБП, при которой концентрация 25(OH)D в сыворотке находится в обратной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [23]. Установлено, что жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, синтезирующим лептин. Избыточная концентрация лептина подавляет биосинтез витамина D [24]. Так, лептин негативно влияет на активность фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в образовании кальцитриола [23]. Таким образом, не только абдоминальное ожирение, но и наличие НАЖБП является фактором риска развития дефицита витамина D. Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой первопричиной является сам дефицит витамина D, а ожирение развивается как его следствие, что подтверждается наличием рецепторов витамина D в адипоцитах. Подобно другим стероидным гормонам, 1,25(OH) $_2$ D связывается со своими специфическими ядерными рецепторами, которые выполняют роль транскрипционных факторов, контролирующей экспрессию большого количества генов. Это делает возможным участие витамина D в процессах липогенеза, липолиза, а также адипогенеза [23]. Значимым механизмом патофизиологического действия витамина D на выраженность метаболических нарушений является подавление процессов воспаления посредством снижения продукции провоспалительных цитокинов и, совместно с адипонектином, улучшение чувствительности тканей к инсулину [25]. Вышеуказанные механизмы действия витамина D позволяют считать его дефицит самостоятельным фактором риска МС и сердечнососудистых заболеваний [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых мужчин с НАЖБП низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована как с выраженностью стеатоза печени, так и с компонентами метаболического синдрома, а именно: висцеральным ожирением, уровнем инсулинемии и индексом инсулинорезистентности. Своевременное выявление и коррекция дефицита витамина D, может положительно повлиять на тяжесть метаболических нарушений и прогрессирование НАЖБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. с соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41.
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In

Russ.).

2. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
3. Schwenger KJP, Bolzon C, Li C et al. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria. *Eur J Nutr*. 2019;58:1771–1784. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1844-5>.
4. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>.
5. Еганн Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиосо-матика*. 2018;9(1):47–53. <https://doi.org/10.26442/2221-7185>.
6. Eganyan RA. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2221-7185>.
7. Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>.
8. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471–478. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>.
9. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0159-y>.
10. Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE et al. Association of Hepatic Steatosis with Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1480–1488.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353–373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>.
13. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535–1541. <https://doi.org/10.2215/CJN.01160308>.
14. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820–825. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.820>.
15. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7:4. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>.
16. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J*. 2009;39(4):256–258. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01900.x>.
17. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010–1013. <https://doi.org/10.2337/db06-1656>.
18. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E916–924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>.
19. Ljunghall S, Lind L, Lithell H et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand*. 1987;222(4):361–367. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1987.tb10684.x>.
20. Abboud M, Liu X, Fayet-Moore F et al. Effects of vitamin D status and supplements on anthropometric and biochemical indices in a clinical setting: a retrospective study. *Nutrients*. 2019;11(12):3032. <https://doi.org/10.3390/nu11123032>.
21. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
22. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
23. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology = Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
24. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. с соавт. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49–52. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94456>.
25. Karonova TL, Shmonina IA, Andreeva AT et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49–52. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.49-52.
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П. с соавт. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокінов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):19–23.
27. Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP et al. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problems of Endocrinology = Problemy Endokrinologii*. 2012;58(6):19–23. (In Russ.).
28. Кузнецова А.Ф., Слободенюк Т.Ф. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:89–103. https://doi.org/2485/19986173_2020_1_89.
29. Kuznetsova AF, Slobodenyuk TF. The correlation between obesity and deficiency of vitamin D. *Transbaikalian Medical Bulletin = Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;1:89–103. (In Russ.). https://doi.org/2485/19986173_2020_1_89.

25. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit t cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory t cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183(9):5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.

26. Chowdhury R, Stevens S, Ward H. et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(8):581–591. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9729-z>.

Сведения об авторах

С.В. Яковлева

– аспирант, заведующая отделением терапии,
ysv9090831979@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6945-5060>

И.Ю. Пирогова

– доктор медицинских наук, irina_pirogova@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Information about authors

S.V. Yakovleva

– Postgraduate student, Head of the Therapy
Department, ysv9090831979@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6945-5060>

I.Yu. Pirogova

– Doctor of Science (Medicine),
irina_pirogova@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval is not required.

Informed consent

All study participants signed an informed consent.

Статья поступила в редакцию 06.12.2022; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 02.05.2023.

The article was submitted 06.12.2022; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у больных с образованиями надпочечников

Татьяна Романовна Чжен^{1✉}, Татьяна Петровна Киселева²

^{1,2}Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия.

✉ doctortrtr@mail.ru

Аннотация

Введение. Выбор тактики для пациентов с образованиями надпочечников (ОН) с функционально автономной секрецией кортизола (ФАСК) остается спорным. **Цель исследования** – определить наиболее значимые клинические проявления ФАСК у неоперированных пациентов с ОН. **Материалы и методы.** В исследование включены 30 неоперированных пациентов с ОН в возрасте 67,0 [59,25–71,00] лет, длительностью заболевания 92,0 [46,75–112,00] мес. **Результаты.** Определены пороговые значения уровня утреннего кортизола крови для прогнозирования клинических проявлений ФАСК: для ожирения $\geq 300,7$ нмоль/л, ($p = 0,02$), СД2 $\geq 508,0$ нмоль/л, ($p < 0,001$), дислипидемии $\geq 450,0$ нмоль/л, ($p = 0,02$). Определены прирост размера ОН: за 36 мес. – на 0,146 см, за 60 мес. – на 0,169 см, ее положительная заметная прямая взаимосвязь с размером ОН исходным. **Обсуждение.** Согласно литературным данным, ФАСК диагностируется у 30–50 % пациентов с ОН. Наши данные сопоставимы с научными источниками: АГ наблюдалась у 86,7 % ($n = 26$) пациентов, ожирение – 73,3 % ($n = 22$), СД2 – 36,7 % ($n = 11$), дислипидемия – 60 % ($n = 17$), остеопороз – 43,3 % ($n = 13$). **Заключение.** У неоперированных амбулаторных пациентов с ОН ожирение, СД2, дислипидемия являются наиболее значимыми клиническими проявлениями ФАСК. У пациентов старше 60 лет при доброкачественном КТ-фенотипе образований надпочечников контролируемых клинических проявлениях ФАСК тактикой лечения является наблюдение.

Ключевые слова: функционально автономная секреция кортизола, образование надпочечников, СД2, ожирение, дислипидемия

Для цитирования: Чжен Т.Р., Киселева Т.П. Клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у больных с образованиями надпочечников. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):13–21. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-13-21>

© Чжен Т.Р., Киселева Т.П., 2023

© Chzhen T.R., Kiseleva T.P., 2023

Clinical manifestations of functionally autonomous cortisol secretion in patients with adrenal masses

Tatyana R. Chzhen¹✉, Tatyana P. Kiseleva²

^{1,2}Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²City Clinical Hospital N40, Ekaterinburg, Russia

✉ doctortrtr@mail.ru

Abstract

Introduction The choice of tactics for patients with adrenal masses (AM) with functionally autonomous cortisol secretion (FASC) remains controversial. **The aim of the study** was to determine the most significant clinical manifestations of FASC in unoperated AM patients. **Materials and methods** Thirty unoperated AM patients aged 67.0 [59.25 to 71.0] years with a disease duration of 92.0 [46.75 to 112.0] months were included in the study. **Results** We defined thresholds for morning blood cortisol levels to predict clinical manifestations of FASC: for obesity ≥ 300.7 nmol/L, ($p = 0.02$), DM2 ≥ 508.0 nmol/L, ($p < 0.001$), dyslipidemia ≥ 450.0 nmol/L, ($p = 0.02$). Increases in AM size were determined: at 36 months – by 0.146 cm, at 60 months – by 0.169 cm, its positive marked direct correlation with the initial AM size. **Discussion** According to the literature, FASC is diagnosed in 30–50 % of patients with AM. Our data are comparable with scientific sources: AH was observed in 86.7% ($n = 26$) of patients, obesity – 73.3 % ($n = 22$), T2DM – 36.7 % ($n = 11$), dyslipidemia – 60 % ($n = 17$), osteoporosis – 43.3 % ($n = 13$). **Conclusion** In unoperated outpatients with AM, obesity, DM2, and dyslipidemia are the most significant clinical manifestations of FASC. In patients over 60 years of age with a benign CT-phenotype of adrenal masses and controlled clinical manifestations of FASC, the treatment tactic is observation.

Keywords: functionally autonomous cortisol secretion, adrenal formation, DM2, obesity, dyslipidemia

For citation:

Chzhen TR, Kiseleva TP. Clinical manifestations of functionally autonomous cortisol secretion in patients with adrenal masses. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):13–211. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-13-21>

ВВЕДЕНИЕ

Образования надпочечников (ОН), выявленные при визуализирующем обследовании не связанных с патологией надпочечников случайно, называют инциденталомы. Термин «инциденталома» был введен в 1982 году Geelhoed & Gruy [1]. Инциденталомы могут оказаться как гормонально-неактивными (около 80 %), так и гормонально-активными, исходить из различных зон надпочечника, иметь доброкачественную или злокачественную природу. В связи с широким внедрением в амбулаторную клиническую практику компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения распространенность различных ОН близка к наблюдаемой при вскрытии [2–8]. За последние два десятилетия заболеваемость ОН увеличилась в 10 раз, причем большинство из них диагностируется у пожилых людей. В одном крупном исследовании при проведении КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости 1 376 пациентам чаще выявляли левостороннюю локализацию аденом, кроме случаев, когда размер образований составлял ≥ 3 см [9]. Доказано, что у больных с ОН нарушены процессы стероидогенеза, имеется повышенная секреция кортикостероидов и их предшественников. Клинически явный гиперкортицизм при ОН встречается редко, однако ФАСК диагностируется

у 30–50 % пациентов. Как известно, она связана с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и метаболическими изменениями [10]. После постановки диагноза определяется дальнейшая тактика ведения пациента: наблюдение или оперативное вмешательство. Если при клинически явной гормональной активности предпочтительным методом лечения является операция, то при ФАСК выбрать метод лечения сложнее. Показаниями к операции в этом случае являются: молодой возраст, отрицательное влияние ФАСК на существующие у пациента артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД2), остеопороз, дислипидемия, ожирение. У пациентов пожилого возраста при отсутствии клинических проявлений заболеваний, связанных с ФАСК, вполне обоснованной тактикой лечения является наблюдение. Трудности практического подхода врачей амбулаторного звена в отношении пациентов с ОН с наличием ФАСК, число которых постоянно растёт, обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель исследования – определить наиболее значимые клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у неоперированных пациентов с образованиями надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе хирургиче-

ского отделения Городской клинической больницы № 40 (Екатеринбург) с 2017 г. по 2021 г. и одобрено этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18.05.2018). Ретроспективно изучены карты амбулаторного наблюдения 30 неоперированных пациентов с ОН, наблюдающихся в поликлинике многопрофильной больницы г. Екатеринбурга. Всем пациентам проводили анкетирование, антропометрию, биохимическое исследование крови, КТ надпочечников, фиброгастроуденоскопию (ФГДС).

Методы исследования включали определение следующих надпочечниковых гормонов: утренний кортизол плазмы крови, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) на иммунохимическом анализаторе Access2 (Beckman Coulter, США) методом иммуноферментного анализа (ИФА), утренний альдостерон плазмы крови на анализаторе Cobas (Roche, Швейцария) методом ИФА, экскрецию метанефринов (МН), норметанефринов (НМ) в суточной моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Сбор мочи для исследования экскреции катехоламинов

проводили с консервантом, начиная со второй порции мочи в первый день и заканчивая первой утренней порцией следующего дня.

В исследование включены пациенты независимо от пола, старше 18 лет, у которых по данным обследования случайно выявлены ОН при выполнении КТ брюшной полости (компьютерный томограф Toshiba Aquilion 32) по причинам, не связанным с патологией надпочечников.

Критерии исключения: пациенты с манифестным синдромом и болезнью Кушинга; высоким уровнем свободных МН и НМ в суточной моче; высоким уровнем альдостерона, АГ и необъяснимой гипокалиемией; высоким уровнем половых гормонов и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови и ОН, выявленных при их визуализации в рамках обследования злокачественных опухолей вне надпочечниковой локализации.

В исследование было включено 30 пациентов, в возрасте 67,0 [59,25–71,00] лет, со средним размером ОН – (2,03±0,73) см, ИМТ – 92,0 [29,84–32,45] кг/м², длительностью заболевания с момента выявления 92,0 [46,75–112,00] мес. (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика неоперированных пациентов с ОН

Показатели	M±SD / Me	95 % ДИ / Q ₁ -Q ₃	n	Min	Max
Возраст, полных лет	67,0	59,25–71,00	30	30,00	78,00
ИМТ, кг/м ²	31,23	29,84–32,45	30	16,73	57,78
Длительность заболевания, мес.	92,0	46,75–112,00	30	20,00	121,00
Размер ОН исходный, M±SD, см	2,03±0,73	1,76–2,31	30	0,90	4,10

При этом основную категорию составили пациенты старше 60 лет (66,7 %, n = 20), из них с ОН размером до 3 см – 28 пациентов (93,3 %). Локализация в левом надпочечнике составила 40 % (n = 12), в правом – 30 % (n = 9), обоих надпочечни-

ков – 30 % (n = 30 %). Длительность заболевания с момента выявления ОН составила более 60 мес. у 20 пациентов (66,7 %). Преобладали женщины – 83,3 % (n = 25), ожирение наблюдалось у 73,3 % (n = 22) пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Общая категориальная характеристика неоперированных пациентов с ОН

Показатели	Категории	Количество пациентов	
		абс.	%
Длительность заболевания с момента выявления	до 36 мес.	4	13,3
	37–60 мес.	6	20,0
	61–120 мес.	17	56,7
	более 120 мес.	3	10,0
Возрастные категории	до 50 лет	5	16,7
	51–60 лет	5	16,7
	61–70 лет	11	36,7
	более 70 лет	9	30,0
Пол	женщины	25	83,3
	мужчины	5	16,7
Размер ОН	до 2 см	13	43,3
	2–3 см	15	50,0
	3–4 см	1	3,3
	более 4 см	1	3,3
Локализация ОН	правый надпочечник	9	30,0
	левый надпочечник	12	40,0
	оба надпочечника	9	30,0

Показатели	Категории	Количество пациентов	
		абс.	%
Ожирение	норма	4	13,3
	избыток массы тела	4	13,3
	ожирение I степени	16	53,3
	ожирение II степени	3	10,0
	ожирение III степени	3	10,0

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Для сравнительного анализа двух групп по количественному показателю использован U-критерий Манна – Уитни, сравнение трех и более групп – Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – Данна с поправкой Холма. Прогностическая модель разработана с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности было выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Направление и теснота корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона

r_{xy} (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента корреляции Спирмена r_s (при распределении показателей, отличном от нормального). Для прогнозирования определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 30 пациентов с ОН без явной клинической картины гиперкортицизма. Значимых отклонений от нормы уровней электролитов, кальция и надпочечниковых гормонов не выявлено (табл. 3, табл. 4).

Таблица 3

Уровень кальция общего, электролитов и надпочечниковых гормонов у пациентов с ОН

Показатели	M±SD	95% ДИ	n	Min	Max
Na, ммоль/л	141,16±3,42	139,51–142,81	19	136,40	151,00
K, ммоль/л	4,33±0,23	4,22–4,44	19	3,93	4,71
Cl, ммоль/л	106,83±5,02	104,25–109,41	17	97,00	114,00
Ca общий, ммоль/л	2,32±0,12	2,21–2,43	7	2,18	2,50
MH общие в суточной моче, мкг/сут	167,19±103,31	112,14–222,24	16	3,45	411,00
NM общие в суточной моче, мкг/сут	181,6±130,15	81,56–281,64	9	5,20	397,00
NM свободные в суточной моче, мкг/сут	101,08±112,15	77,38–279,53	4	26,70	265,00
Альдостерон крови, пг/мл	114,33±66,94	71,80–156,86	12	23,50	273,70

Таблица 4

Уровень кальция ионизированного и надпочечниковых гормонов у пациентов с ОН

Показатели	Me	Q_1-Q_3	n	Min	Max
Ca ионизированный, ммоль/л	1,25	1,19–1,29	9	1,14	1,99
MH свободные в суточной моче, мкг/сут.	26,14	17,00–60,47	10	16,00	235,00
Утренний кортизол крови, ммоль/л	450,02	86,38–600,00	30	62,06	1409,60
Кортизол в суточной моче, мкг/сут.	45,82	32,94–77,97	7	12,72	365,00

У пациентов с ФАСК ожирение наблюдалось в 73,3 % случаев ($n = 22$), СД2 – у каждого третьего (36,7 %, $n = 11$), АГ – у 86,7 % ($n = 26$), дислипидемия – у 60 % ($n = 17$), остеопороз – практически у каждого второго (43,3 %, $n = 13$).

Для диагностики злокачественного потенциала ОН определяли фенотип образований по показателям КТ: средний размер и КТ-плотность в НФ составили $2,03±0,73$ (1,76–2,31) см и $0,23±11,51$ HU, что соответствует доброкачественному фенотипу (табл. 4).

Таблица 4

КТ-фенотип опухолей надпочечников с ФАСК

Показатели	M±SD	КТ-фенотип
Размер опухоли надпочечников, см	2,03±0,73	Доброкачественный
КТ-плотность в НФ, HU	0,23±11,51	

Немаловажное значение при оценке потенциала злокачественности ОН имеет прирост размера образований. Под амбулаторным наблюдением находились 27 пациентов с длительностью заболевания более 36 месяцев и 3 пациента с длительностью заболевания менее 36 месяцев. Для оценки прироста размера ОН были проведены измерения в момент выявления (исходный), через 36 месяцев и через 60 месяцев. Исходный размер ОН составил

2,1 [1,6–2,3] см, размер ОН через 36 месяцев – 2,1 [1,6–2,4] см, а размер ОН через 60 месяцев – 2,50 [1,85–2,60] см, при этом прирост размера ОН за 36 месяцев составил 0,0 [0,0–0,1] см, за 60 месяцев – 0,3 [0,2–0,4] см.

При оценке связи прироста размера ОН за 36 месяцев и за 60 месяцев с исходным размером ОН была установлена положительная заметная теснота связи по шкале Чеддока (табл. 6).

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходного размера ОН и прироста размера ОН

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Размер ОН исходный – прирост размера ОН за 36 мес.	0,667	Заметная	<0,001
Размер ОН исходный – прирост размера ОН за 60 мес.	0,601	Заметная	<0,001

Наблюдаемая зависимость прироста размера ОН за 36 месяцев от исходного размера ОН описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{прирост размера ОН за 36 мес.}} = 0,146 \times X_{\text{исходный размер ОН}} - 0,203.$$

При увеличении исходного размера ОН на 1 см следует ожидать увеличение прироста размера ОН за 36 мес. на 0,146 см. Полученная модель объясняет 52,4 % наблюдаемой дисперсии прироста размера ОН за 36 месяцев.

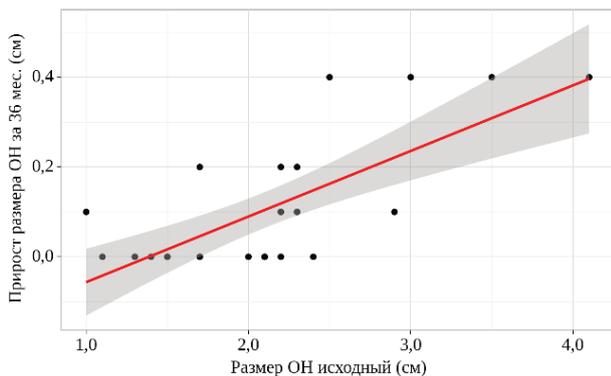


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость прироста размера ОН за 36 месяцев от исходного размера

Наблюдаемая зависимость прироста размера ОН за 60 месяцев от исходного размера описывается

уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{прирост размера ОН за 60 мес.}} = 0,169 \times X_{\text{исходный размер ОН}} - 0,002.$$

Таким образом, при увеличении исходного размера ОН на 1 см следует ожидать увеличение прироста размера ОН за 60 месяцев на 0,169 см. Полученная модель объясняет 39,9 % наблюдаемой дисперсии прироста размера ОН за 60 месяцев.

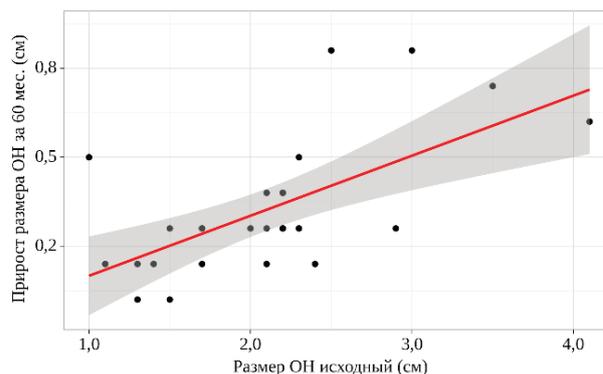


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость прироста размера ОН за 60 месяцев от исходного размера

При этом корреляционный анализ размера и прироста размера ОН с утренним кортизолом крови и КТ-плотностью в НФ показал отсутствие взаимосвязи, результаты были статистически незначимы (табл. 7).

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи размера и прироста размера ОН с утренним кортизолом крови и КТ-плотностью в НФ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Исходный размер ОН – утренний кортизол крови (r_s)	0,115	Слабая	0,546
Размер ОН через 36 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,081	Нет связи	0,687
Размер ОН через 60 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,071	Нет связи	0,725
Исходный размер ОН – КТ-плотность в НФ (r_{xy})	-0,003	Нет связи	0,989
Размер ОН через 36 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,074	Нет связи	0,713
Размер ОН через 60 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,089	Нет связи	0,658
Прирост размера ОН за 36 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,193	Слабая	0,336

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Прирост размера ОН за 60 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,077	Нет связи	0,701
Прирост размера ОН за 36 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,148	Слабая	0,460
Прирост размера ОН за 60 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,187	Слабая	0,351

Сравнительный анализ клинических проявлений ФАСК у неоперированных пациентов с ОН показал, что уровень утреннего кортизола крови в группе «наличие ожирения» составил 482,00 [385,00–638,95] нмоль/л, «наличие СД2» – 619,30 [554,00–652,37] нмоль/л, «наличие дислипидемии» – 504,00 [412,50–

638,95] нмоль/л и был значимо выше по сравнению с группой «отсутствие ожирения», – 265,80 [213,50–405,82] нмоль/л, «отсутствие СД2» – 380,0 [250,0–462,1] нмоль/л и «отсутствие дислипидемии» – 334,60 [237,50–443,32] нмоль/л, ($p = 0,020$, $p < 0,001$, $p = 0,020$ соответственно) (табл. 8).

Таблица 8

Клинические проявления ФАСК у пациентов с ОН

Показатели	Категории	Утренний кортизол крови, нмоль/л			p
		Me	Q_1-Q_3	n	
Ожирение	Отсутствие ожирения	265,80	213,50–405,82	8	0,020
	Наличие ожирения	481,10	385,00–638,95	22	
СД2	Отсутствие СД2	380,00	250,00–462,10	19	<0,001
	Наличие СД2	619,30	554,00–652,37	11	
АГ	Отсутствие АГ	325,00	203,01–420,82	4	0,135
	Наличие АГ	462,10	317,65–614,47	26	
Дислипидемия	Отсутствие дислипидемии	334,60	237,50–443,32	12	0,020
	Наличие дислипидемии	504,00	412,50–638,95	18	
Остеопороз	Отсутствие остеопороза	380,00	250,00–508,00	17	0,082
	Наличие остеопороза	488,00	430,00–619,30	13	

Для определения вероятности наличия ожирения, СД2 и дислипидемии от уровня утреннего кортизола крови был применен метод ROC-анализа.

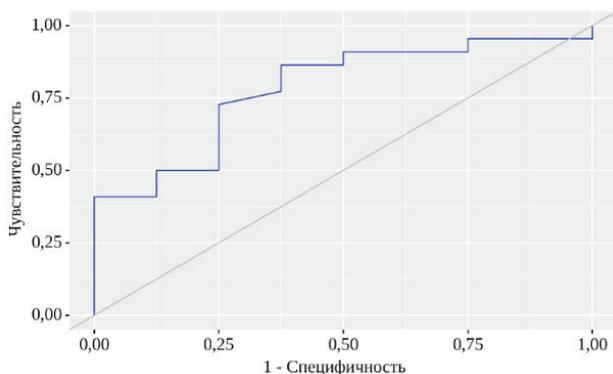


Рис. 3. ROC-кривая вероятности наличия ожирения от утреннего кортизола крови

него кортизола $\geq 300,7$ нмоль/л. (AUC составила $(0,781 \pm 0,087)$ с 95 % ДИ: $0,610-0,952$), ($p = 0,02$). Чувствительность и специфичность модели составили 86,4 % и 62,5 % соответственно.

СД2 прогнозируется при уровне утреннего кортизола $\geq 508,0$ нмоль/л (AUC составила $(0,873 \pm 0,075)$ с 95 % ДИ: $0,727-1,000$), ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 81,8 % и 89,5 % соответственно.

Точку cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена (рис. 3, 4, 5).

Ожирение прогнозируется при уровне утрен-

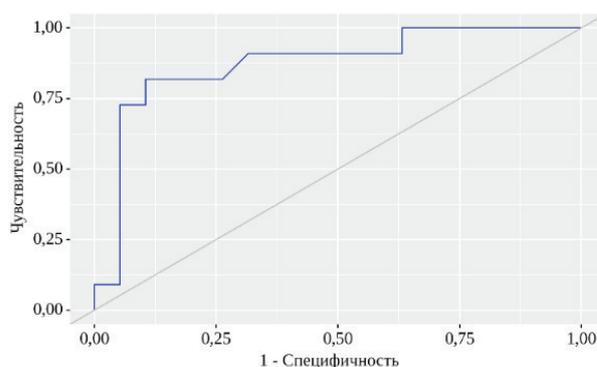


Рис. 4. ROC-кривая вероятности наличия СД2 от утреннего кортизола крови

Дислипидемия прогнозируется при уровне утреннего кортизола $\geq 450,0$ нмоль/л (AUC составила $(0,755 \pm 0,088)$ с 95 % ДИ: $0,582-0,928$), ($p = 0,02$). Чувствительность и специфичность модели составили 72,2 % и 75,0 % соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с неспецифическим и широким спектром клинических проявлений гиперкортицизма у пациентов с ОН, особенно с лабораторными по-

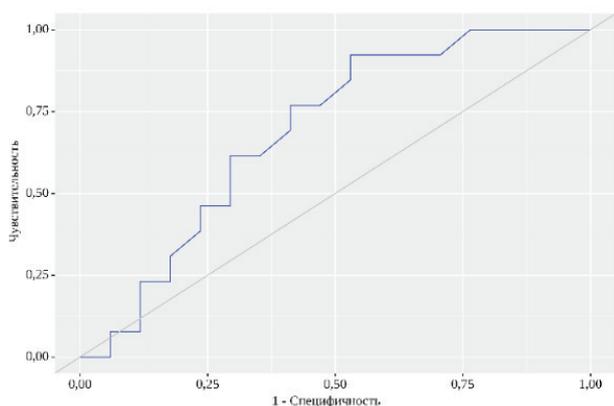


Рис. 5. ROC-кривая вероятности наличия дислипидемии от утреннего кортизола крови

казателями незначительно выше «нормального», диагностика ФАСК является сложной задачей. У пациентов с ФАСК чаще наблюдается АГ [10], резистентность к инсулину [11], СД2 [12], ожирение [13], метаболический синдром [14] и повышенная смертность [15, 16]. На сегодняшний день существует большое количество рекомендаций по лечению случайно обнаруженных образований надпочечников [17–19]. Однако часть вопросов остаются открытыми. В частности, ведение пациентов с ОН с ФАСК [20, 21]. В нашем исследовании 73,3 % ($n = 22$) пациентов с ОН страдали ожирением, 36,7 % ($n = 11$) – СД2, 86,7 % ($n = 26$) – АГ, 60,0 % ($n = 18$) – дислипидемией, 43,3 % ($n = 13$) – остеопорозом. Надо отметить, что многие возрастные сопутствующие заболевания, приписываемые ФАСК (ожирение, СД2, АГ, остеопороз, дислипидемия), сами по себе являются причинами физиологического гиперкортицизма, следовательно, приписывание клинических признаков ФАСК могут побудить к хирургическому вмешательству, что является неоправданным.

Доказано, что кортизол приводит к дифференцировке адипоцитов, синтезу триглицеридов, к инсулинорезистентности и ожирению [22]. Ряд исследований [23] показали повышенную распространенность дислипидемии, компенсаторной гиперинсулинемии, нарушению толерантности к глюкозе и СД2 у пациентов с ОН [24]. В недавнем ретроспективном исследовании 242 пациентов с ОН, наблюдаемых в среднем в течение 7 лет, риск развития СД2 в группе с ОН был значительно выше по сравнению с контрольной группой без ОН [25]. В нашем исследовании установлено, что уровень утреннего кортизола крови в группе «наличие ожирения» составил 482,00 [385,00–638,95] нмоль/л, в группе «наличие СД2» – 619,30 [554,00–652,37] нмоль/л и в группе «наличие дислипидемии» – 504,00 [412,50–638,95] нмоль/л, был значимо выше по сравнению с группой «отсутствие ожирения» – 265,80 [213,50–405,82] нмоль/л, «отсутствие СД2» – 380,0 [250,0–462,1] нмоль/л и «отсутствие дислипидемии» – 334,60 [237,50–443,32]

нмоль/л. Необходимо лечение сопутствующих заболеваний (АГ, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение, остеопороз) у пациентов с ФАСК, что, вероятно, окажет гораздо большее влияние на предотвращение развития кардиометаболических нарушений и смертности.

Для оценки КТ-фенотипа ОН предложены следующие варианты. Доброкачественный КТ-фенотип (ОН до 4 см, КТ-плотность в НФ менее 10–15 НУ), не требующий 3-фазного КТ, неопределенный КТ-фенотип (ОН высокой КТ-плотности в НФ до 4 см или ОН низкой КТ-плотности в НФ более 4 см), злокачественный КТ-фенотип (ОН более 4 см высокой КТ-плотностью в НФ). Долгое время при ОН для формирования показаний к оперативному вмешательству использовали два параметра: размер и прирост размера, что привело к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях размером более 4 см и недооценке злокачественного потенциала образований менее 4 см. Признано, что большую диагностическую значимость имеют плотность образований и коэффициент вымывания контрастного вещества. При доброкачественном фенотипе тактика лечения – наблюдение [17, 18]. В нашем исследовании ОН имели доброкачественный КТ-фенотип: в 93,3 % ($n = 28$) размером ОН до 3 см с низкой КТ-плотностью в НФ.

Все же при оценке потенциала злокачественности ОН необходимо учитывать прирост размера образований. Хирургическое лечение показано при увеличении размеров ОН за 3–6 месяцев наблюдения на 20 % (или более 5 мм). Практика показывает, что при гормонально-неактивных ОН в 5–30 % случаев наблюдается увеличение в размерах [26]. В нашем исследовании прирост размера ОН составил 0,0 [0,0–0,1] см за 36 мес. и 0,3 [0,2–0,4] см за 60 месяцев. При этом прирост размера ОН имеет положительную заметную прямую тесноту связи с исходным размером ОН. Если исходный размер ОН больше на 1 см, следует ожидать прироста размера ОН за 36 месяцев на 0,146 см, за 60 месяцев – на 0,169 см.

Выбор хирургического или консервативного лечения ФАСК остается спорным [27, 28]. Ряд авторов считают, что хирургическое вмешательство должно быть выполнено у всех пациентов с подтвержденной ФАСК [29]. Другие рассматривают адреналэктомию, как возможный терапевтический вариант у пациентов не старше 60 лет с неконтролируемыми АГ, СД2 или с прогрессирующим остеопорозом [30]. Как правило, клинические проявления при ФАСК нарастают довольно медленно, иногда даже в течение нескольких лет [31].

В нашем исследовании участвовало 20 пациентов (66,7 %) старше 60 лет с длительностью заболевания более 60 месяцев (66,7 %, $n = 20$), что значительно затрудняет своевременную диагностику этих заболеваний, без которой прогрессирование гиперкортицизма неизбежно приводит к инвали-

дизирующим осложнениям [32, 33]. Все это необходимо учитывать, подбирая индивидуальный план лечения, принимая во внимание личные предпочтения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФАСК усугубляет течение АГ, СД2, дислипидемии, остеопороза, ожирения. Наиболее значимыми клиническими проявлениями ФАСК у пациентов с

ОН являются ожирение, СД2, дислипидемия. Диагностическими признаками остаются исследование глюкокортикоидного профиля и определение КТ-фенотипа ОН. Контроль клинических проявлений ФАСК у неоперированных амбулаторных пациентов, особенно у лиц старше 60 лет с ОН и доброкачественным КТ-фенотипом обосновывает тактику лечения, – наблюдение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Geelhoed GW, Druy EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery*. 1982;92(5):866–874.
2. Davenport E, Nam LPP, Wilson M et al. Adrenal incidentalomas: management in British district general hospitals. *Postgrad Med J*. 2014;90(1065):365–369. <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132386>.
3. Maher DI, Williams E, Grodski S et al. Adrenal incidentaloma follow-up is influenced by patient, radiologic, and medical provider factors: a review of 804 cases. *Surgery*. 2018;164(6):1360–1365. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2018.07.011>.
4. Taya M, Paroder V, Bellin E, Haramati LB. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6245–6255. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06202-y>.
5. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298–302. <http://doi.org/10.1007/BF03344099>.
6. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1163–1168. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>.
7. Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B et al. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1149–1156. <http://doi.org/10.3109/02841851.2010.516016>.
8. Davenport C, Liew A, Doherty B et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011;40(1):80–83. <http://doi.org/10.1007/s12020-011-9445-6>.
9. Hao M, Lopez D, Luque-Fernandez MA et al. The lateralizing asymmetry of adrenal adenomas. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):374–385. <http://doi.org/10.1210/js.2018-00034>.
10. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):149–152. <http://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.005>.
11. Park J, De Luca A, Dutton H et al. Cardiovascular outcomes in autonomous cortisol secretion and nonfunctioning adrenal adenoma: a systematic review. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):996–1008. <http://doi.org/10.1210/js.2019-00090>.
12. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):396–405. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70211-0](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0).
13. Petramala L, Cavallaro G, Galassi M et al. Clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism due to adrenal incidentaloma: Results from a single center. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(1):69–75. <http://doi.org/10.1007/s40292-017-0182-7>.
14. Becker J, Woloszyn J, Bold R, Campbell MJ. The adrenal incidentaloma: an opportunity to improve patient care. *J Gen Intern Med*. 2018;33(3):256–257. <http://doi.org/10.1007/s11606-017-4240-6>.
15. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(2):107–116. <http://doi.org/10.7326/M18-3630>.
16. Taya M, Paroder V, Bellin E et al. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6245–6255. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06202-y>.
17. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(4):31–42. <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>.
18. Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):31–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>.
19. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1–G34. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0467>.
20. Lee JM, Kim MK, Ko SH et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):200–218. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.200>.
21. Papierska L, Ćwikła J, Rabijewski M et al. Adrenal (131)I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2453–2460. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0452-6>.
22. Wang D, Ji Zh-G, Li H-Zh et al. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark*. 2018;21(2):367–372. <https://doi.org/10.3233/CBM-170531>.
23. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O et al. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients

- with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):719–725. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0566>.
23. Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):827–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3527>.
24. Scaroni C, Zilio M, Foti M et al. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: from molecular basis to clinical management. *Endocr Rev*. 2017;38(3):189–219. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1105>.
25. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A et al. “Nonfunctional” adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):533–542. <https://doi.org/10.7326/M16-0547>.
26. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. с соавт. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника». *Эндокринная хирургия*. 2021;15(1):4–26. <https://doi.org/10.14341/serg12712>.
- Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA et al. Draft of the clinical practice guidelines “Adrenal incidentaloma”. *Endocrine Surgery*. 2021;15(1):4–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg12712>.
27. Ivović M, Marina LV, Šojat AS et al. Approach to the patient with subclinical Cushing’s syndrome. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5584–5590. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200813134328>.
28. He X, Peter PR, Auchus RJ. Approach to the patient with an incidental adrenal mass. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1047–1063. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.009>.
29. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to intervene for subclinical Cushing’s syndrome. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):747–758. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.011>.
30. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A et al. Management and medical therapy of mild hypercortisolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11521. <https://doi.org/10.3390/ijms222111521>.
31. Pizzorno L, Pizzorno J. Subclinical hypercortisolism: an important, unrecognized dysfunction. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):8–15.
32. Costa DS, Conceição FL, Leite NC et al. Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetic patients from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1032–1038. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.006>.
33. Miller BS, Auchus RJ. Evaluation and treatment of patients with hypercortisolism: a review. *JAMA Surg*. 2020;155(12):1152–1159. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3280>.

Сведения об авторах

Т.Р. Чжен

– ассистент кафедры, doctortrtr@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0417-8941>

Т.П. Киселева

– доктор медицинских наук, профессор,
kistapet@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>

Information about the authors

T.R. Chzhen

– Department Assistant, doctortrtr@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0417-8941>

T.P. Kiseleva

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
kistapet@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18.05.2018)

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Ural State Medical University (№ 5 from 18.05.2018).

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 27.09.2022;
одобрена после рецензирования 19.12.2022;
принята к публикации 02.05.2023.

The article was submitted 27.09.2022; approved
after reviewing 19.12.2022; accepted for publication
02.05.2023.

Взаимосвязь между индексом массы тела и объемом предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железыС.Н. Волков¹, Р.К. Михеев²✉, О.Р. Григорян³, В.И. Терещенко⁴,
В.С. Степанченко⁵, Е.Н. Андреева⁶¹⁻⁶ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

✉ iceberg1995@mail.ru**Аннотация**

Введение. Обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием у мужчин старше 40 лет. В данном исследовании определено наличие связи между индексом массы тела (ИМТ) и предоперационным объемом предстательной железы (ПЖ). **Цель исследования** – установить, существует ли связь между ожирением и объемом предстательной железы у мужчин с ДГПЖ. **Материалы и методы.** Ретроспективно были рассмотрены медицинские карты пациентов у 96 пациентов, перенесших гольмиевую энуклеацию предстательной железы в качестве лечения ДГПЖ и соответствующих критериям включения. Средний возраст пациентов составил (70,6±8,5) лет. Для оценки связи между ИМТ и объемом ПЖ выполнен корреляционный анализ. **Результаты.** Всего было проанализировано 96 карт пациентов. При оценке взаимосвязи между ИМТ и объемом ПЖ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ($\rho = 0,456, p < 0,001$). У пациентов с объемом простаты > 75 мл достоверно возрастает вероятность задержки мочи ($p < 0,001$; ОШ = 4,7; 95 % ДИ: 1,9–11,4). **Обсуждение.** Для проверки полученных результатов на соответствие истинным популяционным показателям необходимы исследования на более широких выборках пациентов. **Заключение.** Установлена положительная связь между ИМТ и объемом предстательной железы.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, индекс массы тела, корреляционный анализ, урология, хирургия

Для цитирования: Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р. с соавт. Взаимосвязь между индексом массы тела и объемом предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):22–27. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-22-27>

© Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Андреева Е.Н., 2023

© Volkov S.N., Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Tereshchenko V.I., Stepanchenko V.S., Andreeva E.N., 2023

Correlation between body mass index and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia

S.N. Volkov¹, R.K. Mikheev²✉, O.R. Grigoryan³, V.I. Tereshchenko⁴, V.S. Stepanchenko⁵, E.N. Andreeva⁶

¹⁻⁶ National Medicine Research Centre for Endocrinology, Moscow, Russia

⁶ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ iceberg1995@mail.ru

Abstract

Introduction Obstruction due to benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition in men over 40 years of age. This study determined the association between body mass index (BMI) and preoperative prostate volume (PV). **The purpose of the study** was to determine whether there is an association between obesity and prostate volume in men with BPH. **Materials and methods** The medical records of 96 patients who underwent holmium enucleation of the prostate as a treatment for BPH and who met the inclusion criteria were retrospectively reviewed. The mean age of the patients was (70.6±8.5) years. Correlation analysis was performed to assess the relationship between BMI and prostatic volume. **Results** A total of 96 patient charts were analyzed. When assessing the relationship between BMI and prostate volume, a statistically significant direct correlation of moderate strength was found ($\rho = 0.456, p < 0.001$). Patients with prostate volume > 75 mL were significantly more likely to have urinary retention ($p < 0.001$; OR = 4.7; 95% CI: 1.9–11.4). **Discussion** Studies on larger patient samples are needed to verify the results against true population figures. **Conclusion** A positive correlation between BMI and prostate volume has been established.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, body mass index, comparative analysis, urology, surgery

For citation:

Volkov SN, Mikheev RK, Grigoryan OR et al. Correlation between body mass index and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):22–27. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-22-27>

ВВЕДЕНИЕ

Обструктивное мочеиспускание (ОМ) вследствие доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ) и увеличения объема предстательной железы является распространённым состоянием у мужчин старше 40 лет. Распространённость ОМ / ДГПЖ увеличивается с возрастом, достигая 100 % после 80 лет [1]. В настоящее время пациентов с ОМ / ДГПЖ лечат либо консервативно альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы, либо хирургически, однако ни один из перечисленных методов не приводит гарантированно к ремиссии [1, 2]. Именно поэтому остается актуальным вопрос о решающей роли образа жизни, вредных привычек и нутритивного статуса пациента на развитие и течение патологии простаты, в частности ДГПЖ.

В целом ряде исследований сообщается о взаимосвязи ожирения и метаболического синдрома с ДГПЖ [3–15]. И хотя на современном этапе консенсуса на этот счёт нет, ожирение, высокий индекс массы тела (ИМТ) и метаболический синдром все же связывают с факторами риска ДГПЖ. P.R. Nandy с соавт. доказывают, что наличие таких компонентов метаболического синдрома, как гипергликемия венозной плазмы натощак, артериальная гипер-

тензия и дислипидемия могут спровоцировать реактивные изменения в железистой ткани и строме простаты на клеточном и молекулярном уровне (изменение экспрессии генов, участвующих в воспалительной реакции, росте и развитии клеток) [11]. Несмотря на результаты вышеуказанных исследований, окончательного консенсуса по данной патогенетической проблеме ещё не достигнуто [13].

Цель исследования – установить, существует ли связь между ожирением и объемом предстательной железы у мужчин с ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были ретроспективно проанализированы электронные медицинские карты 96 пациентов, перенесших операцию гольмиевым лазером по поводу обструкции нижних мочевыводящих путей в исходе ДГПЖ (период – с января 2021 г. по июнь 2022 г.). В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированной ДГПЖ. Пациенты с патоморфологическим диагнозом, отличным от ДГПЖ, с раком предстательной железы в анамнезе и с хирургическим вмешательством по поводу ДОПЖ / ДГПЖ в анамнезе из исследования были исключены. Средний возраст пациентов – (70,6±8,5) лет.

Были проанализированы клинические (предо-

перационный объем простаты и консервативное лечение) и демографические (возраст) данные, а также ИМТ, наличие вредных привычек (курение) и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия). Предоперационный объем предстательной железы оценивали по формуле эллипсоида:

$$\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота} \times (\pi/6)$$

Использованы данные трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), магнитной резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение (возраст, ИМТ), описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Параметры с распределением, отличающимся от нормального, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [25–75%]. Количественные параметрические данные сравнивали между собой при помощи критерия Стьюдента, непараметрические – критерия Манна – Уитни. Категориальные

данные (коморбидные данные) описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнивали между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). С целью выявления вероятности осложнений использовали метод логистической регрессии с определением достоверной значимости (p), отношения шансов (Odds Ratio, OR) и доверительных интервалов (95 % ДИ).

Был проведен корреляционный анализ Спирмена для определения связи ИМТ и предоперационного объема предстательной железы (ПЖ), а также связи возраста и объема ПЖ, предоперационный объем предстательной железы был преобразован логарифмически для нормализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не выявлено значимой корреляционной связи между возрастом и объемом предстательной железы ($\rho = -0,169, p = 0,6$). Медиана предоперационного объема ПЖ составила 75,0 [50,0–90,0] мл. Были сопоставлены характеристики пациентов с меньшим объемом ПЖ (≤ 75 мл) и большим объемом простаты (> 75 мл) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Анализ возраста пациентов с ДГПЖ и ИМТ в зависимости от предоперационного объема предстательной железы

Критерий	Объем предстательной железы ≤ 75 мл, n = 48	Объем предстательной железы ≥ 75 мл, n = 48	p
Возраст, лет, M \pm SD	70,6 \pm 8,8	71,2 \pm 7,2	0,6
ИМТ, кг/м ² , Me [50–75 %]	25,0 (23,0–28,3)	27,2 (24,7–30,2)	0,01

Пациенты с большим объемом ПЖ имели значимо более высокий ИМТ по сравнению с пациентами с меньшим объемом простаты ($p = 0,01$). При корреляционном анализе выявлена статистически значимая прямая связь между ИМТ и объемом предстательной железы ($\rho = 0,456, p < 0,001$). На объем простаты не влияет ($p > 0,05$) наличие в ана-

мнезе курения, инфекции мочевыводящих путей, конкрементов мочевого пузыря, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии. Было выяснено, что риск задержки мочи значительно (в 4,7 раза) увеличивался у пациентов в случаях, когда объем ПЖ превышал 75 мл ($p < 0,001$; ОШ = 4,7; 95 % ДИ: 1,9–11,4).

Таблица 2

Анализ распространения коморбидности у пациентов с ДГПЖ в зависимости от предоперационного объема предстательной железы

Критерий	Объем предстательной железы ≤ 75 мл, n = 48		Объем предстательной железы > 75 мл, n = 48		p(χ^2) =
	абс.	%	абс.	%	
Курение в анамнезе					
Никогда	9	18,8	11	22,9	0,616
Курил, бросил	33	68,7	29	60,4	0,394
Курит в настоящее время	6	12,5	8	16,7	0,564
Инфекция мочевыводящих путей					
Наличие в анамнезе	30	62,5	28	58,3	0,101
Задержка мочи					
Да	20	41,7	37	77,0	< 0,001* ОШ=4,7; 95 % ДИ: 1,9–11,4
Конкременты мочевого пузыря					
Нет	44	91,6	41	85,4	0,337
Сахарный диабет 2 типа					
Да	14	29,1	16	33,3	0,660
Гипертензия					
Да	33	68,7	35	72,9	0,654

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании мы продемонстрировали положительную связь между ИМТ и предоперационным объемом ПЖ. Данный результат подтверждает ранее опубликованные результаты J.H. Fowke с соавт. [16], показавшие, что объем ПЖ в значительной мере положительно связан с ИМТ, соотношением окружности талии и бедер, окружностью талии, процентным содержанием жира в организме, общей жировой массой и общей безжировой массой. J.M. Kim с соавт. продемонстрировали положительную корреляцию между ИМТ и объемом ПЖ у лиц корейского происхождения [9]. В одном японском исследовании даже была разработана проверенная модель для оценки объема ПЖ (> 40 мл) на основе возраста, ПСА (простат-специфического антигена), процента свободного ПСА и массы тела. Также, в одном из американских исследований K. Batai с соавт. ($n = 278$) был продемонстрирован ряд статически достоверных прямых корреляций: между ИМТ и объемом предстательной железы ($r = 0,123$, $p = 0,045$); между уровнем экспрессии гена TGFB3 и ИМТ ($r = 0,709$, $p = 0,007$); между уровнем экспрессии гена A2M и объемом простаты ($r = 0,648$, $p = 0,01$) [17].

Но, несмотря на перечисленные исследования, существуют работы, которые не выявили корреляцию между ИМТ или массой тела и ДГПЖ. Например, С.Н. Yee с соавт. [18] исследовали взаимосвязь между ожирением и синдромом обструкции нижних мочевыводящих путей и обнаружили, что у мужчин с более высоким ИМТ простата была меньше, чем у мужчин с более низким ИМТ на исходном уровне, и, более того, снижение веса не способствовало купированию симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей после операции [18]. Предыдущие исследования также показали, что у латиноамериканцев выше риск ДГПЖ и СНМП [5, 6]. Среди них также более распространено ожирение по сравнению с североамериканцами, что связано с генетической предрасположенностью, обусловленной повышенной экспрессией аллели rs8050136 гена FTO (ОШ 1,40, 95 % ДИ 1,1–1,8; $p = 0,01$) у афроамериканцев и аллели rs2272383 гена TUB (ОШ 1,34, 95 % ДИ 1,04–1,71; $p = 0,02$) у латиноамериканцев [19, 20, 21]. Результаты анализа National Health Interview Survey также показывают, что латиноамериканцы имеют более высокую распространенность сахарного диабета, чем североамериканцы¹. Было проведено множество исследований по поиску связи между метаболическим синдромом и ДГПЖ, но их результаты были

противоречивыми. В некоторых исследованиях сообщается, что сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и повышение уровня адипокинов коррелируют с ДГПЖ по аналогии синдрома поликистозных яичников и метаболического синдрома у женщин [22–25]. S. Shimizu с соавт., N. Naga с соавт. высказывали предположения о роли атеросклероза артериальных сосудов малого таза как ключевого посредника между метаболическим синдромом и патологией простаты [26, 27]. В то время как в других исследованиях не удалось продемонстрировать такую закономерность, К.В. Egan с соавт. исследовали корреляцию между метаболическим синдромом и ДГПЖ в рамках национальных обзоров состояния здоровья и питания и обнаружили, что сердечнососудистые заболевания, сахарный диабет или гипертония не связаны с ДГПЖ после поправки на социальные и поведенческие факторы [28]. Разбивая компоненты метаболического синдрома или рассматривая метаболический синдром в целом, O. Telli с соавт. не нашли доказательств, подтверждающих какую-либо связь между метаболическим синдромом и СНМП [29].

Поскольку показатели распространенности ожирения продолжают расти в группах расовых / этнических меньшинств, влияние ожирения на ДГПЖ и его клинические последствия требуют дальнейшего изучения. ДГПЖ, вызванная ожирением, может иметь патофизиологическую основу, отличную от гормонально обусловленной или возрастной ДГПЖ, и понимание патофизиологической основы ДГПЖ, вызванной ожирением, может открыть новые возможности для терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся тенденция к повышению доли пациентов с метаболическими нарушениями является значимой угрозой для здравоохранения. С одной стороны, неуклонно растёт число людей, ведущих малоподвижный образ жизни, злоупотребляющих курением и придерживающихся высококалорийного питания. С другой стороны, относительное увеличение когорты лиц пожилого возраста приводит к увеличению доли нозологий, ассоциированных со старением, в частности ДГПЖ. Увеличение объема предстательной железы является важнейшим фактором риска обструкции нижних мочевыводящих путей, что требует в свою очередь принятия решительных и скорейших мер по восстановлению физиологического оттока мочи. Несмотря на ряд данных, свидетельствующих в пользу наличия зависимости между ИМТ и ДГПЖ, проблема патогенетического обоснования данной взаимосвязи остаётся открытой.

¹ Summary Health Statistics: National Health Interview Survey, 2014

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology. Eleventh. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Foster HE, Dahm P, Kohler TS et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):592–598. <http://doi.org/10.1097/JU.0000000000000319>.
3. Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):289–297. <http://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.001>.
4. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB et al. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *J Urol.* 2000;163(2):490–495.
5. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007;177(4):1395–1591. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.065>.
6. Van Den Eeden SK, Shan J, Jacobsen SJ et al. Evaluating racial/ethnic disparities in lower urinary tract symptoms in men. *J Urol.* 2012;187(1):185–189. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.043>.
7. Bhindi B, Margel D, Trottier G et al. Obesity is associated with larger prostate volume but not with worse urinary symptoms: analysis of a large multiethnic cohort. *Urology.* 2014;83(1):81–87. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2013.07.039>.
8. Fowke JH, Motley SS, Cookson MS et al. The association between body size, prostate volume and prostate-specific antigen. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(2):137–142. <http://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500924>.
9. Kim JM, Song PH, Kim HT, Moon KH. Effect of obesity on prostate-specific antigen, prostate volume, and international prostate symptom score in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2011;52(6):401–405. <http://doi.org/10.4111/kju.2011.52.6.401>.
10. Wang S, Mao Q, Lin Y, et al. Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(3):265–272. <http://doi.org/10.1038/pcan.2011.65>.
11. Nandy PR, Saha S. Association between components of metabolic syndrome and prostatic enlargement: an Indian perspective. *Med J Armed Forces India.* 2016;72(4):350–355. <http://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.07.005>.
12. Chen Z, Miao L, Gao X et al. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11289–11294.
13. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M et al. Benign prostatic enlargement can be influenced by metabolic profile: results of a multicenter prospective study. *BMC Urol.* 2017;17(1):22. <http://doi.org/10.1186/s12894-017-0211-9>.
14. Meng J, Liu Y, Guan SY et al. Age, height, BMI and FBG predict prostate volume in ageing benign prostatic hyperplasia: Evidence from 5285 patients. *Int J Clin Pract.* 2019;e13438. <http://doi.org/10.1111/ijcp.13438>.
15. Li BH, Deng T, Huang Q, Zi H, Weng H, Zeng XT. Body mass index and risk of prostate volume, international prostate symptom score, maximum urinary flow rate, and post-void residual in benign prostatic hyperplasia patients. *Am J Mens Health.* 2019;13(4):1557988319870382. <http://doi.org/10.1177/1557988319870382>.
16. Fowke JH, Koyama T, Fadare O, Clark PE. Does inflammation mediate the obesity and BPH relationship? An epidemiologic analysis of body composition and inflammatory markers in blood, urine, and prostate tissue, and the relationship with prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156918. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156918>.
17. Batai K, Phung M, Bell R et al. Correlation between body mass index and prostate volume in benign prostatic hyperplasia patients undergoing holmium enucleation of the prostate surgery. *BMC Urol.* 2021;21(1):88. <http://doi.org/10.1186/s12894-020-00753>.
18. Yee CH, So WY, Yip SK et al. Effect of weight reduction on the severity of lower urinary tract symptoms in obese male patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *Korean J Urol.* 2015;56(3):240–247. <http://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.240>.
19. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016;315(21):2284–2291. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.6458>.
20. Story M, Evans M, Fabsitz RR et al. The epidemic of obesity in American Indian communities and the need for childhood obesity-prevention programs. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4 Suppl):747S–754S. <http://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.747S>.
21. Chalazan B, Palm D, Sridhar A et al. Common genetic variants associated with obesity in an African-American and Hispanic/Latino population. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250697. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0250697>.
22. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. <http://doi.org/10.1155/2014/329456>.
23. Fu Y, Zhou Z, Yang B et al. The relationship between the clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: a prospective study. *Urol Int.* 2016;97(3):330–335. <http://doi.org/10.1159/000448484>.
24. Xia BW, Zhao SC, Chen ZP et al. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume. *Prostate.* 2020;80(6):481–490. <http://doi.org/10.1002/pros.23962>.
25. Cannarella R, Condorelli RA, Barbagallo F et al. Endocrinology of the aging prostate: current concepts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:554078. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.554078>.
26. Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T et al. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement and erectile dysfunction: are these conditions related to vascular dysfunction? *Int J Urol.* 2014;21(9):856–864. <http://doi.org/10.1111/iju.12501>.
27. Haga N, Akaihata H, Hata J et al. The association between local atherosclerosis of the prostatic artery and benign prostatic enlargement in humans: Putative mechanism of chronic ischemia for prostatic enlargement. *Prostate.*

2018;78(13):1001–1012. <http://doi.org/10.1002/pros.23658>.

28. Egan KB, Burnett AL, McVary KT et al. The co-occurring syndrome-coexisting erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia and their clinical correlates in aging men: results from the national health and nutrition examination survey. *Urology*. 2015;86(3):570–580. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2015.04.054>.

29. Telli O, Demirbas A, Kabir M et al. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon*. 2015;7(3):e27253. [http://doi.org/10.5812/numonthly.7\(3\)2015.27253](http://doi.org/10.5812/numonthly.7(3)2015.27253).

Сведения об авторах

Станислав Николаевич Волков

– кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии и андрологии, volkov_stas08@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Роберт Константинович Михеев

– аспирант, iceberg1995@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Григорян Ольга Рафаэлевна

– доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Виталий Игоревич Терещенко

– врач-уролог-андролог, <http://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Владимир Сергеевич Степанченко

– врач-уролог-андролог, <http://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Елена Николаевна Андреева

– доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии, директор Института репродуктивной медицины, <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИЦ эндокринологии Минздрава России (протокол №87 от 13.02.2021 г.).

Информированное согласие

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статья поступила в редакцию 21.10.2022; одобрена после рецензирования 01.03.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

Stanislav N. Volkov

– PhD in medicine, the head of Urology and Andrology Department, volkov_stas08@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Robert K. Mikheev

– Postgraduate student, iceberg1995@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Olga R. Grigoryan

– Doctor of Science (Medicine), Professor, the main research fellow of the Endocrine Gynecology department, <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Vitalij I. Tereshchenko

– Urologist andrologist, <http://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Vladimir S. Stepanchenko

– Urologist andrologist, <http://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Elena N. Andreeva

– Doctor of Science (Medicine), Professor, the leader of the Endocrine Gynecology department, Director of the Institute of Reproductive Medicine, <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval

The study was approved by the Ethics Committee of the National Research Institute of Endocrinology (No. 87, dated 13.02.2021).

Informed consent

All study participants signed an informed consent.

The article was submitted 21.10.2022; approved after reviewing 01.03.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Нейробиологические факторы агрессивного поведения у больных с мультиинфарктной деменцией

Ирина Вячеславовна Степанова[✉], Галина Романовна Иванова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Россия
[✉] irinakoposova@icloud.com

Аннотация

Введение. В современной литературе лишь частично освещена проблема влияния мультифокального поражения головного мозга при сосудистой деменции на развитие у пациентов агрессивного поведения. **Цель работы** – изучение влияния нейробиологических факторов (количество, локализация очагов поражения) на развитие агрессивного поведения при мультиинфарктной деменции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 98 испытуемых с диагнозом «Мультиинфарктная деменция» (F 01.1), установленным по критериям МКБ-10 (1992), из них 52 мужчины (53,1 %) и 46 женщин (46,9 %) в возрасте от 60 до 90 лет, средний возраст – 74,5 [67; 81] лет. Пациенты разделены на основную группу, – с агрессивным поведением ($n = 49$), и контрольную группу, – без агрессивного поведения ($n = 49$). В исследовании использовались клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический, психометрический и нейровизуализационные методы. **Результаты.** Исследование показало, что пациенты с агрессивным поведением по сравнению с пациентами без агрессивного поведения имеют большее количество очагов поражения ($p < 0,0001$), локализация которых статистически значимо чаще определяется в левой лобной доле, подкорковых ядрах слева и в области левого желудочка ($p < 0,001, 0,021, 0,004$), а пациенты без агрессивного поведения часто не имеют поражения лобной доли. **Обсуждение.** Пациенты, проявляющие агрессию в целом, либо изолированно физическую, вербальную агрессию, или раздражительность, имеют статистически значимо большее количество очагов поражения, нежели пациенты без данных симптомов ($p < 0,0001$). Каждый дополнительный очаг поражения повышает вероятность развития агрессии и ее выраженность. У пациентов с раздражительностью очаги поражения локализуются в области левой лобной доли и левого желудочка. **Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать предположение о том, что количество очагов поражения от четырех и более, а также их преимущественная локализация в левой гемисфере головного мозга, приводит к развитию различных видов агрессивного поведения.

Ключевые слова: мультиинфарктная деменция, агрессивное поведение, физическая агрессия, вербальная агрессия, раздражительность

Для цитирования: Степанова И.В., Иванова Г.Р. Нейробиологические факторы агрессивного поведения у больных с мультиинфарктной деменцией. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):28–36. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-28-36>

Neurobiological factors of aggressive behavior in patients with multi-infarction dementia

Irina V. Stepanova✉, Galina R. Ivanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

✉irinakoposova@icloud.com

Abstract

Introduction In the modern literature, the problem of the influence of multifocal brain damage in vascular dementia on the development of aggressive behavior in patients is only partially covered. **The purpose** of this work is to study the influence of neurobiological factors (number, localization of lesions) on the development of aggressive behavior in multi-infarction dementia. **Materials and methods** The study involved 98 subjects diagnosed in multi-infarction dementia (F 01.1), established according to the ICD-10 criteria (1992), in which 52 were men (53.1 %) and 46 women (46.9 %), aged 60 to 90 years, the average age was 74.5 [67; 81] years. Patients are divided into a main group – with aggressive behavior ($n = 49$), and a control group – without aggressive behavior ($n = 49$). The study used clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, psychometric and neuroimaging methods. **Results** The study showed that patients with aggressive behavior compared to patients without aggressive behavior have a greater number of lesions ($p < 0.0001$). The localization of which is statistically significantly more often determined in the left frontal lobe, subcortical nuclei on the left and in the left ventricular region ($p = 0.0002, 0.0212, 0.0036$), and patients without aggressive behavior often do not have frontal lobe lesions. **Discussion** Patients who show aggression in general, or in isolation physical, verbal aggression, or irritability, have a statistically significantly greater number of lesions than patients without these symptoms ($p < 0,0001$). Each additional lesion increases the likelihood of developing aggression and its severity. In patients with irritability, lesions localized in the left frontal lobe and left ventricle. **Conclusion** The study suggests that the number of lesions from four or more, as well as their predominant localization in the left hemisphere of the brain, leads to the development of various types of aggressive behavior.

Keywords: multi-infarction dementia, aggressive behavior, physical aggression, verbal aggression, irritability

For citation:

Stepanova IV, Ivanova GR. Neurobiological factors of aggressive behavior in patients with multi-infarction dementia. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):28–36. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-28-36>

ВВЕДЕНИЕ

При различных типах сосудистой деменции, в том числе мультиинфарктного генеза, наблюдается широкий спектр факультативных психических расстройств [1–10]. Агрессивное поведение является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих симптомов сосудистой деменции [11, 12], но причина его возникновения остается до конца неизученной [3, 5].

Основные методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), повседневно применяемые в клинической практике, помогают получить сведения об органическом поражении головного мозга, определить вероятные причины, приводящие к нервно-психическим расстройствам, и их характере, а также получить информацию о структурных особенностях основного патологического процесса в головном мозге [13].

Существует достаточно большое количество публикаций, посвященных изучению влияния локализации инсульта при постинсультной сосудистой

деменции на возникновение психопатологических расстройств, сопровождающихся агрессивным поведением [14–21]. Однако вопрос, посвященный исследованию влияния количества и локализации очагов поражения при мультиинфарктной деменции на развитие агрессивного поведения, остается не в полной мере изученным.

Цель исследования – изучение влияния нейробиологических факторов (количество, локализация очагов поражения) на развитие агрессивного поведения при мультиинфарктной деменции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обсервационного, проспективного выборочного исследования, одобренного Межвузовским комитетом по этике. Исследование было проведено с марта 2019 года по февраль 2022 года, в исследовании приняли участие 98 пациентов с диагнозом «Мультиинфарктная деменция» (F 01.1), установленным по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1992). Среди пациентов было 52 мужчины (53,1 %) и 46 женщин

(46,9 %), в возрасте от 60 до 90 лет, средний возраст составил 74,5 [67; 81] года.

Включенные в исследование пациенты были разделены на основную группу, которую составили 49 человек с агрессивным поведением ($n = 49$), и контрольную группу, – 49 человек без агрессивного поведения ($n = 49$).

Виды агрессивного поведения были определены по классификации форм проявления агрессии А. Басса в форме физической агрессии, вербальной агрессии и раздражительности [22–24], обнаруженные симптомы подтверждались данными нейропсихиатрического опросника (NPI) J.L. Cummings et al. [25–26].

Основными методами исследования явились клиничко-анамнестический и клиничко-психопатологический. Психометрическая оценка психопатологического статуса проводилась с помощью ишемической шкалы Хачинского для определения вероятной мультиинфарктной деменции, краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) и клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) для определения степени выраженности деменции. С целью оценки психопатологических расстройств при деменции была использована оценочная шкала Нейропсихиатрического опросника NPI [25–26].

Для анализа сосудистого поражения головного мозга применяли нейровизуализационные методы обследования, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Критерии включения: диагноз «Мультиинфарктная деменция» (F 01.1), установленный по критериям МКБ-10 с наличием дополнительных психотических симптомов, подтвержденных клиническими признаками и анамнестическими сведениями; возраст от 60 до 90 лет; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Дополнительные критерии: 8 и более баллов по Ишемической шкале Хачинского; 20 и менее баллов по MMSE; от 1 и более баллов по CDR; от 1 и более баллов оценивалась выраженность агрессивного поведения по NPI.

Для рассмотрения органической патологии головного мозга использовали данные инструментальных исследований (КТ, МРТ), которые подтверждали наличие двух и более сосудистых очагов поражения головного мозга в результате перенесенных инсультов в анамнезе.

В исследование не включали пациентов с другими типами деменции, с ранее установленным диагнозом «шизофрения», с умственной отсталостью, с болезнью Паркинсона, с болезнью Гентингтона, с инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, с демиелинизирующими заболеваниями, с нормотензивной гидроцефалией, с опухолями головного мозга, с наличием декомпенсации сопутствующей соматической патологии, с алкогольным делирием, а также с деменцией, раз-

вившейся в результате перенесенной черепно-мозговой травмы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютных значений и доли целого (n (%)) для качественных переменных, стандартного отклонения (SD) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) ($Me [Q_1; Q_3]$) для количественных переменных. Для изучения ассоциации категориальных переменных использовали точный тест Фишера, в качестве оценки силы ассоциации – V-статистику Крамера. Для сравнения количественных переменных использовали тест Манна – Уитни. Корреляционный анализ для порядковых переменных проводили с использованием коэффициента корреляции (τ_B) Кендалла. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для анализа ассоциации риска и степени выраженности видов агрессии и раздражительности с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов – бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов – модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе основной и контрольной групп выявлено статистически значимо большее количество очагов поражения у пациентов с агрессивным поведением (4 [4; 5] очагов) по сравнению с пациентами без агрессивного поведения (3 [2; 4] очагов) ($p < 0,0001$, рис. 1). При этом у пациентов основной группы статистически значимо чаще (табл. 1) имеются очаги в левой лобной доле, в области подкорковых ядер слева, и левом желудочке, в то время, как пациенты контрольной группы часто не имеют поражения лобной доли.

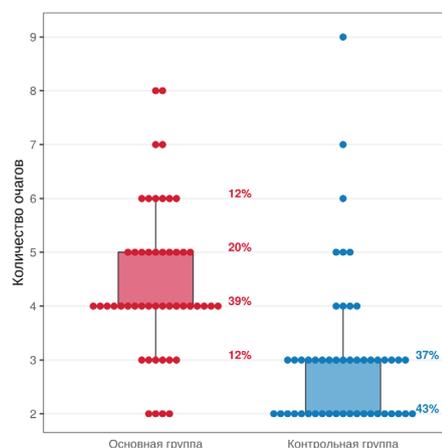


Рис. 1. Количество очагов поражения головного мозга в группах пациентов ($n = 98$ чел.)

Таблица 1

Локализация сосудистых очагов поражения головного мозга в группах пациентов (n = 98 чел.)

Локализация		Основная группа, n = 49		Контрольная группа, n = 49		P
		абс.	%	абс.	%	
Лобная доля	Нет	14	28,6	22	44,9	<0,001
	Правая	10	20,4	18	36,7	
	Левая	24	49,0	5	10,2	
	Двусторонняя	1	2,0	4	8,2	
Теменная область	Нет	16	32,7	16	32,7	0,595
	Правая	6	12,2	11	22,4	
	Левая	21	42,9	17	34,7	
	Двусторонняя	6	12,2	5	10,2	
Височная область	Нет	34	69,4	39	79,6	0,705
	Правая	5	10,2	4	8,2	
	Левая	9	18,4	5	10,2	
	Двусторонняя	1	2,0	1	2,0	
Затылочная область	Нет	33	67,3	31	63,3	0,391
	Правая	8	16,3	4	8,2	
	Левая	7	14,3	11	22,4	
	Двусторонняя	1	2,0	3	6,1	
Мозжечок	Нет	41	83,7	39	79,6	0,355
	Правая	5	10,2	2	4,1	
	Левая	2	4,1	5	10,2	
	Двусторонняя	1	2,0	3	6,1	
Мост	Нет	45	91,8	47	95,9	0,242
	Правая	3	6,1	-	-	
	Левая	1	2,0	1	2,0	
	Двусторонняя	-	-	1	2,0	
Ствол	Нет	47	95,9	46	93,9	≈ 1
	Правая	1	2,0	2	4,1	
	Левая	1	2,0	1	2,0	
	Двусторонняя	-	-	-	-	
Подкорковые ядра	Нет	22	44,9	34	69,4	0,021
	Правая	7	14,3	7	14,3	
	Левая	17	34,7	5	10,2	
	Двусторонняя	3	6,1	3	6,1	
Зрительный бугор	Нет	48	98,0	48	98,0	≈ 1
	Правая	-	-	-	-	
	Левая	1	2,0	1	2,0	
	Двусторонняя	-	-	-	-	
Таламус	Нет	47	95,9	47	95,9	0,495
	Правая	2	4,1	-	-	
	Левая	-	-	1	2,0	
	Двусторонняя	-	-	1	2,0	
Желудочек	Нет	40	81,6	45	91,8	0,004
	Правая	1	2,0	3	6,1	
	Левая	8	16,3	-	-	
	Двусторонняя	-	-	1	2,0	

Для всех пациентов, проявляющих агрессию, характерно статистически значимо большее количество очагов поражения (4 [4; 5] очагов) по сравнению с пациентами без таковой (3 [2; 4] очага) ($p < 0,0001$) (рис. 2А). При этом степень агрессии статистически значимо прямо коррелирует с количеством выявленных очагов так же, как и со степенью агрессии ($\tau = 0,40$ [95 % ДИ: 0,26; 0,55], $p < 0,0001$) (рис. 2Б).

Кроме этого, каждый дополнительный очаг ас-

социирован с увеличением шансов развития агрессии в 1,68 раза [95 % ДИ: 1,26; 2,34], $p = 0,001$ (рис. 3А), и с увеличением шансов более выраженной агрессии в 1,67 раза [95% ДИ: 1,26; 2,28], $p = 0,001$ (рис. 3Б). Локализация очагов поражения у пациентов с агрессией статистически значимо чаще определяется в левой лобной доле ($p = 0,005$), подкорковых ядрах слева ($p = 0,007$) и в области левого бокового желудочка ($p = 0,005$).

У пациентов с физической и вербальной агрес-

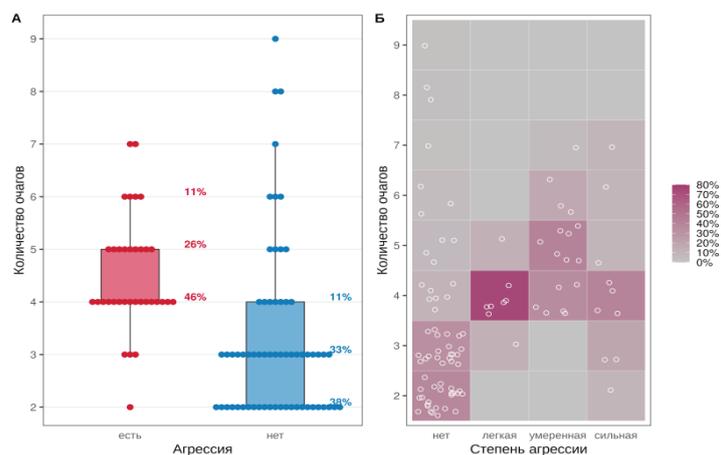


Рис. 2. Количество очагов поражения в зависимости от наличия (А) и выраженности (Б) агрессии

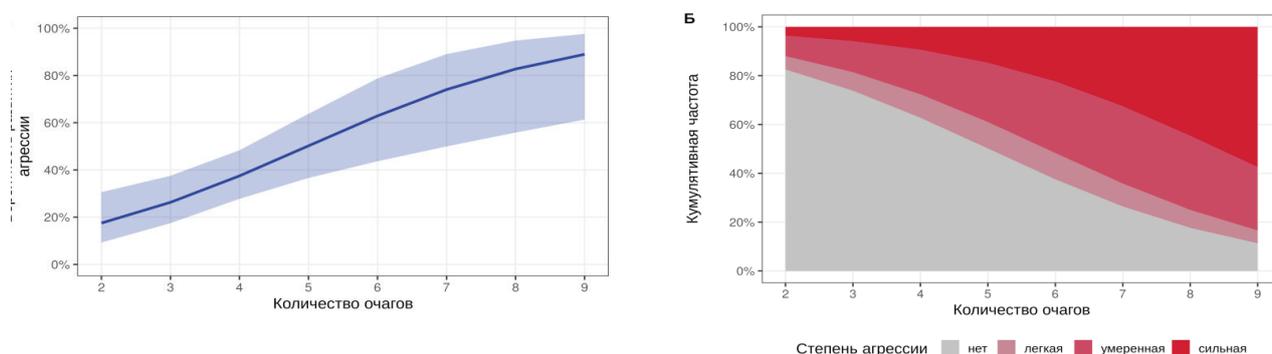


Рис. 3. Ассоциации количества очагов поражения с риском развития (А) и степенью (Б) агрессии

сией также выявлено статистически значимо большее количество очагов поражения (4 [4;5] очагов), нежели у пациентов без данных психопатологических симптомов (3 [2;4] очагов) ($p < 0,0001$). При этом, каждый дополнительный очаг ассоциирован с увеличением шансов развития физической агрессии в 1,56 раза [95 % ДИ: 1,17; 2,14], $p = 0,003$ (рис. 4), и с увеличением шансов развития вербальной

агрессии в 1,77 раза [95 % ДИ: 1,31; 2,50], $p = 0,001$ соответственно (рис. 5). У пациентов, проявляющих физическую агрессию, очаги поражения статистически значимо чаще локализуются в левой лобной доле ($p = 0,005$), а у пациентов с вербальной агрессией статистически значимо реже имеются очаги поражения в области моста и желудочков ($p = 0,033$, и $0,018$).

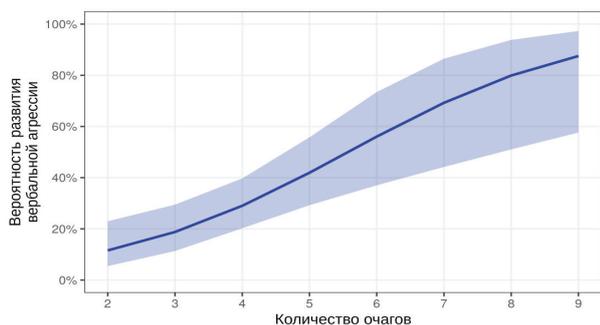


Рис. 4. Ассоциация количества очагов поражения с риском развития физической агрессии

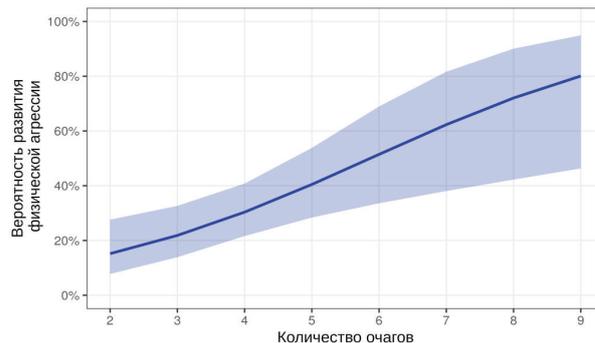


Рис. 5. Ассоциация количества очагов поражения с риском развития вербальной агрессии

Для пациентов с раздражительностью характерно статистически значимо большее количество очагов поражения (4 [4;5] очагов), нежели у пациентов без нее (3 [2;4] очагов) ($p < 0,0001$) (рис. 6А). При этом степень раздражительности статистически значимо прямо коррелирует с количеством выявленных очагов ($\tau = 0,34$ [95 % ДИ: 0,19; 0,49], $p < 0,0001$) (рис. 6Б).

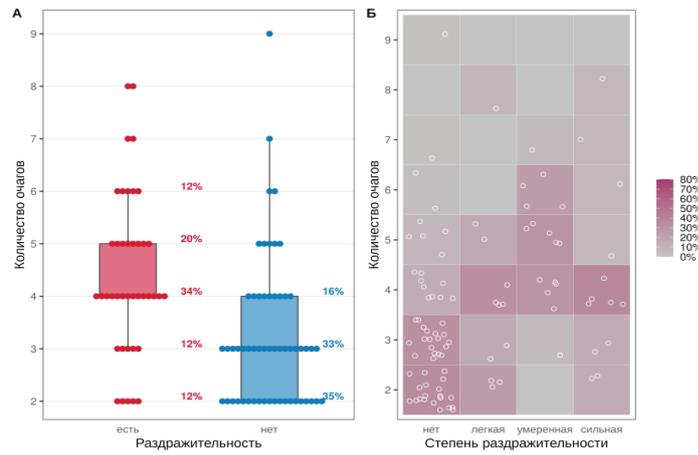


Рис. 6. Количество очагов поражения в зависимости от наличия (А) и выраженности (Б) раздражительности

С применением регрессионных моделей установлено, что каждый дополнительный очаг ассоциирован с увеличением шансов развития раздражительности в 1,68 раза [95 % ДИ: 1,26; 2,34], $p = 0,001$ (рис. 7А), а также с увеличением шансов более вы-

раженным проявлением раздражительности в 1,61 раза [95 % ДИ: 1,24; 2,13], $p = 0,001$ (рис. 7Б), локализация которых статистически значимо чаще определяется в левой лобной доле, подкорковых ядрах и желудочке слева ($p = 0,002, 0,021, 0,005$).

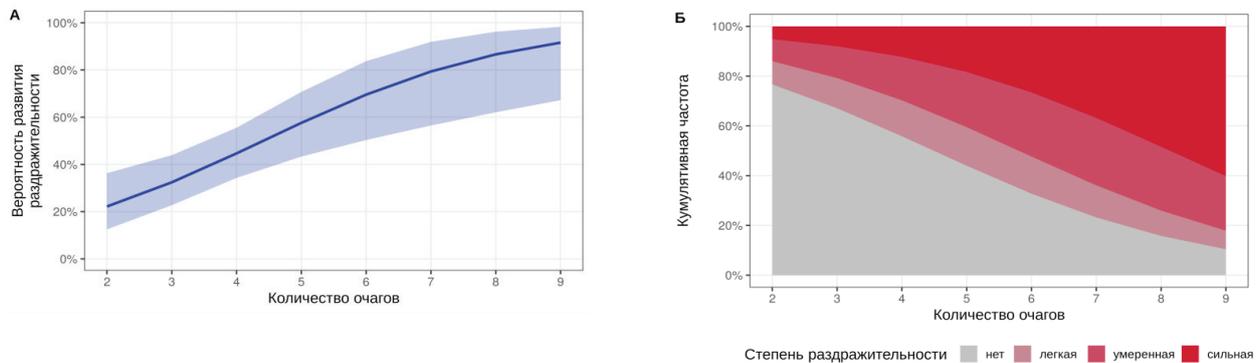


Рис. 7. Ассоциация количества очагов поражения с риском развития (А) и степенью (Б) раздражительности

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было проведено исследование взаимосвязи агрессивного поведения в зависимости от количества и локализации сосудистых очагов инсульта на меньшей выборке испытуемых, состоящей из 62 пациентов. Результаты исследования показали, что агрессивное поведение характерно для больных с локализацией очага поражения в левой лобной доле ($p = 0,02$), которое проявлялось на фоне апатии. Также нами была установлена взаимосвязь агрессивного поведения с четырьмя и более очагами поражения головного мозга инсультами ($p = 0,012$) [27].

Настоящее исследование является продолжением исследования, проведенного нами ранее. В данном исследовании мы детально изучили взаимосвязи различных видов агрессивного поведения согласно классификации агрессии А. Басса [22–24] с количеством и локализацией очагов поражения у пациентов с мультиинфарктной деменцией.

При сравнительном анализе нами выявлено ста-

стистически значимо большее количество очагов поражения в группе пациентов с агрессивным поведением 4 [4;5], нежели в группе без агрессивного поведения 3 [2;4] ($p < 0,0001$), локализация которых статистически значимо определяется в левой лобной доле, подкорковых ядрах слева и в области левого желудочка ($p < 0,001, 0,021, 0,004$), в то время как пациенты в группе без агрессивного поведения часто не имеют поражения лобной доли. Полученные данные перекликаются с более ранними иностранными публикациями о взаимосвязи агрессивного поведения с локализацией очага поражения в левой лобной доле, однако исследование проводилось на выборке пациентов, перенесших инсульт, без когнитивных нарушений [28].

В нашем исследовании все пациенты, проявляющие агрессию, имеют статистически значимо большее количество очагов поражения 4 [4;5], нежели пациенты без нее 3 [2;4] ($p < 0,0001$). При этом степень агрессии статистически значимо прямо коррелирует с количеством выявленных очагов,

также как и со степенью агрессии. Помимо этого каждый дополнительный очаг ассоциирован с увеличением шансов развития агрессии, который увеличивает шансы большей ее выраженности. Также пациенты с агрессией статистически значимо чаще имеют очаги инсульта в левой лобной доле ($p = 0,005$), подкорковых ядрах слева ($p = 0,007$) и в области левого желудочка ($p = 0,005$).

Пациенты с физической и вербальной агрессией также имеют статистически значимо большее количество очагов поражения 4 [4;5], нежели пациенты без них 3 [2;4] ($p < 0,0001$). При этом каждый дополнительный очаг ассоциирован с увеличением шансов развития физической агрессии и с увеличением шансов развития вербальной агрессии. Кроме этого выявлено, что пациенты с физической агрессией статистически значимо чаще имеют очаги в левой лобной доле ($p = 0,005$), а пациенты с вербальной агрессией статистически значимо реже имеют очаги в области моста ($p = 0,033$) и желудочков ($p = 0,018$).

У пациентов с раздражительностью выявлено статистически значимо большее количество очагов поражения 4 [4;5], нежели у пациентов без нее 3 [2;4] ($p < 0,0001$). При этом степень раздражительности статистически значимо прямо коррелирует с количеством выявленных очагов. Помимо этого установлено, что каждый дополнительный очаг ассоциирован с увеличением шансов развития раздражительности, а также с увеличением шансов более выраженной раздражительности. Кроме этого пациенты с раздражительностью статистически значимо чаще имеют очаги в левой лобной доле ($p = 0,002$), подкорковых ядрах слева ($p = 0,021$) и в области левого желудочка ($p = 0,005$). Однако полученные нами результаты взаимосвязи раздражительности с левосторонним поражением головного мозга противоречат имеющимся литературным данным о возникновении раздражительности при поражениях правого полушария головного мозга при мультиинфарктной деменции [29].

Таким образом, проведенные ранее исследования и результаты нашего исследования причинно-следственной связи видов агрессивного поведения и локализации очагов поражения головного мозга остаются антиномическими, в связи с чем диктуется необходимость дальнейшего изучения данного нейробиологического фактора на прояв-

ление агрессивного поведения.

Основным ограничением исследования явилось невозможность проведения всем пациентам, принявшим участие в исследовании, магнитно-резонансной томографии в связи с имеющимися у них противопоказаниями, поэтому части пациентов проводилась компьютерная томография, которая является наименее точным методом нейровизуализационной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании у пациентов с мультиинфарктной деменцией при поражении головного мозга четырьмя и более сосудистыми очагами, наблюдалось развитие агрессивного поведения. При этом каждый дополнительный очаг поражения ассоциирован с увеличением шансов развития агрессии и ее большей выраженности, а также увеличением шансов развития физической и вербальной агрессии. Кроме этого, каждый дополнительный очаг поражения ассоциирован с увеличением шансов развития раздражительности и с увеличением шансов большей ее выраженности. Однако в России данное исследование проводилось впервые, в связи с чем требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

В ряде проведенных клинических и экспериментальных работ было доказано, что поражение подкорковых ядер, которые являются важным звеном лобно-подкорковых петель обратной связи, играет важную роль в выборе и торможении двигательных, когнитивных и эмоциональных реакций в различных ситуациях и тем самым может вносить вклад в развитие агрессивного поведения [30]. В нашем исследовании все пациенты, проявляющие агрессию, имели очаги поражения в области левой лобной доли, подкорковых ядер слева, а также, в области левого желудочка. Кроме этого пациенты, проявляющие физическую агрессию, имели очаги поражения в левой лобной доле, а пациенты с вербальной агрессией реже имели очаги поражения в области моста и боковых желудочков. У пациентов с раздражительностью, очаги поражения локализовались в области левой лобной доли и левого желудочка. В связи с чем полученные нами результаты также подчеркивают необходимость дальнейшего изучения возможных нейробиологических причин развития агрессивного поведения больных с мультиинфарктной деменцией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K et al. Dementia associated mental and behavioral disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):146–148.
- Fuh J-L, Wang S-J, Cumming JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimers disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1337–1341. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2004.056408>.
- Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012;3(73):1–21. <http://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>.
- Siqueira-Neto JI, Pontes-Neto OM, Carvalho do Vale FA et al. Neuropsychiatric symptoms (NPS) in patients with pure vascular dementia (VaD) and mixed dementia (MD) from a memory outpatient clinic in Southeast Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(3):263–268. <http://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN7030006>.
- Bandyopadhyay TK, Biswas A, Roy A et al. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular

- dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology. Ann Indian Neurol.* 2014;17(3):325–330. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.138520>.
6. Jin Y-L, Zhang H, Gao Y-Z et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with vascular dementia in mainland China. *Transl Neurosci.* 2015;6(1):157–161. <http://doi.org/10.1515/tnsci-2015-0015>.
7. Tiel C, Sudo FK, Alves GS et al. Neuropsychiatric symptoms in vascular cognitive impairment: a systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(3):230–236. <http://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000004>.
8. Tu M-C, Huang W-H, Hsu Y-H et al. Comparison of neuropsychiatric symptoms and diffusion tensor imaging correlates among patients with subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2017;17(1):144. <http://doi.org/10.1186/s12883-017-0911-5>.
9. Santos MAO, Bezerra LS, Correia CC, Bruscky IS. Neuropsychiatric symptoms in vascular dementia: Epidemiologic and clinical aspects. *Dement Neuropsychol.* 2018;12(1):40–44. <http://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-010006>.
10. Majer R, Simon V, Csiba L et al. Behavioral and psychological symptoms in neurocognitive disorders: Specific patterns in dementia subtypes. *Open Med (Wars).* 2019;14:307–316. <http://doi.org/10.1515/med-2019-0028>.
11. Pan W-D, Yoshida S, Liu Q et al. Quantitative evaluation of severity of behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with vascular dementia. *Transl Neurodegener.* 2013;2(1):9. <http://doi.org/10.1186/2047-9158-2-9>.
12. Gupta M, Dasgupta A, Khawaja GA et al. Behavioural and psychological symptoms in post stroke vascular cognitive impairment. *Behav Neurol.* 2014;5:1–5. <http://doi.org/10.1155/2014/430128>.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. с соавт. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
- Jahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB et al. *Dementias: a guide for physicians.* 3rd ed. М.: Medpress-inform, 2011. 272 p. (In Russ.).
14. Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS et al. Caudate infarcts. *Arch Neurol.* 1990;47(2):133–143. <http://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020029011>.
15. Kuriyama N, Yamamoto Y, Akiguchi I et al. Bilateral caudate head infarcts. *Rinsho Shinkeigaku.* 1997;37(11):1014–1020.
16. Kumral E, Evyapan D, Balkir K. Acute caudate vascular lesions. *Stroke.* 1999;30(1):100–108. <http://doi.org/10.1161/01.str.30.1.100>.
17. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):261–269. <http://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.10148.x>.
18. Santos S, Alberti O, Corbalan T, Cortina MT. Stroke-psychosis. Description of two cases. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37(4):240–242.
19. Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry.* 2010;55(6):350–354. <http://doi.org/10.1177/070674371005500603>.
20. Fukuoka T, Osawa A, Ohe Y et al. Bilateral caudate nucleus infarction associated with a missing A1 segment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(8):908.e11–12. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.022>.
21. Чердак М.А., Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз постинсультных нервно-психических расстройств. *Неврологический журнал.* 2013;18(2):20–27.
- Cherdak MA, Parfenov VA, Vahnina NV. Differential diagnosis of post-stroke neuropsychiatric disorders. *Journal of Neurology = Nevrologicheskij zhurnal.* 2013;18(2):20–27. (In Russ.).
22. Иванова О.Ф. Проявления агрессии у представителей различных национальных культур. *Вестник Евразии.* 2004;1:34–54.
- Ivanova OF. Manifestations of aggression in representatives of various national cultures. *Eurasia Bulletin = Vestnik Evrazii.* 2004;1:34–54. (In Russ.).
23. Евсегнеева Е.Р. Агрессивное и антисоциальное поведение в разные периоды жизни – происхождение, пути развития, способы прогнозирования и профилактики. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2012;4(10):122–138.
- Evsegneeveva ER. Aggressive and antisocial behavior in different periods of life – origins, ways of development, methods of forecasting and prevention. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology = Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaia psihologija.* 2012;4(10):122–138. (In Russ.).
24. Бисалиев Р.В., Кубекова А.С., Сарафрази Т.Т. Психологические аспекты агрессии и агрессивного поведения: современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;2:591.
- Bisaliev RV, Kubekova AS, Sarafrazi TT. Psychological aspects of aggression and aggressive behavior: the current state of the problem. *Current problems of science and education = Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2014;2:591. (In Russ.).
25. Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Пульс; 2014. 382 с.
- Gavrilova SI. Handbook of Geriatric Psychiatry. 2nd ed. revised and supplemented. Moscow: Pulse; 2014. 382 p. (In Russ.).
26. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. 9-е изд. М.: МЕД пресс-информ; 2018. 192 с.
- Levin OS. Algorithms of Diagnosis and Treatment of Dementia. 9th ed. Moscow: MED press-inform; 2018. 192 p. (In Russ.).
27. Степанова И.В., Иванова Г.Р. Патогенетическая роль мультиинфарктной деменции в развитии агрессивного поведения. *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* 2021;1(52):68–71.
- Stepanova IV, Ivanova GR. The pathogenetic role of multi-infarct dementia in the development of aggressive behavior. *Bulletin of the Ural State Medical University = Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2021;1(52):68–71. (In Russ.).
28. Paradiso S, Robinson RG, Arndt S. Self-reported aggressive behavior in patients with stroke. *J Nerv Ment Dis.* 1996;184(12):746–753. <http://doi.org/10.1097/00005053-1996120000-00005>.

29. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии: руководство для врачей. М.: МАИ-ПРИНТ; 2011. 139 с.

Putilina MV Cognitive Disorders in Cerebrovascular Pathology: Manual for Physicians. Moscow: MAI-PRINT; 2011. 139 p. (In Russ.).

30. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr*. 2015;20(3):254–279. <http://doi.org/10.1017/S109285291500019X>.

Сведения об авторах

И.В. Степанова

– аспирант кафедры, irinakoposova@icloud.com

Г.Р. Иванова

– кандидат медицинских наук,
psymgmsu2011@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-6252-7380>

Information about authors

I.V. Stepanova

– Postgraduate student, irinakoposova@icloud.com

G.R. Ivanova

– Ph.D. in medicine, psymgmsu2011@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-6252-7380>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол от 21.02.2019 № 02-19).

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval

The study was approved by the Intercollegiate Ethics Committee (No. 02-19, dated February 21, 2019).

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 10.10.2022;
одобрена после рецензирования 28.11.2022;
принята к публикации 02.05.2023.

The article was submitted 10.10.2022; approved
after reviewing 28.11.2022; accepted for publication
02.05.2023.

Научная статья

УДК 616.89-008.444.9-02:616.831-005

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-37-45>

Орбитальные осложнения риногенной этиологии у детей: некоторые аспекты

И.М. Вешкурцева^{1✉}, Н.Е. Кузнецова², А.И. Извин³, М.Н. Пономарева⁴, А.А. Измайлова⁵,
С.С. Юдина⁶

¹⁻⁵ Тюменский Государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

¹ Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

✉ vizabella-64@mail.ru

Аннотация

Введение. Риносинусогенные орбитальные осложнения (РСОО) занимают первое место среди всех серьезных осложнений воспалительных заболеваний околоносовых пазух и требуют своевременной диагностики и междисциплинарного подхода в ведении данной категории пациентов. **Цель работы** – выявить особенности течения, микробиологического пейзажа и объема оказания медицинской помощи детям с РСОО. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей с РСОО. Подсчитаны индексы сдвига лейкоцитов (ИСЛ). Изучен микробиологический пейзаж при гнойных РСОО и тактика введения пациентов с данными осложнениями. **Результаты и обсуждение.** Среди всей патологии околоносовых пазух РСОО наблюдались в 12,9 % случаев. В 53,6 % случаев РСОО встречались у мальчиков. Реактивный отек клетчатки век и глазницы составили в 86,1 % случаев, другие формы встречались реже. Из микрофлоры лидирующие позиции занимали *Staphylococcus spp.* В 54,2 % случаев применялась только консервативная терапия, в каждом третьем случае – малоинвазивные манипуляции, в 11% – оперативное вмешательство. В 84,6 % случаев эмпирическая терапия начиналась с защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов 3 поколения (12,8 %). При наличии субпериостального абсцесса или флегмоны орбиты (23,1 %) производился перевод на резервные препараты. Показатели ИСЛ больше 3,58 были более характерны для гнойно-септических осложнений век и орбиты, что требовало проведения раннего хирургического вмешательства и профилактику внутриорбитальных и внутричерепных осложнений. **Заключение.** Среди РСОО у детей преобладает реактивный отек клетчатки век и глазницы. Микробный пейзаж при гнойных орбитальных осложнениях характеризовался выраженным полиморфизмом, что затрудняет выбор эмпирической антибиотикотерапии. Расчёт ИСЛ позволяет обеспечить раннюю диагностику и своевременную терапию с выбором оптимального объема медицинского вмешательства и междисциплинарного подхода, что снижает риски развития гнойно-септических осложнений орбиты и век.

Ключевые слова: дети, риносинусит, орбитальные осложнения, антибактериальная терапия

Для цитирования: Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е., Извин А.И. с соавт. Орбитальные осложнения риногенной этиологии у детей: некоторые аспекты. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):37–45. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-37-45>

© Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е., Извин А.И., Пономарева М.Н., Измайлова А.А., Юдина С.С., 2023

© Veshkurtseva I.M., Kuznetsova N.E., Izvin A.I., Ponomareva M.N., Izmailova A.A., Yudina S.S., 2023

Orbital complications of rhinogenic etiology in children: some aspectsI.M. Veshkurtseva^{1✉}, N.E. Kuznetsova², A.I. Izvin³, M.N. Ponomareva⁴, A.A. Izmailova⁵,
S.S. Yudina⁶¹⁻⁵Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

✉ vizabella-64@mail.ru

Abstract

Introduction Rhinosinusogenic orbital complications (RSOC) rank first among all serious complications of inflammatory diseases of the paranasal sinuses and require timely diagnosis and an interdisciplinary approach in the administration of this category of patients. **The aim of the study** was to study the features of the nature of the course, diagnosis and tactics of managing children with RSOC according to the children's ENT department of the OKB No. 2, Tyumen. **Materials and methods** A retrospective analysis of the medical records of children with RSOC was carried out. The leukocyte shift indices (LSI) were calculated. The microbiological landscape in purulent RSOC and the tactics of introducing patients with these complications were studied. **Results and Discussion** Among the entire pathology of the paranasal sinuses, RSOS were observed in 12.9% of cases. In 53.6% of cases, RSOC occurred in boys. Reactive edema of the tissue of the eyelids and orbits was in 86.1% of cases, other forms were less common. Of the microflora, the leading positions were occupied by *Staphylococcus spp.* In 54.2 % of cases, only conservative therapy was used, in every third case – minimally invasive manipulations, in 11 % – surgery. In 84.6 % of cases, empiric therapy was started with protected aminopenicillins, 3rd generation cephalosporins (12.8 %). In the presence of a subperiosteal abscess or phlegmon of the orbit (23.1 %), a transfer was made to reserve preparations. LSI values greater than 3.58 were more typical for purulent-septic complications of the eyelids and orbit, which required early surgical intervention and prevention of intraorbital and intracranial complications. **Conclusion** Among RSOC in children, reactive edema of eyelids and eye sockets predominates. The microbial landscape in purulent orbital complications was characterized by pronounced polymorphism, which makes it difficult to choose empirical antibiotic therapy. Calculation of the LSI allows for early diagnosis and timely therapy with the choice of the optimal scope of medical intervention and an interdisciplinary approach, which reduces the risk of developing purulent-septic complications of the orbit and eyelids.

Keywords: children, rhinosinusitis, orbital complications, antibiotic therapy

For citation:

Veshkurtseva IM, Kuznetsova NE, Izvin AI et al. Orbital complications of rhinogenic etiology in children: some aspects. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):37–45. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-37-45>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные поражения орбиты – редкое, серьезное осложнение с последствиями не только для глаза, но и с высоким риском развития внутричерепных осложнений, таких как тромбоз кавернозного синуса, менингит или абсцесс мозга. Данная патология может встречаться во всех возрастных группах, чаще наблюдается в педиатрической популяции, составляя 1,6 случаев на 100 000 детей, у взрослых – 0,1 на 100 000 взрослого населения в год. Наиболее распространенной причиной орбитальных осложнений у детей является острый синусит [1, 2]. По данным различных авторов в 4–20 % случаев острого риносинусита у детей развиваются осложнения, из которых 74–85 % затрагивают орбиту, и занимают первое место среди всех серьезных осложнений острого синусита. Это связано с особенностями топографии полости носа и околоносовых пазух, их анатомо-топографической связью с глазами, единством кровоснабжения

и лимфооттока, возрастными особенностями строения детского черепа [1–5]. По данным Шведского популяционного исследования, проведенного в период с 2003 по 2016 годы, тяжелые постсептальные орбитальные осложнения у детей в возрасте 5–18 лет наблюдались в 28 % случаев, внутричерепные – в 6 % случаев. Орбитальный пресептальный целлюлит присутствовал у 88 % госпитализированных детей [6]. Согласно данным S. Torretta с соавт. РСОО чаще встречаются у детей до 5 лет [3]. Для данной возрастной группы характерны быстрая генерализация воспалительного процесса, тяжелое течение, выраженная интоксикация с развитием нейротоксикоза [7]. Высокие показатели этих осложнений в детской популяции связаны в том числе и с несовершенством иммунной системы, нарастанием вирулентности микрофлоры, активацией условно-патогенных микроорганизмов, увеличением их резистентности к стандартным антибактериальным препаратам [5, 8, 9].

У взрослых пациентов РСОО чаще возникают на фоне хронического риносинусита [1, 10].

Как при острых, так и при хронических процессах, инфекция из околоносовых пазух может распространяться контактным путем (через тонкие костные стенки), гематогенным (артериолы, тромбоз флебит мелких вен, соединяющих пазухи с орбитой, кавернозным синусом и полостью черепа) и лимфогенным путем [11].

При выборе эмпирической противомикробной терапии при РСОО необходимы знания об основных возбудителях данной патологии, так как микрофлора является одним из факторов, определяющих течение патологического процесса и эффективность его лечения. Традиционно считается, что этиологическим фактором при воспалительном отеке или пресептальном целлюлите являются те же возбудители, что и при риносинуситах – *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, может встречаться *S.aureus* [1, 4]. Поэтому в данной ситуации могут быть назначены защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) либо цефалоспорины 2–3–4 поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим)¹ [12, 13]. При развитии гнойных осложнений (абсцессы век, субпериостальный абсцесс, свищи век и глазничной стенки; ретробульбарный абсцесс; септический тромбоз вен орбиты; флегмона орбиты) помимо типичных для риносинусита представителей увеличивается роль микроорганизмов *Enterobacteriales*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.anginosus*, анаэробов. По данным литературы *S.aureus* чаще встречается при таком тяжелом осложнении, как тромбоз кавернозного синуса, *S.pyogenes* и *S.anginosus* увеличивают вероятность внутричерепных осложнений, анаэробы чаще присутствуют в виде микробных ассоциаций, которые в педиатрической популяции встречаются реже, чем у взрослых [3, 4, 14, 15, 16].

В виду высокого риска развития гнойно-септических процессов в орбите, внутричерепных осложнений РСОО у детей занимают особое положение и требуют междисциплинарного подхода с привлечением врачей различных специальностей (в первую очередь офтальмолога, при необходимости – невролога, клинического фармаколога, нейрохирурга, анестезиолога, педиатра) [17].

Цель работы – выявить особенности течения, микробиологического пейзажа и объема оказания медицинской помощи детям с РСОО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с РСОО в период 2012–2021 гг., находящихся на стационарном лечении в отделении детской оториноларингологии областной больницы № 2 г. Тюмени. Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, сбора анамнеза,

рутинного и эндоскопического осмотра с видеомониторингом, общеклинических и дополнительных методов обследования (рентгенографии околоносовых пазух, по показаниям – мультисрезовой компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии с контрастированием). Для ранней диагностики тяжести течения РСОО и для решения вопроса о тактике ведения пациента (консервативная терапия, хирургическое лечение, междисциплинарный подход) использовали в том числе и расчетные данные с определением индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ), который является маркером реактивности организма при остром воспалении [18, 19, 20]. ИСЛ рассчитывался по формуле - (эозинофилы + базофилы + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные) / (моноциты + лимфоциты) [20]. Согласно литературным данным средние показатели ИСЛ у здоровых детей составляет: в возрасте 1–5 лет – (1,1±0,2); старше 5 лет – (1,9±0,3) [21]. Был проведен анализ микробиологического исследования материала, взятого во время хирургического вмешательства у пациентов с гнойными РСОО. Взятие биоматериала проводили по методическим указаниям МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Основные этапы микробиологических исследований проведены в соответствии с приказом МЗ РФ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22.04.1985. В качестве питательных сред использованы 5 % кровяной агар, среда Эндо, желточно-солевой агар, энтерококкагар (производитель – ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск), кандида-агархромогеник (производитель – Conda, Испания). Идентификация микроорганизмов проведена согласно «Определителю бактерий Берджи» 11-го издания классическим рутинным методом, неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) – с помощью набора НЕФЕРМтест 24 microlatest Erba Lachema [22]. Чувствительность к антибактериальным препаратам изучена с помощью диско-диффузионного метода на среде Мюллер – Хинтон 2 (производитель – Conda, Испания) по клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия – 2018–03) с использованием дисков с антибактериальными препаратами производства Biorad (США). Мониторинг антибиотикорезистентности выделенных патогенов выполнен с помощью компьютерной программы WHONET 5.6².

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Использованы методы описательной статистики.

¹ Справочник по антимикробной терапии (<https://amrbook.ru/drugs>)

² <http://www.who.int>

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период 2012–2021 гг. в детском оториноларингологическом отделении ОКБ № 2 было пролечено 3 937 детей с патологией околоносовых пазух, что составило 20,9 % от общего количества пациентов, пролеченных за изученный период. Среди всей патологии околоносовых пазух РСОО наблюдались в 12,9 % случаев (508 детей). Средний возраст пациентов с РСОО в нашем случае составил (4,8±0,29) лет, что согласуется с литературными данными [3].

Минимальная частота этих осложнений наблюдалась у детей младше 1 года (7,5 %) и у детей старше 12 лет (7,1 %) (рис. 1).

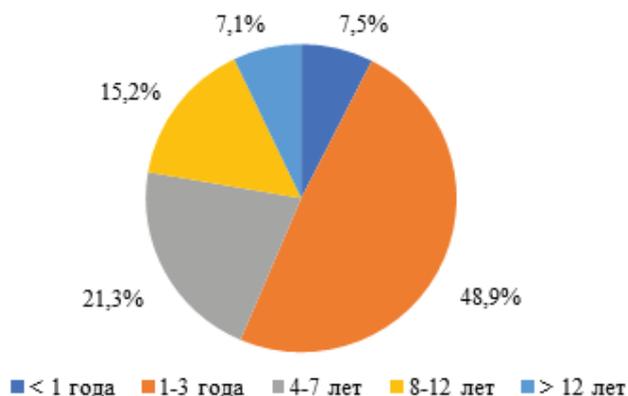


Рис. 1. Распределение РСОО по возрасту

При распределении пациентов по гендерным различиям было отмечено, что осложненное течение гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух более характерно для мальчиков (53,5 %, n = 272), что также согласуется с литературными данными [15, 23]. По частоте возникновения прослеживается сезонность развития РСОО. Чаще всего эти осложнения встречались в осенне-зимний период (61 %, n = 310), что объясняется более частым развитием в данное время года острых респираторных инфекций, в том числе и вирусной этиологии. Основная масса РСОО в нашем исследовании была представлена реактивным отеком клетчатки век и глазницы (86,1 %), реже встречались согласно классификации Б.В. Шеврыгина [24, 25] другие формы (рис. 2).

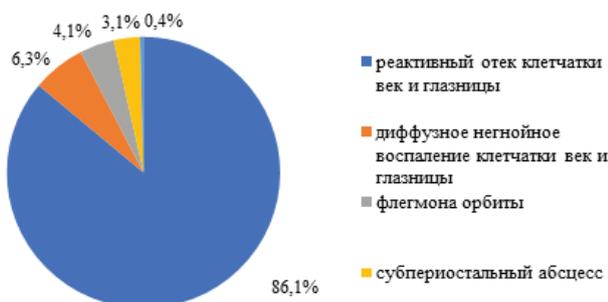


Рис. 2. Риносинусогенные орбитальные осложнения

В большинстве случаев РСОО (n = 275; 54,1 %) применяли только консервативную терапию с использованием антибактериальных и симптоматических средств. В 34,8 % случаев (n = 177) использовали малоинвазивные манипуляции (катетеризация верхнечелюстных пазух на стороне поражения), в 11 % (n = 56) проводили оперативное вмешательство (гайморотомия, гайморозтмодотомия, фронтотомия), из них в каждом пятом случае (n = 12; 21,4 %) потребовалось оперативное вмешательство с привлечением врачей-офтальмологов.

При решении вопроса о тактике ведения пациента (консервативная терапия, хирургическое лечение, междисциплинарный подход) использовали, в том числе, и расчетные данные с определением ИСЛ. Согласно нашим данным (патент № RU 2732527) у детей в возрасте от трех до двенадцати лет включительно, имеющих воспалительную патологию околоносовых пазух, при показателях ИСЛ меньше 2,07 наблюдаются реактивные отеки век и клетчатки орбиты. При показателях больше 3,58 – гнойно-септические осложнения век и орбиты, что требует проведения раннего хирургического вмешательства и профилактику внутриорбитальных и внутричерепных осложнений [26]. Также было выявлено (патент № RU 2761716), что при значении ИСЛ меньше 2,0 можно использовать консервативные методы лечения (антибактериальную и симптоматическую терапию). При значении ИСЛ от 2,0 до 3,58 включительно медикаментозную терапию дополняют катетеризацией верхне-челюстных пазух или эндоскопической гайморотомией, этmoidотомией, или фронтотомией. При значении ИСЛ выше 3,58 медикаментозную терапию дополняли полисинусотомией в сочетании со вскрытием флегмоны орбиты и век [27].

Микробиологическое исследование биологического материала у пациентов проводили при хирургическом вмешательстве, в том числе и с участием офтальмолога. Отрицательные результаты микробиологического исследования были получены в 45,9 % случаев (n = 35). Анализ положительных результатов микробиологического исследования представлен на рис. 3.

Из представителей *Staphylococcus spp.* лидирующие позиции занимал *S.aureus*. Анаэробы были представлены главным образом *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* Третью и пятую позиции занимали микроорганизмы, согласно литературным данным, более характерные для инфекций мочевых путей, кровотока и органов брюшной полости, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli* [12, 13, 28]. Типичные для инфекций респираторного тракта *Streptococcus pneumoniae* были обнаружены всего в 7,7 % случаев. В единичных ситуациях высевались неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*Paeruginosa u Acinetobacter spp.*). При определении антибиотикочувствительности вы-

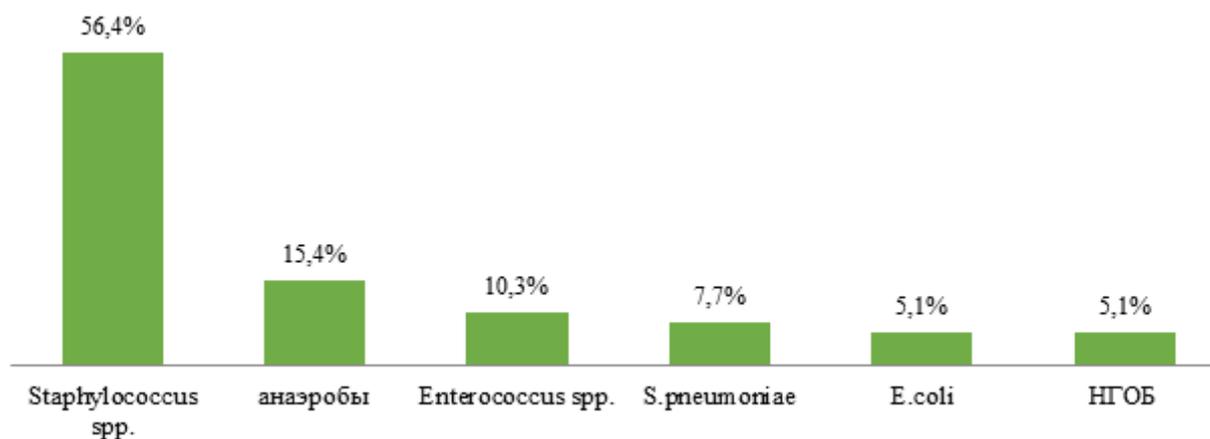


Рис. 3. Микробный пейзаж при гнойных РСОО

деленных микроорганизмов было обнаружено, что штаммы стафилококков (*S.epidermidis* и *S.aureus*) обладали хорошей чувствительностью к основным антистафилококковым антибиотикам (оксациллин, линкомицин, цiproфлоксацин, ванкомицин), кроме гентамицина, к которому было выявлено 19,1% устойчивых штаммов. Штаммы *Enterococcus spp.*, выделенные у пациентов с риносинусогенными гнойными орбитальными осложнениями, были чувствительны в 100 % случаев только к высокотоксичному ванкомицину и к линезолиду, который, согласно классификации ВОЗ относится к препаратам резерва (Reserve)³. К таким антибактериальным препаратам, как гентамицин и ампициллин, чувствительность составляла всего 66,7 %. Таким образом, устойчивость *Enterococcus spp.* к вышеперечисленным антибиотикам перешагнула «эпидемиологический порог отсечения» (epidemiological breakpoint), – уровень резистентности в 20 % и более, не позволяющий применять ампициллин и гентамицин в качестве стартовой терапии при гнойных орбитальных осложнениях, вызванных энтерококками [29]. *E.coli*, относящаяся к представителям порядка *Enterobacterales*, в нашем случае характеризовалась хорошей чувствительностью к титруемым препаратам (защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 3–4 поколений). Неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Paeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) в 100 % случаев были чувствительны только к карбапенемам и ингибиторзащищенному цефалоспоринолу (цефоперазон/сульбактам), чувствительность к амикацину, цiproфлоксацину составила всего 50 %.

Всем детям при поступлении с учетом микрофлоры, характерной для острого риносинусита (стрептококки, гемофильная палочка, стафилококки) назначали эмпирическую антибактериальную терапию. Анализ стартовой терапии выявил, что в 84,6 % случаев ($n = 430$) использовались рекомендуемые В-лактамы антибиотики, – защищенные аминопенициллины (ампициллин /сульбактам,

амоксциллин /клавуланат), либо цефалоспорины (12,8 %) третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с антианаэробным препаратом метронидазолом, которые характеризуются высокой активностью в отношении основных возбудителей данной патологии⁴ [29, 30]. При верификации диагноза субпериостального абсцесса или флегмоны орбиты ($n = 39$) производили незамедлительную коррекцию антибактериальной терапии, – перевод на препараты, обладающие более мощным и более широким спектром действия и характеризующиеся хорошим проникновением через гемато-энцефалический барьер, в том числе и с целью профилактики развития внутричерепных осложнений (меропенем, имипенем/циластатин, цефалоспорин четвертого поколения – цефепим в сочетании с метронидазолом; при выявлении ванкомицин-чувствительных стафилококков или энтерококков в терапию добавляли ванкомицин, при наличии противопоказаний к последнему – линезолид). В 2,6 % случаев терапию начинали с карбапенемов либо с цефепима в связи с переводом этих пациентов из других лечебных учреждений, где они уже получали стартовую антибактериальную терапию защищенными аминопенициллинами, либо цефалоспоринолами 3 поколения.

Средняя продолжительность антибиотикотерапии составила ($12,4 \pm 0,74$) дня с максимальными показателями (21 день) при абсцессе или флегмоне орбиты, что не противоречит современным клиническим рекомендациям [3, 29, 30].

На фоне ранней диагностики и своевременного и адекватного хирургического вмешательства с использованием в некоторых случаях симультанного подхода, рациональной антибактериальной терапии у всех пациентов с РСОО была отмечена выраженная положительная динамика, и все дети были выписаны из стационара без остаточных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема осложненного течения риносинусита у детей остается актуальной. Особенно остро этот вопрос встает в

³ World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>)

⁴ Справочник по антимикробной терапии (<https://amrbook.ru/drugs>)

осенне-зимний период, что продемонстрировано в нашем исследовании. Это связано с всплеском заболеваемости в детской популяции острыми респираторными вирусными инфекциями⁵. Вирусные агенты увеличивают бактериальную колонизацию респираторного тракта. Это происходит и за счет нарушения целостности слизистых оболочек дыхательных путей, и за счет усиления бактериальной адгезии на инфицированные клетки, и за счет нарушения функции цилиарного эпителия на фоне вирусной инфекции, снижающей способность слизистых оболочек респираторного тракта к самоочищению. Кроме этого, вирусная инфекция индуцирует выработку интерферонов I, II и III типов и цитокинов, которые снижают эффективность антибактериального иммунитета. В очаге вирусной инфекции нарушается антибактериальная активность нейтрофилов и макрофагов за счет уменьшения их количества и их фагоцитарной активности [31].

К сожалению, существующие в настоящее время критерии воспалительного процесса со стороны системы крови, как универсальной внутренней среды, в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, повышения уровня СРБ не всегда являются надежными биомаркерами бактериальной инфекции у детей. Известно, что инфекции, вызванные аденовирусами, вирусом Эпштейна – Барра и некоторыми другими вирусами, могут сопровождаться, особенно у маленьких детей, и гиперлейкоцитозом и высокими показателями СРБ [32]. В то же время, нерациональное использование антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, особенно в дебюте острого риносинусита, имеющего еще вирусную этиологию, недостаточное функционирование иммунной системы в различные физиологические периоды ведут к отсутствию выраженных воспалительных изменений со стороны крови [33]. Все это требует необходимость поиска эффективных лабораторных маркеров, позволяющих рандомизировать пациентов по степени тяжести течения патологического процесса для обеспечения ранней диагностики и своевременной терапии с выбором оптимального объема медицинского вмешательства. Таким критерием может стать ИСЛ, который в настоящее время используется достаточно широко [19, 20, 21, 34]. Согласно литературным данным средние показатели ИСЛ у здоровых детей составляют: в возрасте 1–5 лет – (1,1±0,2); старше 5 лет – (1,9±0,3) [21], что ниже показателей, полученных

в нашем исследовании.

При выборе адекватной эмпирической антибактериальной терапии, особенно при развитии гнойных осложнений (абсцессы век, субperiостальный абсцесс, свищи век и глазничной стенки; ретробульбарный абсцесс; септический тромбоз вен орбиты; флегмона орбиты), необходимо учитывать и то, что помимо типичных для риносинусита представителей может встречаться и другая микрофлора. Согласно литературным данным при гнойных процессах увеличивается роль микроорганизмов *Enterobacteriales*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.anginosus*, анаэробов. Известно, что *S. aureus* чаще встречается при таком тяжелом осложнении, как тромбоз кавернозного синуса, *S.pyogenes* и *S.anginosus* увеличивают вероятность внутричерепных осложнений, анаэробы чаще присутствуют в виде микробных ассоциаций, которые в педиатрической популяции встречаются реже, чем у взрослых [3, 4, 14, 15, 16]. Такие возбудители, как *S.aureus* и *E.coli* (представитель порядка *Enterobacteriales*), наблюдались и в нашем исследовании. При назначении этиотропной антибактериальной терапии необходимы знания и о локальной антибиотикорезистентности (данные детского ЛОР-отделения). Полученные нами результаты свидетельствовали о более благоприятной ситуации по чувствительности выделенных микроорганизмов в детском оториноларингологическом отделении нашего стационара по сравнению с общей ситуацией на территории Российской Федерации⁶. Своевременная диагностика и терапия в необходимом объеме позволили добиться полного выздоровления всех детей с РСОО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди РСОО у детей преобладает реактивный отек клетчатки век и глазницы, другие формы встречались реже. Микробный пейзаж при гнойных орбитальных осложнениях в нашем исследовании характеризовался выраженным полиморфизмом, что может затруднить выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии. Использование таких расчетных показателей, как ИСЛ, позволяет обеспечить раннюю диагностику и своевременную терапию с выбором оптимального объема медицинского вмешательства и междисциплинарного подхода, что снижает риски развития гнойно-септических осложнений орбиты и век и, в конечном итоге, уменьшает вероятность инвалидизации данной категории пациентов.

⁵ Клинические рекомендации МЗ РФ «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)», 2021

⁶ Онлайн платформа AMRmap (<http://www.map.antibiotic.ru>)

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Карабаев Х.Э., Маматова Ш.Р. Клинический случай орбитального осложнения при риносинуситах у детей раннего возраста. *Евразийский вестник педиатрии*. 2020;3(6):78–82.
Karabaev K.E., Mamatova Sh.R. Clinical case of orbital complications in rhinosinusitis in young children. *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2020;3(6):78–82.
2. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;110:123–129. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.05.006>.
3. Torretta S, Guastella C, Marchisio P et al. Sinonasal-related orbital infections in children: a clinical and therapeutic overview. *J Clin Med*. 2019;8(1):101. <http://doi.org/10.3390/jcm8010101>.
4. Welkoborsky HJ, Pitz S, Grass S et al. *Sinogenic orbital complications*. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119:31–37. <http://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0379>.
5. Сакович А.Р., Антипенко Е.А. Орбитальные осложнения риносинуситов. *Медицинский журнал*. 2015;2:80–83.
Sakovich AR, Antipenko EA. Orbital complications of rhinosinusitis. *Medical Journal = Medicinskij zhurnal*. 2015;2:80–83. (In Russ.).
6. Dennison SH, Hertting O, Bennet R et al. A Swedish population-based study of complications due to acute rhinosinusitis in children 5–18 years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;150:110866. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110866>.
7. Гуляева Л.В., Золотарева М.А. Особенности орбитальных риносинусогенных осложнений в детском возрасте. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(1):16–18.
Gulyaeva LV, Zolotareva MA. Peculiarities of orbital rhinosinusogenic complications in childhood. *Taurian Medical and Biological Bulletin = Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2016;19(1):16–18. (In Russ.).
8. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. Богомилского М.Р., Чистяковой В.Р. М. : ГЭОТАР-Медиа ; 2015. С. 250–253.
Diseases of the ear, throat, and nose in children: national guide / edited by Bogomilsky MR, Chistyakova VR. M. : GEOTAR-Media ; 2015. pp. 250–253 (In Russ.).
9. Чуви́ров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение. РМЖ. Мать и дитя. 2015;14:839–843.
Chuvirov DG, Markova TP. Virus-bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. *RMJ. Mother and Child = RMJ. Mat' i ditja*. 2015;14:839–843. (In Russ.).
10. Золотарева М.А., Назарук Е.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний околоносовых пазух у взрослых по материалам оториноларингологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», Республика Крым, за период с 2014 по 2018 г. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):37–45. <http://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
Zolotareva MA, Nazaruk EI. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of the paranasal sinuses in adults according to materials of the otorhinolaryngological department of the Republican Clinical Hospital N.A. Semashko, Republic of Crimea, for the period from 2014 to 2018. *Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(1):37–45. <http://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>. (In Russ.).
11. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Оториноларингология. Руководство для врачей. М : Медицина ; 2001. С. 22–32.
Palchun VT, Kryukov AI, *Otorhinolaryngology. Guidelines for physicians*. M : Medicine; 2001. pp. 22–32 (In Russ.).
12. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М : ООО МИА ; 2017. С. 342–343.
Kozlov SN, Kozlov RS. Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. 3rd ed. revised and supplemented. M : MIA Ltd ; 2017. pp. 342–343 (In Russ.).
13. Гилберт Д. Антимикробная терапия по Джей Сэнфорду. М : Грант ; 2019. С. 13.
Gilbert D. Antimicrobial therapy by Jay Sanford. M : Grant ; 2019. pp. 13 (In Russ.).
14. Ryan JT, Sumit B, Preciado DA. Orbital cellulitis in 465 children: a review of 465 cases. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2008;139(S2):162. <http://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.05.436>.
15. Otmani N, Zineb S, Sami H et al. Oculo orbital complications of sinusitis. *Open J Ophthalmol*. 2016;6(1):34–42. <http://doi.org/10.4236/ojoph.2016.61005>.
16. Алексеенко С.И., Молчанова М.В., Артюшкин С.А. с соавт. Клинический случай риногенной флегмоны орбиты у ребенка четырех месяцев. *Российская оториноларингология*. 2019;1(98):92–97. <http://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-92-97>.
Alekseenko SI, Molchanova MV, Artyushkin SA et al. A clinical case of rhinogenous orbit phlegmon in a four months old infant. *Russian Otorhinolaryngology = Rossiiskaya otorinologologiya*. 2019;18(1):92–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-92-97>.
17. Латыпова Э.А. Тактика и принципы лечения больных с острыми инфекционными воспалительными заболеваниями орбиты. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;10(2):104–108.
Latypova EA. Tactics and principles of treatment of patients with acute infectious inflammatory diseases of the orbit. *Medical Bulletin of Bashkortostan = Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2015;10(2):104–108. (In Russ.).
18. Клиническая интерпретация анализа периферической крови. Учебное пособие. под ред. Т.С. Агеева, Е.Л. Мишустина, Ф.Ф. Тетенева, А.В. Дубоделова, П.Е. Месько, К.Ф. Тетенева. Томск : СибГМУ ; 2014. С. 31.
Clinical interpretation of peripheral blood analysis. Tutorial. edited by TS Ageev, EL Mishustin, FF Tetenev, AV Dubodelov, PE Mesko, KF Tetenev. Tomsk : SibGMU ; 2014. pp. 31. (In Russ.).
19. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее ослож-

- нений и эффективности проводимого лечения. *Здоровье Украины*. 2009;6(19):51–57.
- Speransky II, Samoilenko GE, Lobacheva MV. General blood analysis - have all its possibilities been exhausted? Integral indices of intoxication as criteria for evaluating the severity of endogenous intoxication, its complications and effectiveness of treatment. *Health of Ukraine = Zdorov'e Ukrainy*. 2009;6(19):51–57. (In Russ.).
20. Оконенко Т.И. Оценка неспецифической резистентности организма с проникающими ранениями глаза на основе расчета популяций лейкоцитов в периферической крови. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(1):124–126.
- Okonenko TI. Evaluation of nonspecific resistance of the organism with penetrating eye wounds based on calculation of leukocyte populations in peripheral blood. *Fundamental Research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;1(1):124–126. (In Russ.).
21. Абрамович М.Л., Плоскирева А.А. Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста. *Лечащий врач*. 2015;11:59–64.
- Abramovich ML, Ploskireva AA. Peculiarities of hematological parameters in acute respiratory infections in children of different ages. *Treating Physician = Lechashhij vrach*. 2015;11:59–64. (In Russ.).
22. Vos P, Garrity G, Jones D et al. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. New York: Springer-Verlag ; 2009. pp. 465–511.
23. Chahed H, Bachraoui R, Kedous S et al. Management of ocular and orbital complications in acute sinusitis. *J Fr Ophthalmol*. 2014;37(9):702–706. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.02.010>.
24. Шеврыгин Б.В., Куранов Н.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения синуситов. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1976;3:55–58.
- Shevrygin BV, Kuranov NI. Orbital and intracranial complications of sinusitis. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases = Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 1976;3:55–58. (In Russ.).
25. Шеврыгин Б.В., Куранов Н.И. Риногенные орбитальные осложнения у детей и взрослых. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1982;4:31–34.
- Shevrygin BV, Kuranov NI. Rhinogenic orbital complications in children and adults. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases = Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 1982;4:31–34. (In Russ.).
26. Способ прогнозирования гнойно-септических риносинусогенных осложнений орбиты и век при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух у детей: патент на изобретение № 2732527 Российская Федерация: МПК G01N 33/50 (2006.01) / Пономарева М.Н., Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М., Щербakov Д.А., Аутлев К.М., Кузнецова Т.Б.; заявитель ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». – № 2020114529; – заявлен 23.04.2020; опубликован 18.09.2020.
- Method for prognostication of purulent-septic rhinosinusogenic complications of the orbit and eyelids in inflammatory diseases of the paranasal sinuses in children: patent for invention No 2732527 Russian Federation: MPK G01N 33/50 (2006.01) / Ponomareva MN, Kuznetsova NE, Veshkurtseva IM, Shcherbakov DA, Autlev KM, Kuznetsova TB; applicant Tyumen State Medical University. – No. 2020114529; – application 23.04.2020; published 18.09.2020. (In Russ.).
27. Способ прогнозирования вида лечения риносинусогенных осложнений орбиты и век при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух у детей: патент на изобретение No RU 2761716 Российская Федерация : МПК G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/48(2006.01) / Кузнецова Н.Е., Пономарева М.Н., Вешкурцева И.М., Егоров Д.Б., Кузнецова Т.Б.; заявитель ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». – No 2021101335; – заявлен 22.01.2021; опубликован 13.12.2021.
- Method for predicting the type of treatment of rhinosinusogenic complications of the orbit and eyelids in inflammatory diseases of the paranasal sinuses in children: patent for invention No RU 2761716 Russian Federation : MPK G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/48(2006.01) / Kuznetsova NE, Ponomareva MN, Veshkurtseva IM, Egorov DB, Kuznetsova TB; applicant Tyumen State Medical University. – No. 2021101335; – applied 22/01/2021; published 13/12/2021. (In Russ.).
28. Брэдли Дж., Нельсон Дж. Антимикробная терапия у детей по Нельсону. 2-е русское издание. М. : Грант ; 2020. С. 138–168.
- Bradley J, Nelson J. Antimicrobial therapy in children according to Nelson. 2nd Russian edition. М. : Grant ; 2020. pp. 138–168. (In Russ.).
29. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М : Издательство «Пре100 Принт» ; 2016. 121 с.
- Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice: Eurasian Clinical Guidelines, eds. by SV Yakovlev, SV Sidorenko, VV Rafalsky, TV Spichak. М : Publishing house Pre100 Print ; 2016. 121 p. (In Russ.).
30. Hoffman RJ, Wang VJ, Scarfone RJ et al. 5-minute pediatric emergency medicine consult. 2021: 748–750.
31. Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *MIR J*. 2018;5(1):1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.
- Egorov AYu. The problem of bacterial complications of respiratory viral infections. *MIR J*. 2018;5(1):1–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.
32. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*. 2009;14:65–69.
- Tatochenko VK, Bakradze MD, Darmanyan AS. Acute tonsillitis in childhood: diagnosis and treatment. *Pharmacy = Farmateka*. 2009;14:65–69. (In Russ.).
33. Сакович А.Р. Гематологические лейкоцитарные индексы при остром гнойном синусите. *Медицинский журнал*. 2012;42:88–91.
- Sakovich AR. Hematological leukocytic indexes in acute purulent sinusitis. *Medical Journal = Medicinskij zhurnal*. 2012;42:88–91. (In Russ.).

34. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В. с соавт. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022;(87):9–15.
Grebennikova IV, Lidokhova OV, Makeeva AV et al. Age aspects of changes in leukocyte indices in COVID-19. *Scientific-Medical Bulletin of the Central Black Earth Region = Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja*. 2022;(87):9–15. (In Russ.).

Сведения об авторах

Изабелла Михайловна Вешкурцева

– кандидат медицинских наук, доцент,
vizabella-64@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

Надежда Ефимовна Кузнецова

– кандидат медицинских наук, доцент,
KNE-61@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

Александр Иванович Извин

– доктор медицинских наук, профессор,
izvin.a41@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

Мария Николаевна Пономарева

– доктор медицинских наук, профессор,
mariyponomareva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

Анастасия Александровна Измайлова

– ординатор, tena.93@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6212-316X>

Снежана Сергеевна Юдина

– ординатор, snezhana_yudina@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-2842-7762>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Протокол № 108 от 09.09.2022).

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 20.09.2022;
одобрена после рецензирования 16.01.2023;
принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

Izabella M. Veshkurtseva

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
vizabella-64@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

Nadezhda E. Kuznetsova

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
KNE-61@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

Aleksandr I. Izvin

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
izvin.a41@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

Marija N. Ponomareva

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
mariyponomareva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

Anastasija A. Izmailova

– Resident, tena.93@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6212-316X>

Snezhana S. Yudina

– Resident, snezhana_yudina@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-2842-7762>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Tyumen State Medical University (№ 108 of 09.09.2022).

Informed consent is not required.

The article was submitted 20.09.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Биохимические критерии повреждения легочного сурфактанта у больных туберкулезом с предшествующей работой в условиях запыленности

Ирина Михайловна Пшеничникова

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

✉ im_p@rambler.ru

Аннотация

Введение. Среди механизмов патогенеза туберкулеза имеется повреждение легочного сурфактанта. У больных туберкулезом, ранее работавших в условиях промышленной запыленности, на сурфактантную систему легких оказывают влияние сразу два повреждающих фактора. **Цель исследования** – определить роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких. **Материалы и методы.** Объектом исследования явился 91 больной туберкулезом легких, из них 59 пациентов имели контакт с промышленной кварцсодержащей пылью (основная группа) и 32 пациента – с неотягощенным профмаршрутом (контрольная группа). Содержание общего белка (ОБ), общих фосфолипидов (ОФЛ), спектра фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии как критерии повреждения легочного сурфактанта изучали биохимически в бронхоальвеолярных смывах (БАС). **Результаты.** Установлено, что в БАС больных туберкулезом кониозоопасных профессий увеличивается содержание общего белка, тогда как уровень общих фосфолипидов статистически значимо не изменяется по сравнению с больными с неотягощенным профмаршрутом. Среди ФЛ в БАС всех больных туберкулезом наиболее распространены фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА) и кардиолипин (КЛ). В основной группе самое частое сочетание: ФХ и КЛ, и ФХ, ФЭА и КЛ. Комбинации, содержащие сфингомиелин (СФМ), ФХ и КЛ, обнаруживали только у больных из контактов с пылью. Обнаружено также, что уровень ОБ в БАС меняется в зависимости от активности процесса, так при наличии деструкции легких содержание ОБ превышало таковой у пациентов с затиханием специфического воспаления. **Обсуждение.** У больных туберкулезом легких с пылевой вредностью развиваются субрентгенологические проявления пневмокониоза в виде нарушения метаболизма и биохимического состава легочного сурфактанта, которое обусловлено как пылевым фактором, так и влиянием специфического воспаления. **Заключение.** Определена роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, пневмокониоз, легочный сурфактант, бронхоальвеолярный смыв

Для цитирования: Пшеничникова И.М. Биохимические критерии повреждения легочного сурфактанта у больных туберкулезом с предшествующей работой в условиях запыленности. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):46–56. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-46-56>

© Пшеничникова И.М., 2023

© Pshenichnikova I.M., 2023

Biochemical criteria for pulmonary surfactant damage in tuberculosis patients with previous work in dusty conditions

Irina M. Pshenichnikova

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

✉ im_p@rambler.ru

Abstract

Introduction Among the mechanisms of pathogenesis of tuberculosis is damage to the pulmonary surfactant. In patients with tuberculosis who previously worked in an industrial dusty environment, the pulmonary surfactant system is affected by two damaging factors simultaneously. **The aim of the work** was to determine the role of biochemical criteria of pulmonary surfactant damage as early molecular markers of the sub-radiological stage of pneumoconiosis in pulmonary tuberculosis patients. **Materials and methods** The object of the study was 91 patients with pulmonary tuberculosis, of whom 59 patients had contact with industrial quartz-containing dust in the course of their work (the main group) and 32 patients – with an unburdened professional route (the control group). The content of total protein (TP), total phospholipids (TPL), phospholipid spectrum by thin-layer chromatography as criteria of pulmonary surfactant damage were studied biochemically in bronchoalveolar flushes (BAF). **Results** It was found that in bronchoalveolar flushes of patients with tuberculosis of dust-hazardous professions, in group 1, the content of total protein increases, while the level of total phospholipids does not statistically significantly change in comparison with patients with an unburdened professional route. Among the phospholipids of BAF, phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PEA) and cardiolipin (CL) are the most common. In the BAF of the 1st group of patients, a frequent combination of fractions of PC and CL was found, in the 2nd group – PC, PEA and CL. Combinations containing sphingomyelin (SPM), PC and CL were found only in groups 1 and 2. It was also found that the level of total protein in BAF varies depending on the activity of the process, so in patients of group 1 with the presence of areas of destruction of lung tissue, the content of total protein significantly exceeded that in patients with specific inflammation subsiding. **Discussion** Patients with pulmonary tuberculosis with dust exposure develop sub-radiological manifestations of pneumoconiosis in the form of impaired metabolism and biochemical composition of pulmonary surfactant, which is caused both by the dust factor and the influence of specific inflammation. **Conclusion** The role of biochemical criteria of pulmonary surfactant damage as early molecular markers of the sub-radiological stage of pneumoconiosis in pulmonary tuberculosis patients was determined.

Keywords: tuberculosis, pneumoconiosis, pulmonary surfactant, bronchoalveolar flush

For citation: Pshenichnikova IM. Biochemical criteria for pulmonary surfactant damage in tuberculosis patients with previous work in dusty conditions. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):46–56. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-46-56>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу в России улучшается. Однако остаются актуальные проблемы, в том числе туберкулез у лиц с теми или иными факторами риска. Поскольку повышенный риск заболевания туберкулезом связан со снижением иммунного контроля над эндогенными и экзогенными МБТ, особого внимания заслуживают факторы, определяющие местный внутрилегочный иммунитет, а среди факторов риска те, что его повреждают. Известно, что пылевые заболевания легких предрасполагают к развитию туберкулеза из-за повреждающего действия пыли на бронхи и паренхиму легких [1, 2]. При длительном воздействии на организм она оказывает не только механическое, травмирующее, но и токсико-фармакологическое влияние. Все это ведет

к развитию продуктивных изменений в органах дыхания, сопровождающихся формированием фиброзной ткани в интерстиции легких, в плевре, во ВГЛУ, и изменений в слизистой оболочке бронхов, трахеи и носоглотки. На формирование кониотических изменений оказывает влияние фиброгенность, концентрация и дисперсность пыли, длительность пылевого воздействия, время после его прекращения [3, 4]. В диагностике пневмокониозов и кониотуберкулеза большое значение имеют данные анамнеза о контакте с пылью на производстве и характеристика промышленного аэрозоля. Как следствие, развивается туберкулез, комбинированный с пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез). Официальные данные о профессиональной пылевой вредности влекут определенные меры социальной защиты. Однако

отсутствие формального подтверждения профессионального контакта с пылью не отменяет риска развития пылевой патологии легких в случаях работы в условиях производственной или бытовой запыленности, тем более, что абсолютно безвредной пыли не бывает [5, 6]. Одним из факторов, регулирующих фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и синтетическую активность фибробластов, является система легочного сурфактанта. Именно с легочным сурфактантом контактирует мелкодисперсная пыль, долетевшая до альвеол [6, 7]. Легочный сурфактант облегчает фагоцитоз, модулирует активность фагоцитов. Однако фагоцитоз нерастворимых пылевых частиц избыточен и не эффективен. Компенсаторные возможности сурфактантной системы легких (ССЛ) истощаются, снижается и ее защитная функция в отношении инфекционных агентов, в частности, микобактерий туберкулеза экзогенного или эндогенно происхождения. Эти явления происходят на дорентгенологической стадии в патогенезе пневмокониозов, при десквамативном альвеолите. У больных кониотуберкулезом развивается морфологическая и функциональная недостаточность ССЛ от двойного повреждающего фактора, вследствие этого формируются сурфактантзависимые осложнения и состояния [8], в том числе диффузный пневмофиброз, дистелектазы, эмфизема легких. Адекватных клинических методов оценки состояния сурфактантной системы легких не много, наиболее часто используются биохимические методы, позволяющие оценить биохимическую структуру пленки легочного сурфактанта, спектр фосфолипидов и физико-химические методы, отражающие поверхностно активные свойства легочного сурфактанта.

Цель исследования – определить роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике краевого противотуберкулезного диспансера проведено открытое контролируемое когортное исследование. Критериями включения являлись данные анамнеза о работе в условиях производственной пыли с разной степенью фиброгенности, наличие активного туберкулеза легких. Критерии исключения: наличие рентгенологических признаков пневмокониоза или кониотуберкулеза, отсутствие активности специфического процесса, отсутствие добровольного согласия на обследование. Объект исследования – впервые выявленные больные туберкулезом легких ($n = 91$), из них 59 пациентов имели в процессе трудовой деятельности контакт с промышленной кварцсодержащей пылью (основная группа) и 32 пациента – с неотягощенным профмаршрутом (контрольная группа). От всех больных получено добровольное

информирование согласие на участие в исследовании, получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета. Среди обследованных преобладали мужчины (90,4 % в 1 группе и 65,2 % во 2 группе) в возрасте 31–60 лет (58,5 % и 60,6 % соответственно группам) с впервые выявленным туберкулезным процессом в легких (в 1 группе – 69,7 %, во 2 группе – 86,9 %).

По уровню интенсивности пылевого воздействия обследованные больные кониозоопасных профессий были разделены на 2 подгруппы:

I – 29 больных, которые работали в условиях массивной запыленности либо при умеренной пылевой нагрузке длительное время (кремнеземсодержащая пыль по 1 сетке – 62,5 %, по 2 сетке – 10 %, сварочные аэрозоли – 27,5 %, стаж более 6 лет).

II – 30 пациентов с умеренной пылевой нагрузкой (кремнеземсодержащая пыль, по 1 сетке – 20,3 %, по 2 сетке – 40,7 %, сварочные аэрозоли – 38 %, стаж менее 6 лет, либо прошло длительное (более 18 месяцев) время после прекращения контакта с пылью).

Общий трудовой стаж у пациентов 1 группы в среднем составил ($29,6 \pm 8,4$) лет, у больных 2 группы – ($20,2 \pm 5,6$) года. Стаж по профессиональной вредности для обследованных 1 группы составил в среднем ($14 \pm 4,8$) лет, для пациентов 2 группы – ($6,8 \pm 1,2$) лет.

В совокупность методов исследования вошли комплексное клиническое обследование, включающее комплексы рентгенологических и бактериологических методов, и специальные методы, обеспечивающие возможность оценки сурфактантной системы легких. Всем больным выполняли фибробронхоскопию, в процессе которой забирали бронхоальвеолярный смыв (БАС) [9]. Для объективизации дыхательной недостаточности была изучена функция внешнего дыхания при помощи пневмотахометрии, произведенной на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger). Оценивали следующие показатели: ЖЕЛ, мощность выдоха, проба Тиффно. Биохимическое исследование в материале БАС включало определение общего белка (ОБ) по Лоури [10], общих фосфолипидов (ОФЛ) методом Фольча [11]. Для определения фракций фосфолипидов использовали метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Сорбфил марки ПТСХ-ПВ в системе хлороформ : метанол : вода в соотношении 65 : 25 : 4 [11]. Количественное соотношение фракций фосфолипидов оценивали с помощью разработанного нами компьютерного метода на основании вычисления площади и интенсивности пятен¹.

Полученные данные анализировали с помощью параметрических и непараметрических статисти-

¹ Пеленева И.М., Макарихин И.Ю. Компьютерный способ количественного определения фосфолипидов при тонкослойной хроматографии. Свидетельство об интеллектуальном продукте № 73200400041. Зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 12.02.2004

ческих методов: количественные показатели с помощью критерия Стьюдента (t), относительные величины посредством критерия углового преобразования Фишера (φ^*). Сравнительный анализ характера распределения спектра фосфолипидов производили с помощью критерия сопряженности Пирсона (χ^2), анализ зависимостей – посредством метода ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для вычислений ряда статистических показателей использовали встроенные инструменты Excel для

Windows. Различия данных в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп по клинико-рентгенологическим формам обнаружено, что во всех группах преобладал инфильтративный туберкулез легких (табл. 1). Диссеминированный туберкулез легких диагностировали реже во всех группах наблюдения. По формам туберкулеза значимых различий между группами не установлено.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп наблюдения по специфическому процессу

Показатели	Группа 1, n = 29		Группа 2, n = 30		Контроль, n = 32		$\varphi^*_{эмп}$ 1-3	p 1-3	$\varphi^*_{эмп}$ 2-3	p 2-3	$\varphi^*_{эмп}$ 1-2	p 1-2
	1		2		3							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
Инфильтративный туберкулез	21	72,4	20	66,7	21	65,6	0,573	> 0,05	0,087	> 0,05	0,480	> 0,05
Диссеминированный туберкулез	2	6,9	4	13,3	4	12,5	0,746	> 0,05	0,098	> 0,05	0,829	> 0,05
Ограниченность легочного процесса 1-2 сегментами	17	58,6	18	60,0	15	46,8	0,920	> 0,05	1,038	> 0,05	1,108	> 0,05
Наличие фазы распада	16	55,1	24	80,0	16	50,0	0,404	> 0,05	2,532	< 0,01	2,073	< 0,05
Наличие бактериовыделения (бактериоскопически и/или культуральными методами)	15	51,7	22	73,3	20	62,5	0,532	> 0,05	1,521	> 0,05	2,007	< 0,05

Примечание: при этом для $p < 0,05$ $\varphi^*_{эмп}$ должно быть выше $\varphi^*_{крит} = 1,64$, для $p < 0,01$ выше $\varphi^*_{крит} = 2,28$.

Во всех группах наблюдения преобладала активная фаза специфического процесса с наличием деструкции легочной ткани, однако во второй группе доля лиц с деструкцией легочной ткани была значимо больше по сравнению с первой и контрольной группами (табл. 1). Закономерно, что доля бактериовыделителей также была больше среди больных второй группы, и значимо меньше в первой группе наблюдения по сравнению со второй (табл. 1).

Ни у одного больного основной группы не было рентгенологических признаков пневмокониоза,

никто не состоял на учете у профпатолога по поводу пневмокониоза или другой пылевой патологии.

Как известно, бронхоальвеолярный смыв содержит внутреннюю выстилку альвеол, – легочный сурфактант, а также содержимое терминальных бронхиол. При проведении бронхоальвеолярного лаважа оказалось, что введение стандартного объема физиологического раствора (200 мл) объем аспирата у разных больных значительно отличается в зависимости от выраженности пылевой нагрузки (табл. 2).

Таблица 2

Объем БАС, обструктивных нарушений ФВД у больных туберкулезом легких различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 30	Контроль, n = 32	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
Объем БАС, мл	36,00±3,71	51,55±5,64	54,64±3,68	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Фактическая мощность выдоха, л/с	3,06±0,41	3,04±0,40	3,84±0,31	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Фактическая мощность выдоха / Должная мощность выдоха, %	71,00±3,25	72,73±2,64	84,77±3,14	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Фактическая мощность вдоха, л/с	2,50±0,31	4,77±1,38	3,67±0,24	> 0,05	> 0,05	> 0,05

По распространенности во всех группах чаще встречались ограниченные 1-2 сегментами про-

цессы, в 1 и контрольной группах преимущественно в правом легком (1 группа – 45,0 %, 2 группа –

28,8 %, контрольная группа – 44,7 %), а во 2 группе – двусторонне поражение (25,5 %, 37,3 % и 29,0 % соответственно). Большинство обследованных

больных являлись курильщиками (табл. 3), причем большинство из них выкуривали менее 10 сигарет в сутки.

Таблица 3

Наличие эндобронхита и курения у больных туберкулезом легких различных профессиональных групп

Показатель	Группа 1, n = 29		Группа 2, n = 30		Контроль, n = 32		Уровень значимости (φ*)		
	1		2		3		p 1-3	p 2-3	p 1-2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Наличие эндобронхита	20	68,9	21	70,0	14	43,8	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Курение	22	75,9	26	86,7	26	81,3	> 0,05	> 0,05	p> 0,05

Вместе с тем, у больных первой группы достоверно чаще наблюдался неспецифический диффузный эндобронхит, как по сравнению с контрольной, так и по сравнению со 2 группой (обычно катаральный эндобронхит) (табл. 3). Закономерно, что развитие патологии бронхов в сочетании с легочным специфическим процессом сопровождалось нарушением функции внешнего дыхания, более выраженном у больных первой группы, формировались обструктивные нарушения вентиляции со значимым снижением скоростных показателей (табл. 2). По удельному весу курения различий в группах не было. Следовательно, с нарастанием стажа профессиональной вредности чаще развивается неспеци-

фическое воспаление в бронхах, сопровождающееся нарушением бронхиальной проходимости и уменьшением объема возврата лаважной жидкости, вне зависимости от курения табака.

Далее было установлено, что в бронхоальвеолярных смывах больных туберкулезом кониозоопасных профессий, особенно с массивной и длительной пылевой нагрузкой (1 группа), наблюдается некоторое увеличение содержания общего белка по сравнению с контрольной группой, но статистически это не доказано (табл. 4). Не обнаружено также достоверных различий в содержании ОФЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп (табл. 4).

Таблица 4

Содержание общего белка (ОБ) и общих фосфолипидов (ОФЛ) у БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 30	Контрольная, n = 32	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ОБ, г/л	2,78±0,36	2,56±0,41	2,01±0,30	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ОФЛ, ммоль Р/л	1,88±0,47	1,65±0,20	1,93±0,23	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ОБ в БАС и наличием эндобронхита ($r_s = 0,586, p < 0,05$), а также между количеством ОФЛ и клинико-рентгенологическими формами туберкулезного процесса ($r_s = 0,763, p < 0,05$), между ОФЛ и эндобронхитом ($r_s = 0,680, p < 0,01$) и между ОФЛ и длительностью вредного стажа ($r_s = 0,587, p < 0,05$). Обнаружено, что уровень ОБ в БАС меняется в зависимости от активности процесса. Так, у больных 1 группы с наличием участков деструкции легочной ткани содержание ОБ составило (3,16±0,49) г/л, что существенно превышало таковое у пациентов без деструкции, – (1,70±0,55) г/л ($p < 0,05$).

Уровень ОФЛ в БАС значимо различался только по некоторым формам туберкулезного процесса. У пациентов 1 группы более низкое содержание ОФЛ обнаружено при диссеминированном туберкулезе (0,95±0,25), ммоль Р/л, чем при инфильтративном (1,67±0,22), ммоль Р/л, $p < 0,05$; а у больных 2 группы достоверные различия наблюдались между ФКТ (1,25±0,16), ммоль Р/л, туберкулемами

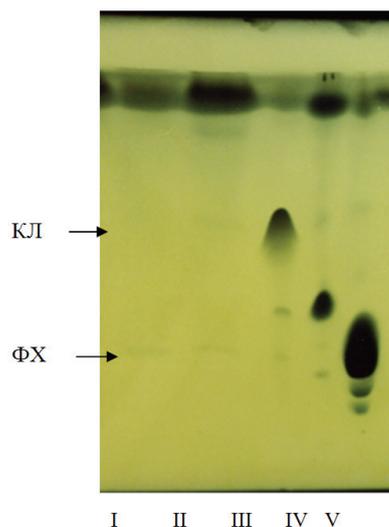


Рис. 1. Тонкослойная хроматография фосфолипидов: I, II – бронхоальвеолярные смывы, III–V – стандартные фосфолипиды (III – кардиолипин, IV – фосфатидилэтаноламин, V – фосфатидилхолин); окраска 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты

(1,25±0,05) ммоль Р/л, и инфильтративным туберкулезом (2,01±0,34) ммоль Р/л, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно.

При отсутствии значимых различий в уровне общих фосфолипидов легочного сурфактанта в материале БАС, необходимо сравнить фракционный фосфолипидный состав после разгонки в тонком слое силикагеля (рис. 1).

Результаты ТСХ фосфолипидов БАС показали, что среди фосфолипидов легочного сурфактанта наиболее распространены: кардиолипин (КЛ), в 1 группе он встречался у 96,6 % пациентов, во 2 группе – у 96,7 %, в контрольной – у 93,8 %. Вторым по частоте был фосфатидилхолин (ФХ): 1 группа – 72,4 %, 2 группа – 86,7 %, контрольная – 84,4 %. На третьем месте по частоте встречаемости был фосфатидилэтаноламин (ФЭА) (31,0 %, 13,3 %

и 31,3 % соответственно). Несколько реже определяли сфингомиелин (СФМ) (6,9 %, 16,7 %, 15,6 % соответственно) и минорные фракции, которые не были идентифицированы (X). Достоверных различий по частоте экспрессии фосфолипидов легочного сурфактанта между группами не выявлено.

При разгонке фосфолипиды определяли в разных сочетаниях и соотношениях (табл. 5). Выделено 8 вариантов комбинаций, из них наиболее часто определяли две: ФХ + ФЭА + КЛ (в 1 группе – 7 случаев, во 2 группе – 14 случаев, в контрольной группе – 8 случаев) и ФХ + КЛ (в 1 группе – 10 случаев, во 2 группе – 6 случаев, в контрольной группе – 9 случаев). На эти комбинации пришлось 58,6 % ($n = 17$) случаев в 1 группе, 66,7 % ($n = 20$) случаев во 2 группе и 53,1 % ($n = 17$) случаев в группе контроля.

Таблица 5

Варианты комбинаций фракций фосфолипидов в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Сочетание фосфолипидов при ТСХ	Группа 1, $n = 29$		Группа 2, $n = 30$		Контрольная, $n = 32$		$p (\chi^2)$		
	1		2		3		p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-2}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Нет пятен	-	-	-	-	2	12,5	$\chi^2 = 14,324,$ $p < 0,05$	$\chi^2 = 15,298,$ $p < 0,05$	$\chi^2 = 6,379,$ $p > 0,05$
ФХ	1	3,4	1	3,3	3	9,5			
ФХ + ФЭА + X + КЛ	1	3,4	-	-	5	15,6			
СФМ + ФХ + ФЭА + КЛ	1	3,4	4	13,3	5	15,6			
СФМ + ФХ + КЛ	1	3,4	1	3,3	-	-			
ФХ + ФЭА + КЛ	7	24,1	14	46,7	8	25,0			
ФХ + КЛ	10	34,5	6	20,0	9	28,1			
КЛ	8	27,6	4	13,3	-	-			
Всего вариантов сочетаний	29	100,0	30	100,0	32	100,0			

Примечание: ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин, КЛ – кардиолипин, СФМ – сфингомиелин, X – неидентифицированные фосфолипиды

При сопоставлении спектра фосфолипидов у больных разных групп установлены статистически значимые различия в соотношении их комбинаций. Оказалось, что в обеих группах с профессиональной вредностью спектр фосфолипидов легочного сурфактанта в материале БАС имеет однонаправленные изменения и отличается от контрольной группы больных, у которых не было пылевой профессиональной вредности. Они касаются более частой экспрессии кардиолипина в группах с пылевым фактором. При этом кардиолипин чаще обнаруживался как в виде единственного фосфолипида, так и в составе других комбинаций, – ФХ и КЛ, ФХ, ФЭА и КЛ. В БАС 1 группы больных обнаруживалось частое сочетание фракций ФХ и КЛ, во 2 – ФХ, ФЭА и КЛ. В БАС контрольной группы комбинации ФХ и КЛ, а также ФХ, ФЭА и КЛ встречались в одинаковой доле случаев. Комбинации, содержащие СФМ, ФХ и КЛ, обнаруживались только в 1 и 2 группах (табл. 5).

У больных без пылевой нагрузки, в отличие от

лиц с пылевой вредностью, в ряде случаев при ТСХ фосфолипиды не обнаруживались вследствие малого количества исследуемого материала в большем объеме БАС (табл. 2, 5). При этом в качестве единственного фосфолипида обычно определялся фосфатидилхолин, основной наиболее поверхностно активный фосфолипид легочного сурфактанта, а не кардиолипин, как у больных 1 и 2 групп с пылевым профессиональным анамнезом (табл. 5). В вариантах комбинаций фосфолипидов легочного сурфактанта между больными двух профессиональных групп с различным уровнем интенсивности пылевого фактора значимых различий не установлено.

Внутри наиболее распространенных сочетаний фосфолипидов в БАС больных туберкулезом разных профессиональных групп также наблюдались различные их соотношения. Так, у больных 1 и 2 групп по сравнению с контрольной группой в комбинациях ФХ + КЛ и ФХ + ФЭА + КЛ обнаружено уменьшение доли ФХ (табл. 6, 7). При чем, в комби-

нации ФХ + ФЭА + КЛ снижение содержания ФХ во 2 группе статистически значимо, однонаправленные изменения уровня ФХ отмечаются и в 1 группе (табл. 6). Удельный вес ФХ в данном сочетании

при сравнении 1 и 2 группы находится на одном уровне. В то же время удельный вес кардиолипина в комбинации ФХ+ФЭА+КЛ выше в 1 и 2 группе, но статистически не доказано.

Таблица 6

Соотношение фосфолипидов в комбинации ФХ + ФЭА + КЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M ± m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 7	Группа 2, n = 14	Контрольная, n = 8	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ФХ, %	25,75±4,31	22,90±3,08	33,45±4,44	> 0,05	< 0,05	> 0,05
ФЭА, %	13,64±3,98	17,89±4,13	13,04±2,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КЛ, %	60,52±7,36	59,21±5,56	53,50±3,55	> 0,05	> 0,05	> 0,05

В другой распространенной комбинации ФХ + КЛ в БАС больных с пылевым фактором, особенно с выраженным и длительным воздействием пыли в 1 группе, существенно ниже была доля фосфа-

тидилхолин ($p < 0,05$) и выше доля кардиолипина ($p < 0,05$) (табл. 6). Вместе с тем, между 1 и 2 группами значимых различий в соотношении ФХ и КЛ не выявлено.

Таблица 7

Соотношение фосфолипидов в комбинации ФХ + КЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 10	Группа 2, n = 6	Контрольная, n = 9	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ФХ, %	26,37±4,17	30,22±6,79	41,66±5,10	< 0,05	< 0,05	> 0,05
КЛ, %	73,63±6,17	70,62±6,16	58,34±7,10	< 0,05	< 0,05	> 0,05

В спектре фосфолипидов БАС различий по формам и фазам специфического процесса не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза обоих заболеваний, пневмокониоза и туберкулеза, лежит патология альвеолярных макрофагов, которая усугубляется при кониотуберкулезе [12]. При пылевой патологии бронхов и паренхимы легких лежит многократный неэффективный фагоцитоз пылевых частиц вследствие отсутствия механизма разрушения пыли [6, 13, 14]. При фагоцитозе мелкодисперсных частиц кварца в интерстиции постоянно находятся источник окислительно-восстановительных процессов, поддерживающих формирование силикоза даже в отдаленном периоде [12, 14]. При туберкулезе – незавершенный фагоцитоз, вторичный макрофагальный иммунодефицит, на фоне гиперергии к МБТ и дисбаланса цитокинов. Иммуномодулирующая роль легочного сурфактанта в отношении активности макрофагов известна [15, 16, 17]. Исследования последних лет в основном сосредоточены на количестве и роли сурфактантных апопротеинов, несущих защитную функцию (SP-A, SP-D) [18, 19, 20]. Но собственно поверхностная активность зависит от количества и спектра фосфолипидов, составляющих монослойную мембрану легочного сурфактанта, а также от взаимодействия липидов и сурфактантных протеинов В и С [21, 22, 23]. Определенное нами соотношение фосфолипидов и

преобладание фосфатидилхолина в БАС соответствует данным литературы [24, 25]. Уменьшение содержания фосфатидилхолина в спектре фосфолипидов бронхоальвеолярных смывах у больных туберкулезом также соответствует данным литературы [9, 26]. Однако нами впервые выявлено большее снижение уровня фосфатидилхолина и повышение содержания кардиолипина у пациентов с пылевой профессиональной вредностью, что, по-видимому, связано с изменением мембранных комплексов легких при воздействии промышленной кварцсодержащей пыли еще до заболевания туберкулезом и соответствует стадии десквамативного альвеолита [27, 28].

Двойное нарушение структуры и функции сурфактантной системы легких туберкулезным воспалением и кварцсодержащей пылью приводят к своеобразию клинического течения туберкулеза на фоне субрентгенологической стадии пневмокониоза. Особенности клинического течения туберкулеза у больных кониозоопасных профессий без развития пневмокониоза заключаются в более выраженных фиброзных изменениях в легких, склонностью к замедленному рассасыванию и осумкованию инфильтратов [29, 30]. Результаты наших исследований показали, что у пациентов с туберкулезом на фоне пылевой профессиональной вредности в анамнезе чаще развивается диффузный эндобронхит и обструктивные нарушения функции

внешнего дыхания в виде снижения индекса «фактическая мощность выдоха / должная мощность выдоха» до $(71,00 \pm 3,25)$ %. Эти явления связаны с неблагоприятным влиянием пыли не только на легочный, но и на бронхиолярный сурфактанты [28]. По нашим данным нарушается баланс в спектре фосфолипидов в сторону минорных малоактивных фракций, – кардиолипина, сфингомиелина.

Усиление фиброобразования происходит вследствие недостаточности функций сурфактантной системы легких по модуляции активности фибробластов [26, 31, 32]. Определенные нами биохимические сдвиги в структуре легочного сурфактанта являются ранним признаком дисметаболизма легочного сурфактанта, особенно важно эти сдвиги выявлять у людей с пылевой профессиональной вредностью без рентгенологических признаков пневмокониоза, для прогноза и профилактики состояний, обусловленных дефицитом сурфактанта у больных туберкулезом с повышенным риском развития пневмокониоза и кониотуберкулеза. Подобных исследований в литературе мы не встретили. Сурфактантзависимые состояния повышают риск неблагоприятного течения туберкулеза, замедленное и неполное рассасывания инфильтрата, прогрессирования, формирования больших остаточных изменений при туберкулезе легких. Выявленные нами биохимические изменения в структуре легочного сурфактанта (повышение удельного веса кардиолипина и сфингомиелина вместе со снижением доли фосфатидилхолина) является основанием для разработки методов коррекции антиателектатической, антифибротической, иммуномодулирующей функций сурфактантной системы легких, в том числе с введением экзогенного сурфактанта. Наиболее эффективны нативные препараты, которые содержат и фосфолипиды, и сурфактантные апопротеины [33, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фосфолипиды легочного сурфактанта в брон-

хоальвеолярном смыче больных туберкулезом различных профессиональных групп определяются в достаточном количестве и большом разнообразии сочетаний. Содержание общего белка и общих фосфолипидов у больных с пылевой профессиональной вредностью и без нее достоверно не отличаются.

У больных туберкулезом с пылевым профмаршрутом в анамнезе отмечается достоверное уменьшение возврата лаважной жидкости, ассоциированное с нарушением проходимости бронхов из-за развития эндобронхита и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания, без рестриктивных сдвигов.

У больных туберкулезом с пылевой профессиональной вредностью у большей степени меняется биохимическая структура легочного сурфактанта в сторону появления и увеличения минорных неактивных фракций (кардиолипид, сфингомиелин) и уменьшения доли поверхностноактивного фосфатидилхолина. Это свидетельствует о наличии у больных биохимических признаков субрентгенологической стадии пневмокониоза, – десквамативного альвеолита.

Различная интенсивность и длительность воздействия пылевого фактора у больных 1 и 2 групп не сопровождались значимыми различиями в спектре фосфолипидов легочного сурфактанта, то есть сам факт работы в условиях промышленной запыленности сопровождается нарушением качества легочного сурфактанта, судя по его биохимическому составу.

Таким образом, определена роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких: снижение доли и количества фосфатидилхолина в сочетании с увеличением доли и количества кардиолипина и сфингомиелина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Махонько М.Н. Анализ спорных вопросов дифференциальной диагностики пневмокониоза и туберкулеза легких. *International journal of experimental education*. 2016;3:70–71. Mahonko MN. Analysis of controversial issues of differential diagnosis of pneumoconiosis and pulmonary tuberculosis. *International journal of experimental education*. 2016;3:70–71. (In Russ.).
2. Popper H, Murer B. *Pulmonary Pathology*. Springer ; Cham. 2020:547–563.
3. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):107–113. Babanov SA, Strizhakov LA, Lebedeva MV. Pneumoconioses: modern views. *Therapeutic Archive = Terapevticheskij arhiv*. 2019;91(3):107–113. (In Russ.).
4. Лошилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления). *Пульмонология*. 1997;(4):82–86. Loshilov YuA. Pathogenesis of pneumoconiosis (background and current views). *Pulmonology = Pul'monologija*. 1997;(4):82–86. (In Russ.).
5. Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И. Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей. *Пульмонология*. 2008;4:56–61. Kosarev VV, Zhestkov AV, Babanov SA, Kosov AI. Clinical and functional features of occupational lung diseases caused by exposure to low-fibrotoxic industrial aerosols. *Pulmonology = Pul'monologija*. 2008;4:56–61. (In Russ.).
6. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. *Пульмонология*.

2000;3:10–18.

Velichkovsky VT. Molecular and cellular foundations of ecological pulmonology *Pulmonology = Pul'monologija*. 2000;3:10–18. (In Russ.).

7. Бекетов В.Д., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. Клиническое значение определения сурфактантных белков SP-A и SP-D в диагностике интерстициальных болезней легких у работающих в оптимальных и допустимых условиях труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;9:108–109.

Beketov VD, Strizhakov LA, Lebedeva MV. Clinical significance of the determination of surfactant proteins SPA and SPA in the diagnosis of interstitial lung diseases in workers in optimal and acceptable working conditions. *Occupational medicine and industrial ecology = Pul'monologija Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2017;9: 108–109. (In Russ.).

8. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. с соавт. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.

Bautin AE, Avdeev SN, Seiliev AA et al. Inhalation therapy with surfactant in the complex treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and lung diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>. (In Russ.).

9. Ерохин В.В., Филиппенко Л.Н. Бронхоальвеолярный лаваж в оценке структурной полноценности сурфактанта при туберкулезе легких. *Проблемы туберкулеза*. 1988;8:38–41.

Erokhin VV, Filippenko LN. Bronchoalveolar lavage in assessing the structural usefulness of surfactant in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis problems = Problemy tuberkuleza*. 1988;8:38–41. (In Russ.).

10. Биохимические методы исследования в клинике (справочник) под ред. акад. проф. А.А. Покровского. М : Медицина ; 1969. 652 с. (С. 61–63).

Biochemical research methods in the clinic (handbook) ed. akad. prof. A.A. Pokrovsky. M : Medicine ; 1969; 652 p (pp. 61–63). (In Russ.).

11. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М : Мир ; 1975; 324 с. (С. 150–167).

Kates M. Technique of lipidology. Isolation, analysis and identification of lipids. M : Mir ; 1975; 324 p. (pp. 150–167). (In Russ.).

12. Орлова Г.П., Яковлева Н.С., Орницан Э.Ю. Клинико-рентгенологические особенности проявлений силикотуберкулеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;5:14–18. <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-5-14-18>.

Orlova GP, Yakovleva NS, Ornitsan EYu. Clinical and radiological features of manifestations of silicotuberculosis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2018;5:14–18. (In Russ.). <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-5-14-18>.

13. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. с соавт. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019;3:107–113.

Babanov SA, Strizhakov LA, Lebedeva MV et al. Pneumoconiosis: modern views. *Therapeutic Archive = Terapevticheskij arhiv*. 2019;3:107–113. (In Russ.).

14. Langley RJ. Fibrogenic and redox-related but not proinflammatory genes are upregulated in lewis rat Model of chronic silicosis. *J Toxicol Environ Health*. 2011;74(19):1261–1279.

15. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В. с соавт. Избирательное влияние легочного сурфактанта на разные субпопуляции альвеолярных макрофагов при туберкулезе. *Вестник РАМН*. 2012;11:23–28.

Erokhin VV, Lepekh LN, Erokhina MV et al. Selective effect of pulmonary surfactant on different subpopulations of alveolar macrophages in tuberculosis. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2012;11:23–28. (In Russ.).

16. Вассерман Е.Н. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов. *Фундаментальные исследования*. 2010;6:28–36.

Wasserman EN. SPD controls the balance of Th1 and Th2 cytokines and has signs of endogenous macrophage reprogramming factor. *Fundamental research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;6:28–36. (In Russ.).

17. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:58–68.

18. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol*. 2006;43(9):1293–1315. <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.08.004>.

19. Kremlev SG, Phelps DS. Surfactant protein A stimulation of inflammatory cytokine and immunoglobulin production. *Am J Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):712–719. <http://doi.org/10.1152/ajplung.1994.267.6.L712>.

20. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. *Охрана материнства и детства*. 2016;2(28):82–86.

Zhuravleva LN. Pulmonary surfactant and pathogenetic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Maternal and Child Welfare = Ohrana materinstva i detstva*. 2016;2(28):82–86. (In Russ.).

21. Roldan N, Goormaghtigh E, Pérez-Gil J, Garcia-Alvarez B. Palmitoylation as a key factor to modulate SP-C-lipid interactions in lung surfactant membrane multilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848(1 Pt A):184–191. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.009>.

22. Туровская А.А., Костина Е.М., Орлова Е.А., Трушина Е.Ю. Эволюция представлений о системе легочного сурфактанта. *Фарматека*. 2022;9:26–31. <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.26-31>.

Turovskaya AA, Kostina EM, Orlova EA, Trushina EY. Evolution of ideas about the system of pulmonary surfactant. *Pharmateca*. 2022;9:26–31. <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.26-31>. (In Russ.).

23. Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. *Вестник ВГМУ*. 2021;20(4):7–17. <http://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.

Ishutina OV. Surfactant system of the lungs. Review article. *VSU Bulletin = Vestnik VGMU*. 2021;20(4):7–17. <http://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>. (In Russ.).

24. Котович И.Л., Рутковская Ж.А. Динамика изменения уровня компонентов сурфактанта и продуктов перекисидации липидов и белков в бронхоальвеолярной жидкости при экспериментальном моделировании бронхолегочной дисплазии. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Вып. 6. Минск: РНМБ. 2016;240–244.

Kotovitch IL, Rutkovskaya ZhA. Dynamics of changes in the level of surfactant components and lipid and protein peroxidation products in bronchoalveolar fluid during experimental modeling of bronchopulmonary dysplasia. BSMU in the vanguard of medical science and practice: collection of scientific tr. Byelorus. gos. med. un-t; edited by AV Sikorsky, OK Doronina. Issue 6. Minsk: RNMB. 2016;240–244. (In Russ.).

URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/12234>

25. Dushianthan A, Goss V, Cusack R et al. Phospholipid composition and kinetics in different endobronchial fractions from healthy volunteers. *BMC Pulm Med*. 2014;14:10. <http://doi.org/10.1186/1471-2466-14-10>.

26. Пеленева И.М. Индексы фосфолипидов бронхоальвеолярных смывов при туберкулезе легких на фоне лимфотропного введения изониазида. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;4:34–40.

Peleneva IM. Indices of phospholipids of bronchoalveolar flushes in pulmonary tuberculosis against the background of lymphotropic administration of isoniazid. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2013;4:34–40. (In Russ.).

27. Артемова Л.В., Баскова Н.В., Бурмистрова Т.Б. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;1:36–49.

Artemova LV, Basova NV, Burmistrova TB et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pneumoconiosis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2016;1:36–49. (In Russ.).

28. Корж Е.В., Процюк Р.Г., Валуцина В.М., Норейко С.Б. Сурфактант легких и его роль в патогенезе пылевых заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт. *Врачебное дело*. 1992;11–12:61–64.

Korzh EV, Protsyuk RG, Valutsina VM, Noreiko SB. Lung surfactant and its role in the pathogenesis of dust diseases of the respiratory organs in coal mine workers. *Medical Business = Vrachebnoe delo*. 1992;11–12:61–64. (In Russ.).

29. Бурухина Л.В., Ждакаев М.С., Перминова И.В., Тюрин Ж.Г. Прогностическая значимость эндопульмональной цитогаммы при туберкулезе легких у работников кониозоопасных производств с сопутствующим хроническим бронхитом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007;10:31–36.

Burukhina LV, Zhdakaev MS, Perminova IV, Tyurina ZhG. Prognostic significance of endopulmonary cytogram in pulmonary tuberculosis in workers of coniozoo-hazardous industries with concomitant chronic bronchitis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2007;10:31–36. (In Russ.).

30. Пеленева И.М. Особенности течения туберкулеза легких у больных различных профессиональных групп в зависимости от состояния сурфактантной системы легких. Дисс. ...кандидата медицинских наук. – Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск, 1998; 196 с. (С. 96–117).

Peleneva IM. Features of the course of pulmonary tuberculosis in patients of various occupational groups depending on the state of the surfactant system of the lungs. Dis. ...candidate of medical sciences. Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, 1998; 196 p. (pp. 96–117). (In Russ.).

URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37315548_15306069.pdf

31. Guzman E, Santini E. Lung surfactant-particles at fluid in terfaces for toxicity assessments. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2019;39:24–39.

32. Мизев А.И., Шмыров А.В., Мизева И.А. с соавт. Функциональная диагностика сурфактантзависимых состояний при заболеваниях легких на основе анализа поверхностно-активных свойств барботатов выдыхаемого воздуха. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2021;1:64–72.

Mizev AI, Shmyrov AV, Mizeva IA et al. Functional diagnostics of surfactant-dependent conditions in lung diseases based on the analysis of surface-active properties of exhaled air barbotates. *Bulletin of the Perm Federal Research Center = Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo centra*. 2021;1:64–72. (In Russ.).

33. Кузубова Н.А., Волчков В.А., Пискунов Д.П. с соавт. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. РМЖ. *Медицинское обозрение*. 2022;6(7):352–359. <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.

Kuzubova NA, Volchikov VA, Piskunov DP et al. The use of inhaled surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Markers of effectiveness. breast cancer. *Medical review*. 2022;6(7):352–359. <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>. (In Russ.).

34. Echaide M, Autilio Ch, Attoyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9 Pt B):1725–1739. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.03.015>.

35. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н. с соавт. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата нативного сурфактанта «сурфактант-БЛ». Методические рекомендации ЦНИИТ РАМН. М.: 2010. 24 с.

Erokhin VV, Lovacheva OV, Lepexha LN et al. Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using the native surfactant “surfactant-BL”. Methodological recommendations of the Central Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences. Moscow : 2010. 24 p. (In Russ.).

URL: <https://biosurf.ru/upload/iblock/df5/df56028a0ea8393affa0c65d5f30fd45.pdf>

Сведения об авторе

И.М. Пшеничникова

– доктор медицинских наук, доцент, im_p@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-6123-0673

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета.

Информированное согласие

От всех больных получено добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 21.03.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about the author

I.M. Pshenichnikova

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor. im_p@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-6123-0673

Conflicts of interests

The author declares no conflicts of interests.

Funding source

The author states that there is no external funding for the study.

Ethics approval

Permission of the Perm State Medical University Ethics Committee was obtained.

Informed consent

Voluntary informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 21.03.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Прогнозирование динамики заболеваемости норовирусной инфекцией с применением моделей временных рядов

Анна Александровна Косова¹, Владислав Игоревич Чалапа²✉

^{1,2} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

✉ neekewa@yandex.ru

Аннотация

Введение. Норовирусная инфекция (НВИ) является широко распространенным диарейным заболеванием, отличающимся высокой контагиозностью и вызывающим вспышки в организованных коллективах и медицинских организациях. Прогнозирование заболеваемости НВИ может способствовать своевременному и рациональному внедрению профилактических мер. **Цель исследования** – оценить возможность создания модели временных рядов для прогнозирования заболеваемости НВИ на примере Свердловской области. **Материалы и методы.** Для прогнозирования заболеваемости НВИ были выбраны модели временных рядов (ARIMA), основанные на экстраполяции наблюдаемых тенденций и не требующие для прогнозирования детальных эпидемиологических данных. Для построения моделей были использованы данные помесечных форм статистического наблюдения № 2 за 2015–2019 г., представленные Центром гигиены и эпидемиологии в Свердловской области. Все модели обучали на данных 2015–2018 гг. и тестировали на данных 2019 г. Оптимальная модель выбиралась по значениям критерия Акаике и средней ошибки, выраженной в процентах. **Результаты и обсуждение.** Динамика заболеваемости НВИ в Свердловской области характеризовалась ростом в 2015–2018 гг., при этом временной ряд являлся стационарным и характеризовался выраженной зимне-весенней сезонностью. Было получено 9 относительно состоятельных моделей, из которых оптимальный результат показала модель вида SARIMA (1,0,0)(0,0,1). Несмотря на точность прогноза на 2019 г., прогноз заболеваемости НВИ на период пандемии COVID-19 оказался несостоятельным. Предполагается, что включение в модель дополнительных предикторов (климатические параметры и данные об уровне коллективного иммунитета к НВИ), а также повышение робастности (выбросоустойчивости) модели может повысить точность прогнозирования. **Заключение.** Модели ARIMA, особенно учитывающие сезонность заболеваемости, в целом пригодны для прогнозирования динамики эпидемического процесса НВИ в Свердловской области. Ожидается, что включение в модель дополнительных параметров, описывающих климат и уровень коллективного иммунитета, может повысить точность прогнозирования. Отдельным направлением в моделировании НВИ может быть поиск робастных (выбросоустойчивых) алгоритмов.

Ключевые слова: норовирусная инфекция, прогнозирование, модели временных рядов, эпидемиологический надзор

Для цитирования: Косова А.А., Чалапа В.И. Прогнозирование динамики заболеваемости норовирусной инфекцией с применением моделей временных рядов. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):57–63. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-57-63>

© Косова А.А., Чалапа В.И., 2023

© Kosova A.A., Chalapa V.I., 2023

Predicting the dynamics of norovirus infection using time series models

Anna A. Kosova¹, Vladislav I. Chalapa²✉

^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Ekaterinburg, Russia

✉ neekewa@yandex.ru

Abstract

Introduction Norovirus infection (NI) is the most prevalent cause of acute gastroenteritis and outbreaks in semi-closed settings. Forecasting of NI may improve situational awareness and control measures. **The aim of the study** is to evaluate accuracy of time-series models for forecasting of norovirus incidence (on Sverdlovsk region dataset). **Materials and methods** Simple ARIMA time-series models was chosen to forecast NI incidence via regression on its own lagged values. Dataset including passive surveillance monthly reports for Sverdlovsk region was used. All models were trained on data for 2015–2018 and tested on data for 2019. Models were benchmarked using Akaike information criterion (AIC) and mean absolute percentage error (MAPE). **Results and discussion** NI incidence in Sverdlovsk raised in 2015-2018 with strong winter-spring seasonality. The time-series incidence data was stationary. Nine significant models were found and the most accurate model was SARIMA (1,0,0)(0,0,1). Despite its accuracy on 2019 test sample, forecast on COVID-19 pandemic period was failed. It was supposed that including additional regressors (climate and herd immunity data) and choosing of more robust time-series models may improve forecasting accuracy. **Conclusion** ARIMA time-series models (especially SARIMA) suitable to forecast future incidence of NI in Sverdlovsk region. Additional investigations in terms of possible regressors and improved model robustness are needed.

Keywords: noroviral infection, forecasting, time-series models, surveillance

For citation:

Kosova AA, Chalapa VI. Predicting the dynamics of norovirus infection using time series models. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):57–63. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-57-63>

ВВЕДЕНИЕ

Норовирусная инфекция (НВИ) является самой широко распространенной острой кишечной инфекцией, вызывая 18 % всех случаев гастроэнтерита [1]. Ежегодно в мире возникает до 677 миллионов случаев заболевания и до 200 тыс. летальных исходов [2]. Высокая контагиозность, малая величина инфицирующей дозы [3], длительное и массивное выделение вируса из организма больных [4, 5], частое бессимптомное носительство [6] в сочетании с высокой устойчивостью норовирусов во внешней среде [7] способствуют быстрому распространению заболевания в человеческой популяции [8]. Ввиду сложностей с культивированием норовирусов перспективы создания вакцины на текущий момент неясны [9].

НВИ является распространённой причиной вспышек в организованных коллективах детей и взрослых (особенно в дошкольных организациях и учреждениях длительного ухода для пожилых лиц, медицинских организациях [10]), при этом дети дошкольного возраста являются значимым резервуаром возбудителя [11]. Представление об ожидаемом времени повышенного риска заболе-

вания НВИ может способствовать своевременному введению ограничений и других дополнительных профилактических мер для снижения риска передачи инфекции. Такое рациональное использование профилактических ресурсов возможно с учетом знания прогноза заболеваемости.

Существует многообразие методик прогнозирования динамики заболеваемости, варьирующих по степени технической сложности и требованиям к объему и качеству входных данных [12]. Среди них хорошим сочетанием относительной простоты реализации и нетребовательности к детальной информации о предикторах обладают модели временных рядов, такие как ARIMA. Модели этого класса широко применяются для прогнозирования динамики эпидемического процесса COVID-19 [13], гриппа и гриппоподобных заболеваний [14, 15], энтеровирусной инфекции [16], туберкулеза [17, 18], ВИЧ-инфекции [19], бруцеллеза [20], лихорадки денге [21], малярии [22] и других заболеваний [23–25]. Модели временных рядов также применяются для прогнозирования заболеваемости гастроэнтеритами [26–30], в т.ч. НВИ [31]. Отечественные публикации, посвященные прогнозированию за-

болеваемости НВИ с использованием модели временных рядов, в открытых источниках обнаружены не были.

Цель исследования – оценить возможность создания модели временных рядов для прогнозирования заболеваемости НВИ на примере Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Принцип работы модели ARIMA (интегрированная модель авторегрессии – скользящего среднего) основан на экстраполяции наблюдаемых тенденций и циклического компонента для построения прогноза (в варианте с моделированием сезонности – SARIMA). Результаты долгосрочных наблюдений за динамикой заболеваемости НВИ указывают на то, что вероятность передачи норовирусов от человека к человеку мало варьирует во времени [32], что позволяет допустить теоретическую возможность прогнозирования заболеваемости НВИ путем экстраполяции.

Авторегрессионный компонент модели определяет взаимосвязь между прошлыми и будущими наблюдениями, в то время как скользящее среднее представляет собой оценку прогнозируемых значений ряда в зависимости от текущего и прошлых значений с участием некоторого стохастического компонента, который отражает вероятностный характер модели. Поскольку эти два компонента модели работают с допущением о стационарности временного ряда, модель дополнительно является интегрированной, то есть проблема нестационарности устраняется взятием разностей некоторого порядка от исходного временного ряда. Расширением описанной модели является модель SARIMA, в которой дополнительно описывается периодический компонент (сезонность) [33].

Для построения моделей была использована информация из помесечных форм статистического наблюдения № 2 за 2009–2020 гг., представленные Центром гигиены и эпидемиологии в Свердловской области и содержащие сведения о числе подтвержденных случаев НВИ.

Для тестирования гипотезы о стационарности

временного ряда использовался тест Дики – Фуллера с нулевой гипотезой о нестационарности. Модели строились с различными допущениями о том, с какой задержкой тот или иной компонент временного ряда коррелирует с собственными значениями в будущем. Порядок авторегрессии определялся с контролем по результатам анализа автокорреляционной и частичной автокорреляционной функций, остальные компоненты модели – путем последовательного перебора параметров с контролем значений информационного критерия Акаике (AIC) и средней ошибки, выраженной в процентах (MAPE). Оптимальной моделью признавалась та, которая обеспечивала минимальное значение AIC и MAPE. Нулевые гипотезы отвергались при $p < 0,05$.

Статистический анализ и визуализация результатов проводились в среде R версии 4.1.3 (R Core Team, 2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С момента начала официальной регистрации случаев НВИ в Свердловской области в 2009 г. и до 2014 г. отмечались относительно низкие уровни заболеваемости, и лишь в 2015–2016 гг. был зафиксирован рост показателя с максимумом в 2018 г., когда заболеваемость впервые превысила средний многолетний уровень. Кроме того, в 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 произошло значительное снижение заболеваемости НВИ, по-видимому, обусловленное целым комплексом причин, в первую очередь – реализацией противоэпидемических мероприятий. В связи с этим для построения модели была использована информация за 2015–2018 гг., а тестирование производилось на данных 2019 года.

В рамках разведочного анализа были определены базовые свойства временного ряда. Набор данных, выбранный для построения модели, являлся стационарным (тест Дики – Фуллера с тестированием нулевой гипотезы о нестационарности, $p < 0,01$). По результатам декомпозиции временного ряда выявлена выраженная устойчивая зимне-весенняя сезонность (рис. 1), что позволило допустить возможность построения модели класса SARIMA, учитывающей сезонный компонент.

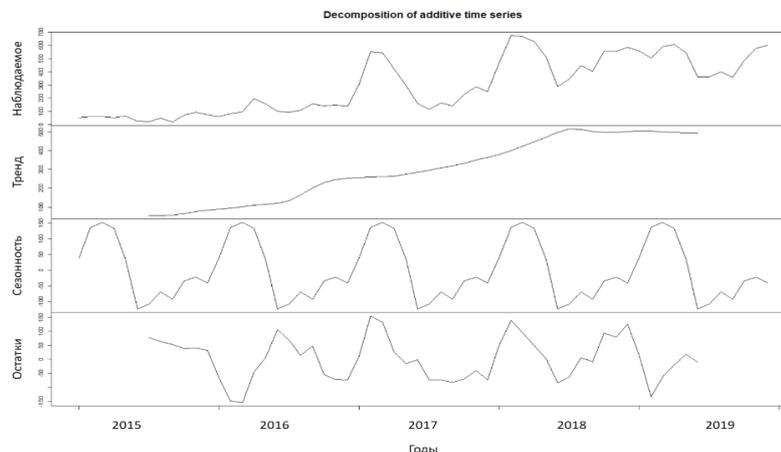


Рис. 1. Результат декомпозиции временного ряда (число случаев НВИ в Свердловской области, 2015–2019 гг.)

Для предварительного выбора параметров моделей был проведен анализ автокорреляционной и частичной автокорреляционной функций (рис. 2). Отмечено, что корреляционная функция характеризуется наибольшим значением показателя, соответствующего лагу 1 с последующим постепенным убыванием. При этом для автокорр-

реляционной функции лаг 1 является единственным лагом, значительно превышающим границу статистической значимости. Полученный результат указывает на то, что динамика числа случаев НВИ может описываться авторегрессионной функцией первого порядка (модель ARIMA вида 1, d, q).

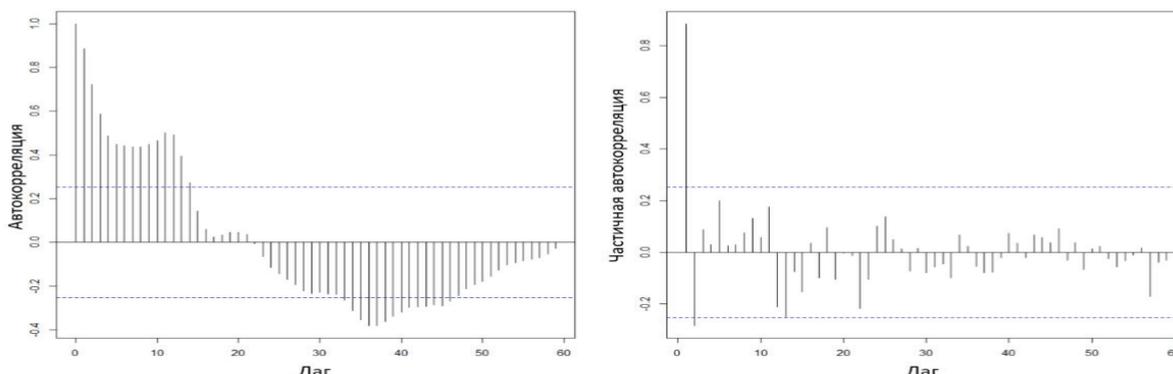


Рис. 2. Автокорреляция и частичная автокорреляция временного ряда (число случаев НВИ в Свердловской области, 2015–2019 гг.). Горизонтальным пунктиром обозначены границы уровней значимости

Путем простого перебора возможных параметров получено 9 относительно состоятельных моделей временных рядов с авторегрессией первого порядка (с учетом сезонности и без такового). Статистически значимые коэффициенты уравнений и самые низкие значения AIC и MAPE были обнаружены у двух моделей (№ 1 и № 5, табл. 1), однако у модели № 1 остатки не являлись «белым шумом» (тест Льюнг – Бокса, $p = 0,01$), поэтому за оптимальную была принята

модель SARIMA (1,0,0)(0,0,1), продемонстрировавшая приемлемую точность на тестовой выборке (MAPE 22 %). Результаты прогнозирования с использованием данной модели приведены на рис. 3. На 2019 г. спрогнозирована стабилизация динамики заболеваемости на довольно высоком уровне относительно ранее наблюдавшихся значений. Фактические значения тестовой выборки не вышли за пределы доверительного интервала для прогноза.

Таблица 1

Сравнительная характеристика моделей временных рядов (динамика заболеваемости НВИ в Свердловской области), построенных на обучающей выборке 2015–2018 гг.

№ п/п	Модель	AR (sAR)		MA (sMA)		AIC	MAPE	LBQ (p)
		B	95 % ДИ	B	95 % ДИ			
ARIMA								
1	(1,0,0)	0,91	0,79–1,03*	-	-	573	17	0,01
2	(1,1,0)	0,32	0,05–0,58*	-	-	554	27	0,01
3	(1,1,1)	-0,39	-0,72–0,06	0,90	0,73–1,07*	551	36	0,08
4	(1,0,1)	0,81	0,62–1,01*	0,65	0,20–1,09*	566	20	0,07
SARIMA								
5	(1,0,0)(0,0,1)	0,91	0,79–1,02*	(0,65)	(0,20–1,10)*	562	22	0,08
6	(1,0,1)(0,0,1)	0,82	0,62–1,01*	0,53 (0,58)	-0,17–1,08 (0,15–1,00*)	559	16	0,02
7	(1,1,0)(0,1,0)	0,16	-0,17–0,48	-	-	411	76	0,12
8	(1,1,0)(0,1,1)	0,17	-0,15–0,50	(-0,21)	(-0,59–0,18)	412	71	0,14
9	(1,1,0)(1,1,0)	0,17 (-0,19)	-0,15–0,50 (-0,53–0,15)	-	-	412	72	0,15

Примечание. AR – авторегрессионный компонент, sAR – авторегрессионный компонент для сезонности, MA – компонент скользящего среднего, sMA – компонент скользящего среднего для сезонности, AIC – информационный критерий Акаике, MAPE – средняя ошибка, выраженная в процентах, B – коэффициент уравнения, p – статистическая значимость коэффициента уравнения, LBQ(p) – статистическая значимость теста Льюнг – Бокса (нулевая гипотеза – остатки модели являются «белым шумом»). Символом «*» обозначены статистически значимые коэффициенты уравнения.

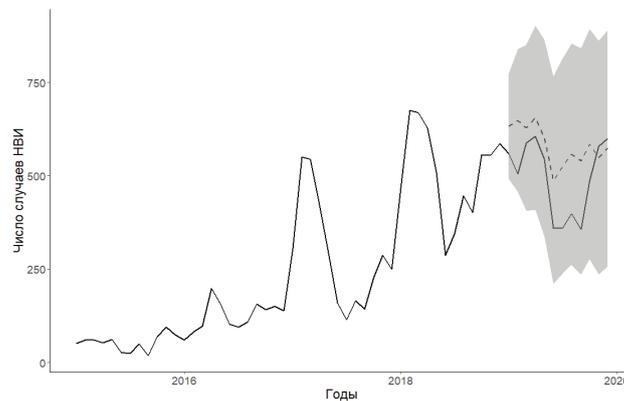


Рис. 3. Прогноз заболеваемости НВИ (абс. число случаев) в Свердловской области в 2019 г. (пунктирная линия) и его 95 % ДИ в сравнении с фактически наблюдаемыми значениями (сплошная линия)

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно градации точности прогноза по величине MAPE, предложенной ранее [27] в исследовании с моделированием заболеваемости острым гастроэнтеритом, настоящая модель занимает пограничное положение между «относительно точной» ($MAPE < 20$) и «относительно содержательной» ($MAPE < 50$). В указанном исследовании авторы добились большей точности (значение MAPE составило до 12 % для модели SARIMA и до 11 % для усложненной модели SARIMA с включением климатических параметров), что может быть связано с использованием другой системы эпидемиологического надзора (учитывались все случаи диарейных заболеваний, включая случаи без лабораторного подтверждения). Последнее обстоятельство может также указывать на то, что при недостаточной доступности лабораторной диагностики НВИ перспективным направлением может быть моделирование заболеваемости острыми кишечными инфекциями (суммарно) с последующим вычислением доли НВИ на основании результатов выборочных исследований или моделирования другим методом [8].

Включение в прогностическую модель заболеваемости НВИ климатических параметров, по-видимому, является оправданным, поскольку выраженная сезонность НВИ частично объясняется влиянием факторов внешней среды, включая климат. Известно, что между температурой воздуха и заболеваемостью гастроэнтеритами вирусной этиологии, включая НВИ, имеется сильная обратная корреляционная связь, соответственно включение в модель климатических параметров в качестве предикторов будет способствовать повышению качества краткосрочного прогноза заболеваемости НВИ [34]. Кроме того, хотя механизмы иммунного ответа на норовирус продолжают изучаться, включение в модель предикторов, связанных с уровнем коллективного иммунитета также может повысить точность модели [35].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что использованное семейство

моделей в целом является перспективным с точки зрения дальнейшего повышения точности прогноза за счет включения в модель дополнительных предикторов, потенциально оказывающих влияние на эпидемический процесс. Полученная экспериментальная модель показывает приемлемую точность, но нуждается в дальнейшем совершенствовании.

В то же время, проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, полученная модель основана на экстраполяции ранее наблюдавшихся тенденций, допуская их воспроизводимость в будущем. Следствием этого является несостоятельность модели при попытке прогнозировать заболеваемость НВИ на 2020–2021 гг., когда ограничительные мероприятия в связи с пандемией COVID-19 привели к значительному снижению уровня заболеваемости НВИ [36]. Здесь следует отметить, что существующие методы прогнозирования принципиально не могут быть состоятельны на фоне беспрецедентных событий, не выводимых из теоретических представлений об устройстве изучаемой паразитарной системы или из результатов ретроспективных наблюдений за ней (что справедливо для пандемии COVID-19). Во-вторых, модель на данном этапе не учитывает влияние на эпидемический процесс конкретных факторов, таких как климат, изменение иммунной прослойки за счет естественного движения населения и появление новых генотипов возбудителя. В-третьих, ранее было показано, что доля случаев НВИ, учитываемых официальной статистикой, может варьировать от региона к региону и это обстоятельство следует учитывать при построении прогностической модели для конкретного региона, что может ограничивать работоспособность модели при ее экстраполяции на другую территорию или при изменении системы диагностики и регистрации случаев заболевания [37].

Однако, несмотря на все вышеперечисленные ограничения, полученная экспериментальная модель позволяет ответить на вопрос об ожидаемом количестве случаев НВИ за определенный период

времени в будущем и в усовершенствованном виде может быть использована в рамках диагностической подсистемы эпидемиологического надзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели временных рядов, особенно учитывающие сезонность заболеваемости (такие как SARIMA), в целом пригодны для прогнозирования динамики эпидемического процесса НВИ в Свердловской области, особенно при условии хорошо от-

лаженной лабораторной диагностике и регистрации случаев. Ожидается, что включение в модель дополнительных параметров, описывающих климат и уровень коллективного иммунитета, может повысить точность прогнозирования. Кроме того, важным направлением в моделировании эпидемического процесса НВИ представляется поиск алгоритмов, обладающих большей робастностью (устойчивостью к выбросам) в сравнении с SARIMA.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Farahmand M, Moghoofoei M, Dorost A et al. Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: A meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020. *Rev Med Virol.* 2021;32(1):e2237. <http://doi.org/10.1002/rmv.2237>.
2. Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF et al. Aetiology-specific estimates of the global and regional incidence and mortality of diarrhoeal diseases commonly transmitted through food. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0142927. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0142927>.
3. Teunis PFM, Moe CL, Liu P et al. Norwalk virus: How infectious is it? *J Med Virol.* 2008;80(8):1468–1476. <http://doi.org/10.1002/jmv.21237>.
4. Teunis PFM, Sukhire FHA, Vennema H et al. Shedding of norovirus in symptomatic and asymptomatic infections. *Epidemiol Infect.* 2015;143(8):1710–1717. <http://doi.org/10.1017/S095026881400274X>.
5. Gustavsson L, Norden R, Westin J et al. Slow clearance of norovirus following infection with emerging variants of genotype GII.4 strains. *J Clin Microbiol.* 2017;55(5):1533–1539. <http://doi.org/10.1128/JCM.00061-17>.
6. Qi R, Huang YT, Liu JW et al. Global prevalence of asymptomatic norovirus infection: a meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2018;2–3:50–58. <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.001>.
7. Barclay L, Park GW, Vega E et al. Infection control for norovirus. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8):731–740. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12674>.
8. Косова А.А., Чалапа В.И., Итани Т.М., Семенов А.В. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(3):114–128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>.
Kosova AA, Chalapa VI, Itani TM, Semenov AV. Epidemiological portrait of noroviral infection. *Ural medical journal.* 2022;21(3):114–128. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>.
9. Ettayebi K, Tenge VR, Cortes-Penfield NW et al. New insights and enhanced human norovirus cultivation in human intestinal enteroids. *mSphere* 2021;6(1):e01136-20. <http://doi.org/10.1128/mSphere.01136-20>.
10. O'Brien SJ, Sanderson RA, Rushton SP. Control of norovirus infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):14–19. <http://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000491>.
11. Hebbelstrup B, Jokelainen P, Yde Nielsen AC et al. Children attending day care centers are a year-round reservoir of gastrointestinal viruses. *Sci Rep.* 2019;9(1):3286. <http://doi.org/10.1038/s41598-019-40077-9>.
12. Siettos CI, Russo L. Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence.* 2013;4(4):295–306. <http://doi.org/10.4161/viru.24041>.
13. Ghafouri-Fard S, Mohhamed-Rahimi H, Motie P et al. Application of machine learning in the prediction of COVID-19 daily new cases: A scoping review. *Heliyon.* 2021;7(10):e08143. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08143>.
14. Kandula S, Shaman J. Near-term forecasts of influenza-like illness: An evaluation of autoregressive time series approaches. *Epidemics.* 2019;27:41–51. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.01.002>.
15. Бухарбаева, Л. Я., Егорова Ю. В. Прогнозирование региональной заболеваемости гриппом и ОРВИ на основе авторегрессионных моделей. Управление экономикой: методы, модели, технологии: Материалы XVIII Международной научной конференции, Уфа – Красноуфольск, 18–20 октября 2018 года. Уфа : Уфимский государственный авиационный технический университет ; 2018. С. 301–305.
Bukharbaeva LY, Egorova YV. Forecasting the regional incidence of influenza and acute respiratory viral infections on the basis of autoregressive models. Management of economics: methods, models, technologies: Proceedings of the XVIII International Scientific Conference, Ufa – Krasnousolsk, October 18–20, 2018. Ufa : Ufa State Aviation Technical University ; 2018. pp. 301–305. (In Russ.).
URL: http://bcugatu.ru/wp-content/uploads/2018/10/MNC_UE_20183.pdf.
16. Liu L, Luan RS, Zhu XP et al. Predicting the incidence of hand, foot and mouth disease in Sichuan province, China using the ARIMA model. *Epidemiol Infect.* 2016;144(1):144–151. <http://doi.org/10.1017/S0950268815001144>.
17. Zhao D, Zhang H, Cao Q et al. The research of ARIMA, GM(1,1), and LSTM models for prediction of TB cases in China. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262734. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0262734>.
18. Махкамова З.Р., Овсянникова Н.М., Голубова Т.Н. с соавт. Прогноз первичной заболеваемости туберкулезом легких (числа случаев) в Республике Крым. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2017;19(268):127–138.
Makhkamova Z.R., Ovsyannikova N.M., Golubova T.N. et al. Forecast of primary pulmonary tuberculosis morbidity (number of cases) in the Republic of Crimea. *Scientific Journal of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy = Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija.* 2017;19(268):127–138. (In Russ.).
19. Xu B, Li J, Wang M. Epidemiological and time series analysis on the incidence and death of AIDS and HIV in China. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1906. <http://doi.org/10.1186/s12889-020-09977-8>.
20. Alim M, Ye G-H, Guang P et al. Comparison of ARIMA model and XGBoost model for prediction of human brucellosis in mainland China: a time-series study. *BMJ Open.* 2020;10(12):e039676. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039676>.

21. López-Montenegro LE, Pulecio-Montoya AM, Marcillo-Hernández GA. Dengue cases in Colombia: mathematical forecasts for 2018-2022. *MEDICC Rev.* 2019;21(2):38-45. <http://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N2-3.8>.
22. Ferrão JL, Earland D, Novela A et al. Malaria temporal variation and modelling using time-series in Sussundenga district, Mozambique. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5692. <http://doi.org/10.3390/ijerph18115692>.
23. Rahmanian V, Bokaie S, Haghdooost A, Barooni M. Temporal analysis of visceral leishmaniasis between 2000 and 2019 in Ardabil Province, Iran: A time-series study using ARIMA model. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(12):6061-6067. http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1542_20.
24. Zhang H, Wen Sh, Zheng J et al. Meteorological factors affecting respiratory syncytial virus infection: A time-series analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(3):713-718. <http://doi.org/10.1002/ppul.24629>.
25. Raycheva R, Stoilova Y, Kevorkyan A, Rangelova V. Epidemiological Prognosis of Pertussis Incidence in Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(3):509-514. <http://doi.org/10.3897/folmed.62.e49812>.
26. Medina DC, Findley SE, Guindo B, Doumbia S. Forecasting non-stationary diarrhea, acute respiratory infection, and malaria time-series in Niono, Mali. *PLoS One.* 2007;2(11):e1181. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0001181>.
27. Kam HJ, Choi S, Cho JP et al. Acute diarrheal syndromic surveillance. *Appl Clin Inform.* 2010;1(2):79-95. <http://doi.org/10.4338/ACI-2009-12-RA-0024>.
28. Daisy SS, Islam AKM, Akanda AS et al. Developing a forecasting model for cholera incidence in Dhaka megacity through time series climate data. *J Water Health.* 2020;18(2):207-223. <http://doi.org/10.2166/wh.2020.133>.
29. Fang X, Liu W, Ai J et al. Forecasting incidence of infectious diarrhea using random forest in Jiangsu Province, China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1-8. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-4930-2>.
30. Avoka JA, Dun-Dery EJ, Seidu I et al. Time series analysis of the relationship between diarrhea in children and Rota 2 vaccine in the Fanteakwa District of the eastern region of Ghana. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1-9. <http://doi.org/10.1186/s12887-021-02540-3>.
31. Muhsen K, Kassem E, Rubenstein U et al. No evidence of an increase in the incidence of norovirus gastroenteritis hospitalizations in young children after the introduction of universal rotavirus immunization in Israel. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1284-1293. <http://doi.org/10.1080/21645515.2019.1599522>.
32. Misumi M, Nishiura H. Long-term dynamics of Norovirus transmission in Japan, 2005-2019. *PeerJ.* 2021;9:e11769. <http://doi.org/10.7717/peerj.11769>.
33. Cong J, Ren M, Xie Sh, Wang P. Predicting seasonal influenza based on SARIMA model, in Mainland China from 2005 to 2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4760. <http://doi.org/10.3390/ijerph16234760>.
34. Sung J, Cheong H-K, Kwon H-J, Kim J-H. Pathogen-specific response of infectious gastroenteritis to ambient temperature: National surveillance data in the Republic of Korea, 2015-2019. *Int J Hyg Environ Health.* 2022;240:113924. <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022>.
35. Havumaki J, Eisenberg JNS, Mattison CP et al. Immunologic and epidemiologic drivers of norovirus transmission in daycare and school outbreaks. *Epidemiology.* 2021;32(3):351-359. <http://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001322>.
36. Yasmin F, Ali SH, Ullah I. Norovirus outbreak amid COVID-19 in the United Kingdom; priorities for achieving control. *J Med Virol.* 2022;94(3):1232-1235. <http://doi.org/10.1002/jmv.27426>.
37. Ondrikova N, Clough HE, Cunliffe NA et al. Understanding norovirus reporting patterns in England: a mixed model approach. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1245. <http://doi.org/10.1186/s12889-021-11317-3>.

Сведения об авторах**А.А. Косова**

– кандидат медицинских наук, доцент,
kosova_anna2003@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

В.И. Чалapa

– аспирант, neekewa@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022;
одобрена после рецензирования 16.01.2023;
принята к публикации 02.05.2023.

About the authors**A.A. Kosova**

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
kosova_anna2003@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

V.I. Chalapa

– Postgraduate student, neekewa@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

The article was submitted 07.11.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Научная статья

УДК 613.6:669.2

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-64-73>

Вопросы гигиены труда и респираторная токсичность комплекса вредных факторов в электролитическом и гидрометаллургическом производстве меди

С.Р. Гусельников^{1✉}, О.И. Гоголева², Г.Я. Липатов³, Э.Г. Плотко⁴, В.И. Адриановский⁵,
А.А. Самылкин⁶, Е.Е. Шмакова⁷, Ю.Н. Нарницына⁸, И.А. Рыжкова⁹, Ю.Н. Нефёдова¹⁰

^{1-3, 5-10} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{1, 3, 4, 5} Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих пром-предприятий, Екатеринбург, Россия

✉ stguselnikov@yandex.ru

Аннотация

Введение. В последние десятилетия на предприятиях производства черновой и рафинированной меди наблюдается снижение профессиональной заболеваемости, в структуре которой бронхолегочная патология сохраняет лидирующие позиции. **Цель работы** – изучение профессионального риска развития респираторной патологии у рабочих, занятых в получении катодной меди способами электролиза и электровининга, на основании изучения условий труда рабочих мест и клинического наблюдения.

Материалы и методы. Объектом исследования служили: медеплавильное производство «Уралэлектро-медь», г. В. Пышма (УЭМ); предприятие гидрометаллургии меди «Уралгидромедь», г. Полевской (УГМ). Субъектом исследования явились 100 работников электролизного цеха УЭМ – 1 группа наблюдения; 102 человек вспомогательных цехов УЭМ – 2 группа наблюдения; 92 рабочих отделения экстракции и электровининга УГМ – 3 группа наблюдения. **Результаты.** При электролитическом рафинировании меди ведущими вредными факторами, обладающими респираторной токсичностью, являются аэрозоль серной кислоты, диоксид селена, никель, мышьяк, а при электровининге – аэрозоль серной кислоты. Нарушения вентиляционной функции и легочного газообмена наблюдалось в 21,0 % случаев у лиц 1 группы и в 15,7 % случаев – 3 группы наблюдения. **Обсуждение.** Изменения функции внешнего дыхания (ФВД) установлены преимущественно по обструктивному типу, а именно отмечено повышение бронхиального сопротивления и снижение средней объемной скорости воздушного потока при выдохе легкой и умеренной степени выраженности. Бронходилатационный тест выявил обратимость бронхиальной обструкции у лиц 1 и 3 групп. Обструктивные нарушения и динамическая гипервентиляция лёгких у рабочих рафинирования меди, вероятно, являются следствием гиперреактивности бронхов в ответ на раздражающие свойства серосодержащих газов, соединений мышьяка и никеля. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о поражении респираторной системы от воздействия вредных производственных факторов у рабочих электролиза и электровининга с высоким и средним профессиональным риском оценки условий и нарушениями, выявленными клинико-инструментальными методами.

Ключевые слова: пирометаллургия и гидрометаллургия меди, профессиональные болезни респираторной системы

Для цитирования: Гусельников С.Р., Гоголева О.И., Липатов Г.Я. с соавт. Вопросы гигиены труда и респираторная токсичность комплекса вредных факторов в электролитическом и гидрометаллургическом производстве меди. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):64–73. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-64-73>

© Гусельников С.Р., Гоголева О.И., Липатов Г.Я., Плотко Э.Г., Адриановский В.И., Самылкин А.А., Шмакова Е.Е., Нарницына Ю.Н., Рыжкова И.А., Нефёдова Ю.Н., 2023

© Guselnikov S.R., Gogoleva O.I., Lipatov G.Ya., Plotko E.G., Adrianovsky V.I., Samylkin A.A., Shmakova E.E., Naritsyna Yu.N., Ryzhkova I.A., Nefedova Yu.N., 2023

Occupational health issues and respiratory toxicity of a complex of harmful factors in electrolytic and hydrometallurgical copper production

S.R. Guselnikov^{1✉}, O.I. Gogoleva², G.Ya. Lipatov³, E.G. Plotko⁴, V.I. Adrianovsky⁵, A.A. Samylkin⁶, E.E. Shmakova⁷, Yu.N. Naritsyna⁸, I.A. Ryzhkova⁹, Yu.N. Nefedova¹⁰

^{1-3, 5-10} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1, 3, 4, 5} Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia

✉ stguselnikov@yandex.ru

Abstract

Introduction In recent decades, there has been a decrease in occupational morbidity at enterprises producing rough and refined copper, in the structure of which, nevertheless, bronchopulmonary pathology retains a leading position. **The aim** is to study the occupational risk of developing respiratory pathology in workers engaged in obtaining cathode copper by electrolysis and electrowinning methods, based on the study of working conditions of workplaces and clinical observation. **Materials and methods** The object of the study were: Uralselctromed, V. Pyshma (UEM); Uralhydromed, Polevskoy (RMK). The subject of the study were 100 employees of the electrolysis shop of UEM – the 1st observation group; 102 people of the auxiliary workshops of UEM – the 2nd observation group; 92 workers of the extraction and electrowinning department of UGM – the 3rd observation group. **Results** During electrolytic refining of copper, the leading harmful factors with respiratory toxicity are sulfuric acid aerosol, selenium dioxide, nickel, arsenic, and during electrovinig – sulfuric acid aerosol. Violations of ventilation function and pulmonary gas exchange were observed in 21.0 % of cases in persons of the 1st and in 15.7% of cases in patients of the 3rd observation group). **Discussion** Changes in the function of external respiration (FVD) were established mainly by the obstructive type, namely, an increase in RV, FRC and RV/TLC and a decrease in FEV1, VC, FEV1/VC, FEV25-75 of mild and moderate severity were noted. The bronchodilation test revealed the reversibility of bronchial obstruction in both groups 1 and 3. Obstructive disorders and dynamic hyperventilation of the lungs in copper refining workers are probably a consequence of hyperreactivity of the bronchi in response to the irritating properties of sulfur-containing gases, arsenic and nickel compounds. **Conclusion** The results of the study indicate respiratory toxicity of harmful factors in workers of electrolysis and electrovinig, which corresponds to a high and average occupational risk of class 3.3 and class 3.2 assessment of working conditions and the results of mandatory periodic medical examinations.

Keywords: pyrometallurgy and hydrometallurgy of copper, occupational diseases of the respiratory system

For citation:

Guselnikov SR, Gogoleva OI, Lipatov GYa et al. Occupational health issues and respiratory toxicity of a complex of harmful factors in electrolytic and hydrometallurgical copper production. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):64–73. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-64-73>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что пирометаллургия меди до конца XX века сопровождалась значительным распространением таких профессиональных заболеваний респираторной системы, как токсико-пылевые бронхиты, пневмокозиозы, острые и хронические интоксикации серосодержащими газами [1–6]. После технического перевооружения предприятий отрасли наблюдается снижение профессиональной заболеваемости, в которой, тем не менее, бронхолегочная патологии сохраняет лидирующие позиции [7–10].

Цель исследования – изучение профессионального риска развития респираторной патологии у рабочих пиро- и гидрометаллургии меди в современных условиях на основании изучения ус-

ловий труда рабочих мест и клинического наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили: цех электролиза меди ОАО «Уралэлектромедь» (УЭМ), где используется классическая схема электролитического рафинирования меди, и ОАО «Уралгидромедь» (УГМ) – первое в России предприятие, использующее технологию электровининга для промышленного производства рафинированной катодной меди.

Субъектом исследования явились рабочие, состояние здоровья которых определялось в рамках углубленных медицинских осмотров на базе Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий (2018 г.). Проведено одномоментное

исследование 100 работников электролизного цеха УЭМ (1 группа наблюдения); 102 человек вспомогательных цехов УЭМ (2 группа наблюдения); 92 рабочих отделения экстракции и электровининга УГМ (3 группа наблюдения). В исследовании участвовали мужчинами, сопоставимыми по возрасту и стажу, средний возраст – (39,7±3,45) лет; средний стаж работы – (15,7±1,78) лет.

Табакокурение было установлено у 48,1 %, 46,4 %, 55,3 % лиц 1, 2 и 3 групп наблюдения соответственно. Индекс курящего человека (ИКЧ) составил у рабочих 1 группы в среднем (18,7±3,5); у рабочих 2 группы – (16,8±4,1); у лиц 3 группы – (17,9±3,87).

Проводился анализ медицинских карт периодических медицинских осмотров.

Для характеристики состояния воздушной среды указанных производств были изучены источники образования, пути распространения и концентрации целого ряда вредных веществ. В частности на УЭМ определялись аэрозоли серной кислоты, медь, никель, теллур, селен и его диоксид, мышьяк. На УГМ воздух исследовался на содержание серной кислоты, кобальта меди, мышьяка, минеральных масел, лингосульфата натрия, свинца и хлора.

Оценку условий труда в зависимости от содержания вредных веществ химической природы на рабочих местах проводили в соответствии с Р 2.2.2006-05¹.

Оценка профессионального риска осуществлялась в соответствии с Р 2.2.1766-03². Для априорной оценки риска здоровью работников были использованы материалы исследований сотрудников кафедры гигиены и профессиональных болезней Уральского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – профессор Г.Я. Липатов) [11–15].

Изучение условий труда на предприятиях пирометаллургии меди на современном этапе проводили сотрудники кафедры за период с 2000 по 2020 гг. Исследовались технологические карты производственных процессов, изучались условия труда в основных профессиях (плавильщиков, шламовщиков, дежурных по электролизу, аппаратчиков-гидрометаллургов и др.).

Для расчёта апостериорного риска здоровью использовали данные о профессиональной заболеваемости на изучаемых предприятиях, проведенные Екатеринбургским медицинским научным центром профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий в 2018 г. [16–22].

¹ Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005); дата введения 01.11.2005

² Р 2.2.1766-03. 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: принят Главным государственным санитарным врачом РФ 24.06.2003; дата вступления в силу 01.11.2003

При анализе состояния здоровья рабочих обращали внимание на жалобы, анамнез, наличие вредных привычек. Оценивали результаты объективного соматического терапевтического и неврологического статусов, осмотров специалистов (ЛОР врача, офтальмолога, хирурга, аллерголога, дерматолога, стоматолога, онколога, пульмонолога), лабораторных, инструментальных исследований (клинического и биохимического анализа крови, мочи, ЭКГ, рентгенографии грудной клетки). Для оценки вентиляционной функции и легочного газообмена всем работникам проведены спирография (Spirolab, Италия) с бронходилатационной пробой и определением статистических легочных объемов (в процентах от должных величин): жизненная емкость легких (VC), емкость вдоха и показатели, характеризующих бронхиальную проходимость, форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 сек. (FEV₁), пиковая объемная скорость (PEV), средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (FEV₂₅₋₇₅), индекс Тиффно (FEV₁/VC). По результатам бодиплетизмографии (MasterScreen, Германия) оценивались значения остаточной емкости легких (RV); общей емкости легких (TLC); отношение RV/TLC; функциональная остаточная емкость легких (FRC); общее бронхиальное сопротивление (R_{tot}) бронхиального сопротивления на вдохе и выдохе (R_{in} и R_{ex}), а также воздухонаполненность легких на уровне спокойного выдоха (FRCpleth). **Основные показатели бодиплетизмографии, а именно, границы нормы и градации отклонений от нормы объемов и емкостей легких** рассчитывали в соответствии с рекомендациями [21, 22].

Расчеты статистических показателей проводили с помощью программы Statistica for Windows, 7 версия. Полученные результаты оценивали статистическими методами с использованием среднего арифметического (M) и среднеквадратического (стандартного) отклонения (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента. Статистическую связь между клиническими и инструментальными методами исследований изучали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для оценки тесноты связи использовали шкалу Чедока.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что на современном этапе в металлургии меди используются два способа переработки рудного сырья: пирометаллургический и гидрометаллургический. До недавнего времени последний из них имел ограниченное применение как вспомогательный способ переработки бедных окисленных руд.

Заключительным этапом пирометаллургии меди служит электролитическое рафинирование металла, сущность которого состоит в электрохи-

мическом растворении анодов, состоящих из черновой меди, с последующим электроосаждением металла на катодных основах. При данной технологической схеме получается чистая медь в форме катодных отложений, а примеси концентрируются в донном шламе и электролите.

Современное гидрометаллургическое производство меди заканчивается этапом электровининга, который заключается в электроосаждении на катодах чистого металла из насыщенного ионами меди раствора электролита. Предварительно прошедший этап экстракции электролит не содержит иных примесей, кроме меди, в связи с чем донный шлам практически не образуется.

Несмотря на ряд сходств технологических процессов электролиза и электровининга меди, особенности последнего обуславливают необходимость сравнительной оценки профессиональных рисков технологических процессов рафинирования меди.

Электролитическое рафинирование меди включает в себя технологические операции загрузки ванн электролиза анодами и катодными основами, обслуживания ванн, находящихся под током, выгрузку готовых катодов и анодных остатков, выпуск электролита и чистку ванн от шлама.

Технологический процесс электролитического рафинирования меди осуществляется рабочими основных профессий, к которым относятся дежурные по электролизу, загрузчики и выгрузчики анодов и катодов, а также шламовщики.

Основная работа дежурных по электролизу заключается в предупреждении и устранении коротких катодных замыканий, что связано с систематическим перемещением по ваннам, занимающим большую часть площади цеха. Загрузчики и выгрузчики анодов и катодов, помимо обозначенных в названии профессии операций, заняты посадкой катодов на промывочную машину. Чистку ванн от шлама производят шламовщики, которые отсифонивают электролит в сборные баки, убирают из ванн анодные остатки, спускают шлам в желоба, споласкивают ванну электролитом, перемешивают пульпу в шламосборнике для последующей ее подачи в химико-металлургический цех. Особенностью профессиональной деятельности рабочих всех групп является отсутствие фиксированных (постоянных) рабочих мест.

Поступление вредных веществ в воздух цеха электролиза меди происходит в основном в виде аэрозолей конденсации при испарении электролита с зеркала ванн. В электролизном отделении содержание аэрозолей серной кислоты превышало ПДК и соответствовало $(8,17 \pm 0,19)$ мг/м³. Содержание меди не превышало ПДК, уровни которой составили $(0,82 \pm 0,06)$ мг/м³. Напротив, концентрации растворимых соединений никеля в воздухе превышали гигиенические нормативы $(0,005)$ мг/м³ в 3,8–5,5 раза, а мышьяка – в 4,5–5,25 соответственно. Кон-

центрации селена составляли сотые доли ПДК $(0,02–0,08)$ мг/м³. Однако содержание диоксида селена в воздухе было выше ПДК в 1,9 раза, а теллура – в 1,5 раза.

Рабочим местам дежурного по электролизу, загрузчика и выгрузчика анодов и катодов и шламовщика соответствовал класс 3.3 (с учетом превышения в 4,5 раза ПДК никеля и в 5,25 раз мышьяка, вызывающих как острое, так и хроническое поражение дыхательной системы).

Электровининг меди, осуществляемый аппаратами-гидрометаллургами, включает в себя технологические операции загрузки ванн стальными катодными основами и выгрузку готовых катодов.

Обязанности аппарата-гидрометаллурга отделения экстракции и электровининга УГМ состоят в поддержании технологических режимов на заданном уровне, выгрузке, промывке и снятии готовой катодной меди с матриц, взвешивания, упаковки и складирования продукции. В помещении отделения оборудована система механической общеобменной приточно-вытяжной вентиляции, кроме того, ванны оборудованы местной вытяжкой в виде бортовых отсосов. Для уменьшения испарения паров электролита поверхность раствора покрывается слоем полиэтиленовых шариков, а сами ванны на весь цикл электровининга закрываются пластмассовыми крышками.

На рабочем месте аппарата-гидрометаллурга отделения экстракции и электролиза выявлено превышение ПДК серной кислоты в 3,3 раза при максимальном значении $8,9$ мг/м³. Наибольшие концентрации серной кислоты отмечены над электролизными ваннами и на участке сдирки, взвешивания и упаковки катодов, который непосредственно примыкает к зоне расположения ванн. В то же время, концентрации остальных веществ, входящих в состав примесей (кобальт, свинец, мышьяк), а также присутствующих в жидком реагенте и разбавителе (лингосульфат, минеральные масла, сольвент-нафта, хлор), не превышали установленные гигиенические нормативы.

Рабочему месту аппарата-гидрометаллурга отделения экстракции и электровининга по химическому фактору отвечал класс 3.2 (с учетом превышения в 3,3 раза ПДК серной кислоты, обладающей раздражающим действием).

Оценка априорного и апостериорного профессиональных рисков показала следующую картину. Априорный риск на рабочем месте дежурного по электролизу относится к высокой степени (3 класс 3 степени оценки условий труда по основным факторам профессионального риска), за счет превышения концентраций серной кислоты, никеля и мышьяка, обладающих в том числе и респираторной токсичностью. У аппаратчиков-гидрометаллургов был установлен средний риск (3 класс 2 степени оценки условий труда по основным факторам профессионального риска) развития профес-

сиональной патологии.

Апостериорный риск в цехе электролиза, после расчета индекса профессиональных заболеваний составил также высокую степень профессионального риска (индекс профессиональной заболеваемости – 0,43), что свидетельствует о достоверности гигиенических исследований. На УГМ профессиональная патология не зафиксирована, следовательно, апостериорный риск отсутствует.

Информация об уровне и структуре заболеваемости по медицинским картам обязательных периодических медицинских осмотров позволила выявить следующее. У рабочих всех трех групп чаще всего определялись болезни дыхательной системы (J00–J99), доля которых в структуре заболеваемости составила в среднем 20,7 % в 1 груп-

пе наблюдения, 11,7 % – во 2 группе наблюдения, 13,6 % – у лиц 3 группы наблюдения.

При сборе жалоб и объективном обследовании пациентов обращало на себя внимание скудное количество клинических респираторных проявлений, не соответствующее изменениям, выявленным инструментальными методами исследований вентиляционной функции и легочного газообмена.

У рабочих 1 и 3 групп сухой кашель, одышка при физической нагрузке, сухие хрипы на вдохе и выдохе при аускультации выявлялись лишь в 11,2 % и 7,8 % случаев соответственно.

Установлено, что средние показатели ФВД у обследованных работников не имели достоверной разницы во всех трех группах наблюдения и не отличались от должных величин (табл. 1).

Таблица 1

Показатели вентиляционной функции и легочного газообмена у работников рафинирования меди (M±SD)

Показатель	Значения, %		
	1 группа (n = 100)	2 группа (n = 102)	3 группа (n = 92)
VC	86,87±14,67	92,65±19,23	87,72±16,24
FVC	92,00±15,54	96,32±20,11	93,00±17,33
FEV ₁	82,32±8,81	83,41±9,32	85,12±8,51
FEV ₁ /VC	83,72±11,42	90,21±9,11	86,21±12,21
PEV	76,32±12,21	92,45±11,11	82,00±11,12
FEV _{25-75'}	77,44±13,41	89,78±10,76	79,66±9,79
TLC	92,96±11,78	125,76±14,76	102,75±13,44
RV	71,63±9,56	84,67±9,78	81,12±12,89
FRC	141,15±17,18	139,56±11,13	150,25±16,17
R _{tot}	77,23±16,74	90,23±11,70	74,13±19,64
R _{in}	78,23±14,56	89,15±17,19	76,56±18,34
R _{ex'}	71,87±16,15	86,34±16,89	72,45±19,45
FRCpleth	141,02±13,67	155,72±14,93	150,82±15,78

В 21,0 % случаев у лиц 1 группы наблюдения и в 15,7 % случаев в 3 группы установлены нарушения показателей механики дыхания и легочного газообмена (табл. 2).

У рабочих как в 1 группе, так и в 3 группе нарушения ФВД носили однотипный характер преимущественно по обструктивному типу с высокой и средней степенью достоверности. Отмечено повышение показателя RV ($p < 0,001$ в 1 и 3 группах), значения FRC ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ в 1 и 3 группах соответственно), снижение показателя FEV₁ ($p < 0,001$ в 1 группе и $p < 0,001$ в 3 группе) уменьшение отношения FEV₁/VC ($p < 0,001$ в обеих группах), падение значения FEV_{25-75'} ($p < 0,001$ в обеих группах). Сравнительный анализ показателей ФВД в группах курящих и не курящих лиц не позволил нам достоверно установить роль табакокурения в

комплексном неблагоприятном воздействии серо-содержащих газов, соединений никеля и мышьяка.

Рабочим, у которых были диагностированы вентиляционные нарушения, проводился бронходилатационный тест (табл. 2).

Бронходилатационный тест выявил обратимость бронхиальной обструкции у лиц 1 и 3 групп, что подтверждается увеличением показателей скорости воздушного потока FEV₁, FEV₁/VC, FEV_{25-75'} более чем на 12 % от базисных величин. После ингаляции 1 дозы (100 мкг) фенотерола (беротека) было отмечено достоверное снижение показателей гиперинфляции лёгких RV, FRC и RV/TLC ($p < 0,01$) (табл. 2).

При анализе нарушений ФВД у рабочих нам не удалось установить роль табакокурения на изменение показателей.

Значения вентиляционной функции и легочного газообмена у работников после бронходилатационной пробы (M±SD)

Показатель	Значения, %			
	1 группа (n = 21)		3 группа (n = 16)	
	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
VC	83,23±11,15	86,98±9,87	84,56±12,34	89,67±11,56
FEV ₁	61,17±5,12	79,34±4,78**	62,14±5,29	80,12±6,78**
FEV ₁ /VC	73,50±6,78	95,32±7,12**	73,56±7,65	86,99±8,38**
FEV ₂₅₋₇₅	56,29±6,48	75,45±9,23**	60,17±7,81	81,29±8,36**
TLC	102,39±9,87	83,49±7,65*	104,21±8,92	88,63±7,67*
RV	87,12±6,45	50,77±7,56**	89,28±9,15	53,12±6,23**
FRC	123,45±11,49	92,28±10,12*	130,47±9,87	95,57±8,67*
R _{tot}	97,47±8,90	77,56±7,16**	98,77±8,99	75,14±8,60**
R _{in}	91,21±10,25	74,31±8,46*	89,18±11,37	71,12±9,89*
R _{ex}	93,23±17,16	74,45±8,90**	92,11±13,24	75,49±9,23**
FRCpleth	144,28± 8,67	123,49±9,26*	156,67±10,14	130,26±10,09*

Примечания. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Достоверные различия показателей даны до и после пробы с бронхолитиком

У обследованных работников электролиза и электровининга в 9,7 % и 5,8 % случаев соответственно выявлены рентгенологические признаки эмфиземы лёгких и усиление легочного рисунка в прикорневых областях.

Отмечено, что у рабочих в 1 и 3 группах наблюдения с установленными отклонениями со стороны бронхо-лёгочной системы, выявленными с помощью изучения вентиляционной функции и легочного газообмена, рентгенологической характеристики не прослеживается связь с клинической картиной. Прежде всего, это проявляется частым отсутствием активных жалоб на кашель и одышку, что затрудняет возможность проследить анамнез респираторной патологии. Данные объективного обследования, а именно, общего осмотра, перкуссии, аускультации лёгких в 83 % случаев не выявляют респираторных симптомов, характерных для патологии бронхолегочной системы, нет признаков деформации грудной клетки, изменения перкуторного звука, аускультативных феноменов.

При корреляционном анализе (непараметрическом методе корреляционного анализа Спирмена) связи показателей ФВД и частотой выявления респираторных симптомов (одышки, хрипов на вдохе и выдохе) отмечались преимущественно в диапазоне слабой обратной корреляции. Коэффициент Спирмена между показателем RV и одышкой при физической нагрузке составил $-0,25$ ($p < 0,05$); коэффициент между изменениями FEV₁, FEV₂₅₋₇₅ и наличием хрипов на выдохе показал значения $-0,27$ ($p < 0,05$) и $-0,25$ ($p < 0,05$) соответственно.

Обнаружены теснота ранговой корреляционной связи между рентгенологической семиотикой и усилением легочного рисунка, снижением структурности корней лёгких, повышением прозрачности легочного фона, слабая обратная корреляция составляет соответственно $-0,25$ ($p < 0,05$); $-0,21$ ($p < 0,05$); $-0,30$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что на современном этапе разработаны и внедрены многие прогрессивные технологические решения для отдельных стадий медеплавильного производства, внедрена технология электровининга, которые значительно улучшили условия труда рабочих, снизили риск развития профессиональной патологии. Тем не менее, сохраняется возможность для образования и выделения в воздух рабочей зоны серосодержащих газов, соединений никеля, мышьяка с превышением ПДК, обладающих респираторной токсичностью.

Распространенность болезней дыхательной системы среди рабочих рафинирования меди в 1 и 3 группах наблюдения, вероятнее всего, связана с воздействием комплекса токсических респираторных факторов, обладающих выраженным цитотоксическим (раздражающим) действием.

Установлено преобладание обструктивных нарушений и динамической гипервентиляции лёгких у рабочих рафинирования меди (по результатам исследования ФВД), являются следствием гиперреактивности бронхов, вызванной раздражающими свойствами серосодержащих газов, соединений никеля и мышьяка.

Не исключено, что патогенетические механизмы формирования гиперреактивности бронхов и гиперинфляции лёгких связаны с особенностью действия серосодержащих газов.

Известно, что воздействие серосодержащих газов на слизистую оболочку дыхательных путей вызывает нарушение дыхания рефлекторного характера, что проявляется увеличением глубины и урежением дыхания [23, 24]. Одновременно развивается спазм бронхов, что приводит к нарушению проходимости бронхов, повышению общего легочного сопротивления [25]. Указанные изменения связаны с возникновением афферентных импульсов в чувствительных волокнах тройничного

нерва при раздражении слизистой оболочки сернистым газом или образующимся при этом метабисульфитом натрия. Кроме того, катионы сульфатов, возможно, действуют на мембраны, что приводит к внедрению анионов в клетки с высвобождением гистамина и родственных ему соединений, участвующих в сокращении мышц бронхов. Еще один механизм развития бронхоспазма под воздействием сернистого газа связан с ингибированием ацетилхолинэстеразы и повышенной реакцией бронхоконстрикции на простагландин F_{2α}. Дополнительно, при длительной экспозиции концентраций сернистого газа выше 3 мг/м³, изменяется мукоцилиарная активность трахеи и бронхов. В 4–5 раз увеличивается толщина слизистой выстилки трахеи и бронхов, что тормозит активность ресничек, и скорость перемещения выстилки снижается в 2–3 раза, нарушается мукоцилиарный клиренс, ухудшается дренаж дыхательных путей, развивается бронхиальная обструкция [26–30].

Необходимо уделить особое внимание рабочим, занятым в рафинировании меди, с высоким априорным и апостериорным риском развития профес-

сиональной патологии бронхо-лёгочной системы. Лица с нарушением ФВД (FEV₁, FEV₁/VC, FEV₂₅₋₇₅) требуют направления в центры профпатологии для углублённого медицинского обследования с обязательным проведением бодиплетизмографии, что поможет выявить начальные признаки респираторной патологии, назначить лечение и провести экспертизу профпригодности и связи заболевания с профессией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными вредными факторами производства рафинированной меди являются аэрозоли серной кислоты, соединения никеля, мышьяка.

Рабочие электролиза и электровининга имеют высокий и средний профессиональный риск развития патологии респираторной системы.

Скудность клинических респираторных проявлений у рабочих рафинирования меди требует дополнительного детального изучения вентилиционной функции и легочного газообмена (с помощью бодиплетизмографии и бронходилатационного теста) для раннего выявления профессиональной патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Стерехова Н.П. Клиника профессиональной хронической интоксикации сернистым газом у рабочих металлургических цехов медеплавильных заводов : Автореферат дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Свердлов. гос. мед. ин-т. – Свердловск : 1973. 28 с.
Stereckhova NP. Clinic of chronic occupational intoxication by sulfur dioxide gas in workers of metallurgical shops of copper smelting plants: Author's abstract of thesis for the degree of Doctor of Medicine. Sverd. State Medical Institute. – Sverdlovsk : 1973. 28 p. (In Russ.).
URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007463490>
2. Стерехова Н.П., Халевина С.Н., Кручинина Л.Н., Яхимович Н.П. Состояние здоровья рабочих сернокислотного цеха: Вопросы гигиены, организации здравоохранения общей и профессиональной патологии рабочих медеплавильных комбинатов. Свердловск : Средне-Уральское кн. изд-во ; 1979. С. 51–58.
Stereckhova NP, Khalevina SN, Kruchinina LN, Yakhimovich NP. State of health of workers of sulfuric acid workshop: Problems of hygiene, organization of health care general and professional pathology of workers of copper-smelting plants. Sverdlovsk : Sredne-Uralskoye kn. izd. ; 1979. pp. 51–58. (In Russ.).
3. Стерехова Н.П., Халевина С.Н. Токсико-пылевые бронхиты у рабочих медеплавильных цехов и критерии их профессионального генеза: Вопросы гигиены, организации здравоохранения общей и профессиональной патологии рабочих медеплавильных комбинатов. Свердловск : Средне-Уральское кн. изд-во ; 1979. С. 63–67.
Stereckhova NP, Khalevina SN. Toxic-dust bronchitis of workers of copper-smelting shops and criteria of their occupational genesis: Problems of hygiene, organization of general and occupational pathology of workers of copper-smelting plants. Sverdlovsk : Sredne-Uralskoye kn. izd. ; 1979. pp. 63–67. (In Russ.).
4. Кузьмина Ф.С. Ранние проявления хронической интоксикации сернистым газом у плавильщиков черновой меди : Вопросы гигиены, организации здравоохранения общей и профессиональной патологии рабочих медеплавильных комбинатов. Свердловск : Средне-Уральское кн. изд-во ; 1979. С. 67–72.
Kuzmina FS. Early manifestations of chronic intoxication by sulfur dioxide gas in smelters of blister copper : Questions of hygiene, organization of general and professional pathology of workers of copper smelting plants. Sverdlovsk : Sredne-Uralskoye kn. izd. ; 1979. pp. 67–72. (In Russ.).
5. Стерехова Н.П., Ивонина Т.И., Воробьев А.В., Макеев О.Г. Серосодержащие газы как профессиональная вредность при добыче и производстве цветных металлов и серы. Екатеринбург : Урал. гос. мед. акад., 1996. 138 с.
Stereckhova NP, Ivonina TI, Vorobyev AV, Makeev OG. Sulfur-containing gases as an occupational hazard in mining and production of non-ferrous metals and sulfur. Ekaterinburg : Urals State Medical Academy, 1996. 138 p. (In Russ.).
6. Зислин Д.М., Стерехова Н.П. Клиника острых и хронических профессиональных интоксикаций сернистым газом: (Диагностика, течение, лечение, врачебно-трудовая экспертиза и профилактика). М : Медицина ; 1977. 135 с.
Zislin DM, Sterekhova NP. Clinic of acute and chronic occupational intoxications by sulfur dioxide gas: (Diagnosis, course, treatment, medical and occupational expertise and prevention). M : Medicine ; 1977. 135 p. (In Russ.).
7. Адриановский В.И., Липатов Г.Я., Самылкин А.А. с соавт. Анализ результатов периодических медицинских осмотров рабочих, занятых в огневом и электролитическом рафинировании меди. *Фундаментальные исследования*. 2010;7:7–12.
Adrianovsky VI, Lipatov G.Ya., Samylkin A.A. et al. Analysis of the results of periodic medical examinations of workers

- employed in fire and electrolytic copper refining. *Fundamental Researches = Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;7:7–12. (In Russ.).
URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=8963>
8. Баркалова Н.Ю. Современные методы защиты здоровья работников от вредных факторов производства на предприятиях цветной металлургии. Клинский институт охраны и условий труда. Barkalova NYu. Modern methods of protecting workers' health from harmful factors of production at non-ferrous metallurgy enterprises. Klin Institute of Labor Protection and Conditions. (In Russ.). URL: <https://www.kiout.ru/info/publish/25716>
9. Тарновская Е.В., Сюрин С.А., Чащин В.П. Общая и профессиональная болезненность работников электролизного производства никеля в Кольском Заполярье. Медицина труда и промышленная экология. 2010;4:11–14. Tarnovskaya EV, Surin SA, Chashchin VP. General and occupational morbidity of workers of nickel electrolysis production in the Kola Peninsula. Occupational medicine and industrial ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2010;4:11–14. (In Russ.).
10. Серебряков П.В., Карташев О.И., Федина И.Н. Оценка состояния здоровья работников производства меди в условиях Крайнего Севера. Управление риском для здоровья работающих и населения в связи с хозяйственной деятельностью предприятий медной промышленности: Материалы Всероссийской научно-практической конференции 7–9 октября 2015 г. Верхняя Пышма–Екатеринбург, 2015. С. 118–122. Serebryakov P.V., Kartashev O.I., Fedina I.N. Assessment of the health status of copper production workers in the conditions of the Far North. Risk management for the health of workers and the population in connection with the economic activities of copper industry enterprises: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference on October 7-9, 2015 Upper Pyshma-Yekaterinburg, 2015. pp. 118–122. (In Russ.).
URL: <https://www.ymrc.ru/ix/f/X/fKa53kZsU5-XWXcsG5Nhr-4SBpsPLBDO.pdf>
11. Маратканова А.А., Троицкая Н.А., Ефимова Г.Н. Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии в металлургии. М : Медицина ; 1972. С. 310–314. Maratkanova AA, Troitskaya NA, Efimova GN. Voprosy hygiene of labor and professional pathology in metallurgy. M : Publishing House Medicine; 1972. pp. 310–314. (In Russ.).
12. Липатов Г.Я. Гигиена труда и профилактика профессионального рака в пирометаллургии меди и никеля: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.07: защищена 04.03.1992. Москва, 1992. 33 с. Lipatov GYa. Occupational hygiene and prevention of occupational cancer in pyrometallurgy of copper and nickel: dis. ... doctor of medical Sciences: 14.00.07: protected 04.03.1992. Moscow, 1992. 33 p. (In Russ.).
URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000017843>.
13. Лях Г.Д., Маратканова А.А. Производство меди: руководство по гигиене труда. М : Медицина ; 1987. Т. 2. С. 114–117. Lyakh GD, Maratkanova AA. Copper production: a guide to labor hygiene. M : Medicine ; 1987. Vol. 2. pp. 114–117. (In Russ.).
14. Решетова С.В. Гигиена труда рабочих в производстве медной продукции катаным и наполнительным способом : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 2006 Reshetova S.V. Occupational hygiene of workers in the production of copper products by rolling and filling method : abstract dis. on the job. learned. step. Candidate of Medical Sciences : 2006 (In Russ.).
URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003272825>.
15. Адриановский В.И., Липатов Г.Я., Лестев М.П. Гигиеническая характеристика воздуха рабочей зоны в современном производстве черновой меди. *Фундаментальные исследования*. 2012;7–1:16–20. Adrianovsky VI, Lipatov GY, Lestev MP. Hygienic characteristics of working area air in modern production of blister copper. *Fundamental research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;7–1:16–20. (In Russ.).
URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30029>
16. Адриановский В.И., Гилева Ю.М., Липатов Г.Я., Поплавских С.Ю. К вопросу оценки условий труда рабочих, занятых в обогащении медьсодержащих руд. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2010;12:30–31. Adrianovsky VI, Gileva YM, Lipatov GY, Poplavskikh SY. To the assessment of working conditions of workers engaged in the concentration of copper-bearing ores. *International Journal of Applied and Fundamental Research = Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2010;12:30–31. (In Russ.).
URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=965>
17. Баркалова Н.Ю. Комплексный подход к защите работника медного производства. *Справочник специалиста по охране труда*. 2018;10: 124–125. Barkalova NY. An integrated approach to the protection of a copper production worker. *Handbook of a labor protection specialist*. 2018;10: 124–125. (In Russ.).
18. Никанов А.Н., Чащин В.П., Дардынская И. с соавт. Риск-ориентированный подход к сохранению профессионального здоровья работников на предприятиях цветной металлургии в Арктической зоне Российской Федерации. *Экология человека*. 2019;2:12–20. Nikanov AN, Chashchin VP, Dardynskaya I et al. Risk-oriented approach to the preservation of occupational health of workers at enterprises of non-ferrous metallurgy in the Arctic zone of the Russian Federation. *Human Ecology = Jekologija cheloveka*. 2019;2:12–20. (In Russ.).
19. Базарова Е.Л., Федорук А.А., Ошеров И.С. с соавт. Оценка профессионального риска здоровью при работе со сплавами на основе титана по результатам периодического медицинского осмотра и обращаемости. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;(2):43–53. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-335-2-43-53>. Bazarova EL, Fedoruk AA, Osheroev IS et al. Assessment of occupational health risks from exposure to titanium alloys based

- on the results of periodic medical examinations and doctor's visits. *Population Health and Habitat - ZNiSO*. 2021;(2):43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-335-2-43-53>.
20. Базарова Е.Л., Федорук А.А., Рослая Н.А. с соавт. Опыт оценки профессионального риска, связанного с воздействием промышленных аэрозолей, в условиях модернизации металлургического предприятия. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2019;1(310):38–45. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-38-45>.
Bazarova EL, Fedoruk AA, Roslaya NA et al. Experience in assessing occupational risk associated with exposure to industrial aerosols in the modernization of the metallurgical plant. *Population Health and Environment = ZNiSO*. 2019;1(310):38–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-38-45>.
21. Базарова Е.Л., Федорук А.А., Рослая Н.А. с соавт. Опыт оценки профессионального риска, связанного с воздействием охлаждающего микроклимата, в условиях модернизации металлургического предприятия. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2019;9(318):56–61. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-318-9-56-61>.
Bazarova EL, Fedoruk AA, Roslaya NA et al. Experience in assessing occupational risk associated with exposure to industrial aerosols in the modernization of the metallurgical plant. *Population Health and Environment = ZNiSO*. 2019;9(318):56–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-318-9-56-61>.
22. Другова О.Г., Рослый О.Ф., Федорук А.А. Сравнительная оценка профессионального риска по гигиеническим критериям «новой» и «старой» технологий производства катодной меди. / Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: Материалы VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием в 2-х томах. 2016. С. 99–103.
Drugova OG, Rosly OF, Fedoruk AA. Comparative assessment of occupational risk by hygienic criteria of “new” and “old” copper cathode production technologies. Actual problems of safety and risk analysis to public health under the influence of environmental factors: Materials of the VII All-Russian Scientific and practical conference with international participation in 2 volumes. 2016. pp. 99–103. (In Russ.).
23. Савушкина О.И., Черняк А.В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты. *Медицинский алфавит*. 2018;2(23):13–17.
Savushkina OI, Chernyak AV. Bodipletismography: theoretical and clinical aspects. *Medical Alphabet = Medicinskij alfavit*. 2018;2(23):13–17. (In Russ.).
24. Савушкина О.И., Черняк А.В. Спирометрическое исследование в клинической практике. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;77:125–133. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-125-133>.
Cherniak A.V., Savushkina O.I. Spirometry in clinical practice. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;77:125–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-125-133>.
25. Серебряков П.В., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Рушкевич О.П. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения. Уфа: Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека ; М : Принт-2 ; 2016, 369 с.
Serebryakov PV, Bakirov AB, Karimova LK, Rushkevich OP. Clinical features of respiratory diseases and comorbid pathology in workers of industrial enterprises, improvement of prevention and treatment methods. Ufa: Ufa Research Institute of Labor Medicine and Human Ecology ; Moscow : Print-2 ; 2016, 369 p. (In Russ.).
26. Сюрин С.А. Особенности бронхолегочной патологии у работников медного производства в Кольском заполярье. *Гигиена и санитария*. 2013;92(3):53–56.
Syurin S.A. Peculiarities of bronchopulmonary pathology in copperindustry workers in the Kola High North. *Hygiene and Sanitation = Gigena i sanitarija*. 2013;92(3):53–56. (In Russ.).
27. Brooks SM. Then and now reactive airways dysfunction syndrome journal of occupational and environmental medicine. *J Occup Environ Med*. 2016;58(6):636–637. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000787>.
28. Tyagi R, Mohanty CS, Hande V. Reactive airway dysfunction syndrome: Are we missing these patients? *Med J Armed Forces India*. 2020;76(3):342–344. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2018.06.013>.
29. Walters GI, Huntley CC. Updated review of reported cases of reactive airways dysfunction syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(7):490–495. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa133>.
30. Baur X, Chen Z, Liebers V. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):537–544. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00276.x>.

Сведения об авторах

Станислав Реамюрович Гусельников

– ассистент кафедры, врач-терапевт,
stguselnikov@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7902-0765>

Ольга Ивановна Гоголева

– доктор медицинских наук, профессор,
gogolevaolga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6887-3738>.

Георгий Яковлевич Липатов

– доктор медицинских наук, профессор,
<https://orcid.org/0000-0002-6982-7933>

Information about the authors

Stanislav R. Guselnikov

– Department assistant, Physician,
stguselnikov@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7902-0765>

Olga I. Gogoleva

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
gogolevaolga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6887-3738>.

Georgij Ya. Lipatov

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
<https://orcid.org/0000-0002-6982-7933>

Эдуард Григорьевич Плотко

– доктор медицинских наук, профессор,
<https://orcid.org/0000-0002-3031-2625>

Вадим Иннович Адриановский

– кандидат медицинских наук, доцент,
adrianovsky@k66.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7754-8910>

Алексей Анатольевич Самылкин

– кандидат медицинских наук, доцент,
<https://orcid.org/0000-0003-3658-2113>

Екатерина Евгеньевна Шмакова

– ассистент кафедры,
<https://orcid.org/0000-0002-8187-7108>

Юлия Николаевна Нарисына

– кандидат медицинских наук, доцент,
<https://orcid.org/0000-0003-0962-4488>

Ирина Александровна Рыжкова

– ассистент кафедры,
<https://orcid.org/0000-0003-3631-0265>

Юлия Николаевна Нefeldова

– ассистент кафедры,
<https://orcid.org/0000-0002-2101-3682>

Edvard G. Plotko

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
<https://orcid.org/0000-0002-3031-2625>

Vadim I. Adrianovsky

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
adrianovsky@k66.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7754-8910>

Aleksej A. Samylkin

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
<https://orcid.org/0000-0003-3658-2113>

Ekaterina E. Shmakova

– Department assistant,
<https://orcid.org/0000-0002-8187-7108>

Julija N. Naritsyna

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
<https://orcid.org/0000-0003-0962-4488>

Irina A. Ryzhkova

– Department assistant,
<https://orcid.org/0000-0003-3631-0265>

Julija N. Nefedova

– Department assistant,
<https://orcid.org/0000-0002-2101-3682>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий (протокол № 12 от 06.09.2018).

Информированное согласие получено от лиц, включенных в исследование.

Статья поступила в редакцию 10.10.2022; одобрена после рецензирования 26.12.2022; принята к публикации 02.05.2023.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki, approved by the local ethical committee of the Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No 12 dated 06.09.2018).

Informed consent was obtained from those included in the study.

The article was submitted 10.10.2022; approved after reviewing 26.12.2022; accepted for publication 02.05.2023.

Эффективность назначения укороченного режима химиотерапии у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением оперативного вмешательства в ранние сроки

Никита Владимирович Чумоватов[✉], Оксана Геннадьевна Комиссарова,
Наталья Александровна Черных, Атаджан Эргешович Эргешов

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

[✉] Necro5412@mail.ru

Аннотация

Введение. Лечение множественной лекарственной устойчивости туберкулеза составляет от 18 до 24 месяцев, в связи с чем имеется высокая частота прерывания терапии, в том числе по инициативе пациента. За последние годы в мире активно обсуждаются возможности применения укороченных схем противотуберкулезной терапии для лечения множественной лекарственной устойчивости туберкулеза. Первое применение укороченных схем химиотерапии проводилось в трех регионах Российской Федерации в 2019 году. Однако распространенность использования укороченных схем химиотерапии в нашей стране сохраняется на низком уровне. **Цель работы** – продемонстрировать высокую эффективность укороченного режима химиотерапии с применением оперативного вмешательства. **Материалы и методы.** В условиях Центрального научно-исследовательского института туберкулеза пациентке проводили комплексное обследование, включающее обязательные, дополнительные и факультативные методы исследования. На основании полученных данных комплексного обследования и установленной широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза назначен укороченный курс химиотерапии, и через 2 месяца проводимой терапии проведено хирургическое лечение. **Результаты и обсуждение.** Принято решение проводить противотуберкулезную терапию по укороченной схеме в объеме: Линезолид, Бедаквилин, Циклосерин, Левофлоксацин, Пиразинамид. Учитывая положительную рентгенологическую динамику через два месяца лечения и отсутствие противопоказаний, проведено оперативное вмешательство на ранних сроках. По окончании девятимесячного курса химиотерапии у пациентки отмечается стабильная рентгенологическая картина, «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено. Применение оперативного лечения в ранние сроки при укороченной схеме химиотерапии может стать высокоэффективным методом излечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в Российской Федерации. **Заключение.** Укороченная схема химиотерапии с определением оптимальных сроков проведения оперативного вмешательства высокоэффективна и безопасна для применения.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, укороченные курсы, лекарственная устойчивость

Для цитирования: Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г., Черных Н.А., Эргешов А.Э. Эффективность назначения укороченного режима химиотерапии у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением оперативного вмешательства в ранние сроки. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):74–80. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-74-80>

© Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г., Черных Н.А., Эргешов А.Э., 2023

© Chumovатов N.V., Komissarova O.G., Chernyh N.A., Ergeshov A.E., 2023

Efficacy of a shorter chemotherapy regimen in a patient with drug-resistant tuberculosis with early surgical intervention

Nikita V. Chumovатов✉, Oksana G. Komissarova, Natal'ja A. Chernyh, Atadzhan E. Ergeshov

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

✉ Necro5412@mail.ru

Abstract

Introduction Treatment for multidrug-resistant tuberculosis lasts 18 to 24 months, so there is a high rate of therapy interruptions, including patient-initiated interruptions. In recent years, the use of shorter regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis has been actively discussed around the world. The first use of shorter chemotherapy regimens was conducted in three regions of the Russian Federation in 2019. However, the prevalence of the use of shorter chemotherapy regimens in our country remains low. **The purpose of the study** was to demonstrate the high efficacy of a shortened chemotherapy regimen with surgical intervention. **Materials and methods** In the conditions of the Central Research Institute of Tuberculosis, the patient underwent a comprehensive examination, including mandatory, additional and optional methods of investigation. Based on the findings of the comprehensive examination and established broad drug resistance of Mycobacterium tuberculosis, a shorter course of chemotherapy was prescribed and surgical treatment was performed after 2 months of therapy. **Results and Discussion** It was decided to carry out anti-tuberculosis therapy according to a shortened scheme in the amounts: Linezolid, Bedaquiline, Cycloserine, Levofloxacin, Pyrazinamide. Taking into account positive radiological dynamics after two months of treatment and absence of contraindications, early surgery intervention was performed. At the end of a nine-month course of chemotherapy the patient had a stable radiological picture, "fresh" focal and infiltrative changes in the lungs were not detected. Early surgical treatment with a shorter chemotherapy regimen may become a highly effective method in the cure of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation. **Conclusion** A shorter chemotherapy regimen with optimal timing of surgical intervention is highly effective and safe to use.

Keywords: tuberculosis, chemotherapy, short – course, drug – resistant

For citation:

Chumovатов NV, Komissarova OG, Chernyh NA, Ergeshov AE. Efficacy of a shorter chemotherapy regimen in a patient with drug-resistant tuberculosis with early surgical intervention. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):74–80. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-74-80>

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации отмечается положительный тренд по снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ). Если в 2016 году заболеваемость ТБ составляла 53,3 чел. на 100 тыс. населения, то в 2020 году этот показатель снизился до 32,4 чел. на 100 тыс. населения [1]. Между тем, наблюдается рост лекарственно-устойчивых форм туберкулезного процесса. Распространенность множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ) в 2021 в РФ составила 16,4 на 100 тыс. населения. При этом доля больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) от больных МЛУ ТБ составила на конец 2021 года 22,3 % [2]. В 2020 году эффективность лечения МЛУ ТБ в мире в среднем была 59 % [3], в РФ – 55 % [1]. Особо важную роль в низкой эффективности составляет высокая частота возникновения побочных реакций на приём противотуберкулезных препаратов [4]. Лечение МЛУ ТБ составляет от 18 до 24 месяцев, в связи с чем имеется высокая

частота прерывания терапии, в том числе по инициативе пациента. Ввиду нехватки должной мотивации и психологической помощи повышается вероятность неблагоприятного исхода лечения [5, 6, 7]. G.M. Kassa с соавт. показали, что «потери для последующего наблюдения» среди больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом были чаще в первые 6 месяцев лечения [8]. N. Tates-Ortega с соавт. в Эквадоре наблюдали в 43 % всех случаев «потерь для последующего наблюдения» в сроки после 9 месяцев лечения МЛУ ТБ при применении 18–24 месячного курса [9].

За последние годы в мире активно обсуждаются возможности применения укороченных схем противотуберкулезной терапии для лечения МЛУ ТБ. В 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала новые рекомендации по лечению МЛУ ТБ, минимальный срок терапии составляет девять месяцев [10]. Один из первых проектов по применению укороченных схем проведен в Бангладеш. Доля успешного лечения 206 пациен-

тов, включенных в исследование с 2005 по 2007 гг., была 87,9 % [11].

Первое применение укороченных схем химиотерапии проводилось в трех регионах Российской Федерации в 2019 году. Результаты исследования показали, что эффективность лечения с применением укороченных 12-месячных режимов химиотерапии достигала 81 % и не уступала по эффективности лечению использованию стандартных 18–24-месячных режимов [12]. Однако распространенность применения укороченных схем химиотерапии в нашей стране сохраняется на низком уровне.

Цель работы – продемонстрировать высокую эффективность укороченного режима химиотерапии у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением оперативного лечения в ранние сроки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) пациентке Н. проводили комплексное обследование, включающее обязательные (ОДМ), дополнительные (МСКТ ОГК) и факультативные методы исследования (бронхологическое исследование). На основании анализа анамнестических данных, выписки из ПТД по месту жительства, амбулаторной карты консультативного отделения ЦНИИТ, истории болезни стационарного больного и результатов комплексного обследования, назначен укороченный курс химиотерапии. Контрольное обследование проведено после приема 60 доз противотуберкулезной химиотерапии. На основании полученных данных через два месяца проводимой терапии применено хирургическое лечение. Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента получено.

Женщина, 37 лет, рост – 170 см, вес – 66 кг, профессия – фельдшер-лаборант.

Анамнез заболевания: Возможен контакт с больным туберкулезом на работе. Флюорографическое обследование проходила регулярно, без патологии. Отпуск по беременности с 15.06.2020 г., с

02.11.2020 г. – в декретном отпуске. В марте 2021 г. при обследовании с целью выхода из декретного отпуска выявлены изменения в легких, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 31.03.21 г. в верхней доле левого легкого – крупный фокус инфильтрации с очагами отсева. Проба «Диаскинтест» от 23.03.21 г. – 20 мм папула, результат теста T-SPOT.TB положительный. Проведен курс антибактериальной терапии в объеме: Левофлоксацин 0,75 г 7 дней. Установлен диагноз: Очаговый туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации. МБТ (-). Во всех образцах мокроты МБТ не найдены за весь период наблюдения. Назначена противотуберкулезная терапия по 1 режиму химиотерапии на 2 месяца. После приема 60 доз химиотерапии на контрольное обследование в августе не явилась. При контрольном КТ ОГК от 26.11.21 г. обнаружено увеличение участка инфильтрации в верхней доле левого легкого. Обратилась самостоятельно в ЦНИИТ для уточнения дальнейшей тактики. 10.01.2022 г. выполнена КТ ОГК, где отмечалась дальнейшая отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого. Госпитализирована в ЦНИИТ 11.01.22 г.

Объективные данные: Жалобы на сухой кашель в течение дня. Состояние – удовлетворительное. Телосложение – нормостеническое. Кожные покровы – физиологической окраски, умеренной влажности. Температура тела – 36,7° С. Отеков нет. Грудная клетка симметрична. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин. SatO₂ – 98 %. Тоны сердца – ясные ритмичные. ЧСС=PS=70 уд. в мин., АД 120/70 мм рт. ст. Живот – мягкий, безболезненный. Печень – по краю реберной дуги. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание – в норме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании: В общем анализе крови СОЭ = 95 мм/ч, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. В общем анализе мочи показатели – без патологических отклонений. В биохимическом анализе крови показатели – без патологических от-

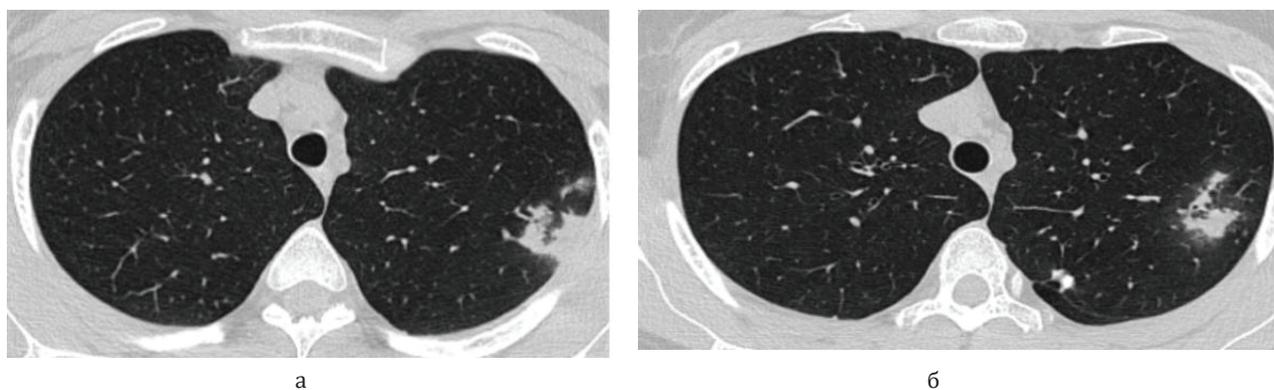


Рис. 1. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме: а – фокус инфильтрации специфического характера; б – очагово-инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого

клонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 4,23 г/л. В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены трехкратно, однако получен рост МБТ. С помощью молекулярно-генетических методов установлена преШЛУ МБТ – ЛУ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (HRELfxMfx). Благодаря применению бактериологического метода посева мокроты на жидкие питательные среды, выявлена ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, левофлоксацину, моксифлоксацину (HRELfxMfx). На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 75 уд. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,34.

По данным КТ органов грудной клетки в верхней доле левого легкого отмечается наличие фокуса инфильтрации размерами 36 × 23 мм с множественными очагами отсева (рис. 1).

При проведении бронхоскопии патологии в бронхах не выявлено;

Установлен клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+). преШЛУ МБТ (HRELfxMfx).

Учитывая ограниченный специфический процесс по данным КТ ОГК, установленную ЛУ МБТ, отсутствие сопутствующих заболеваний и противопоказаний к назначению укороченной схемы химиотерапии, противотуберкулезная терапия была развернута по укороченному режиму химиотерапии в объеме: Линезолид – 0,6, Бедаквилин – по схеме, Циклосерин – 0,75, Левофлоксацин – 0,75, Пиразинамид – 1,5 сроком на 9 месяцев. Переносимость лечения – удовлетворительная.



а



б

Рис. 2. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме: а – рассасывание очагово-инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого; б – туберкулема в фазе распада в верхней доле левого легкого

Учитывая положительную клинико-лабораторную динамику в виде удовлетворительного состояния пациентки, отсутствие синдрома интоксикации, прекращение бактериовыделения по данным посева, положительную рентгенологическую динамику в виде значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений и сохранение полости распада, пациентка консультирована фтизиохирургом.

Заключение фтизиохирурга: рекомендовано проведение оперативного лечения в объеме: резекция верхней доле левого легкого.

Противотуберкулезная терапия проводилась в

Динамика через 1 месяц лечения

Отмечалось улучшение самочувствия пациентки, отсутствие жалоб, прекращение кашля. Синдрома интоксикации не наблюдалось.

В общем анализе крови – нормализация уровня СОЭ – 20 мм/ч. В общем анализе мочи показатели – без патологических отклонений. В биохимическом анализе крови показатели – без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,31 г/л. В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, получен отрицательный рост МБТ. На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 85 уд. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,37.

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме, переносимость – удовлетворительная.

Динамика через 2 месяца лечения

Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, наблюдалось отсутствие жалоб и синдрома интоксикации. В общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови показатели – без патологических отклонений.

В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,49 г/л.

В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 77 уд. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,36.

На контрольной КТ ОГК отмечается значительное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в С1+2 левого легкого с сохранением одной частично кальцинированной туберкулемы с полостью распада размерами до 23 × 12 мм (рис. 2).

прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью.

Спустя два месяца проведения противотуберкулезной терапии по укороченной схеме лечения (24.03.22) проведено оперативное лечение: VATC слева, резекция S1-S2 левого легкого. В операционном материале обнаружена ДНК МБТ, КУМ+. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Динамика через 1 месяц после оперативного лечения

Состояние пациентки расценивалось как удов-

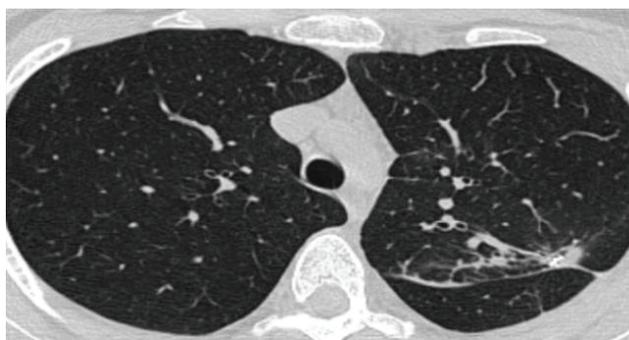
летворительное, наблюдалось отсутствие жалоб и синдрома интоксикации.

В общем анализе крови отмечалось незначительное повышение СОЭ (49 мм/ч), что связано с послеоперационным периодом. В общем анализе мочи показатели – без патологических отклонений. В биохимическом анализе крови показатели – без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,59 г/л. В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 75 уд. Нормаль-

ное положение ЭОС, интервал QT – 0,35.

На контрольной КТ ОГК через 1 месяц после оперативного вмешательства: левое легкое уменьшено в объеме за счет частичной резекции верхней доли. Вдоль междолевой плевры на фоне тяжелой зоны консолидации с признаками фиброза и инфильтрации прослеживается цепочка металлических швов. Костальная и междолевая плевра в области хирургического вмешательства несколько утолщена. «Свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 3).

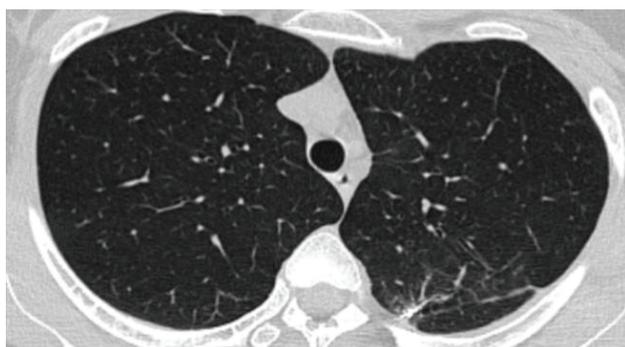


а

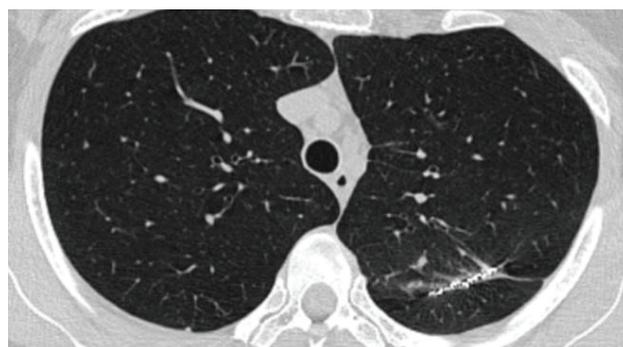


б

Рис. 3. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме: а – постоперационные изменения в зоне операции в левом легком; б – цепочка металлических скобок в зоне операции



а



б

Рис. 4. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме: а – рассасывание постоперационных изменений в верхней доле левого легкого; б – цепочка металлических скобок в зоне операции, целостность сохранена

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение в ПТД по месту жительства. Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме: Линеволид – 0,6, Бедаквилин – по схеме, Циклосерин – 0,75, Левофлоксацин – 0,75, Пиразинамид – 1,5.

Динамика на 9 месяц проведения противотуберкулезной терапии по укороченной схеме лечения (7 месяцев после оперативного вмешательства)

Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. Жалобы и синдром интоксикации отсутствовали.

На контрольной КТ ОГК отмечается дальнейшая положительная динамика в виде рассасывания послеоперационных изменений в зоне операции. Определяется цепочка металлических скобок в верхней доле левого легкого, целостность их сохранена. «Свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 4).

Законченный укороченный курс противотуберкулезной терапии сроком 9 месяцев (с января по октябрь 2022 года) признан эффективным. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Главной причиной недостаточной эффективности противотуберкулезных режимов химиотерапии является увеличение распространенности лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. Длительность лечения больных с МЛУ ТБ повышает риски отказа от химиотерапии, особенно при возникновении побочных реакций [13]. В последние годы в мире привлекательным вариантом для лечения МЛУ ТБ является применение укороченных режимов химиотерапии с назначением новых противотуберкулезных препаратов. Данные курсы имеют большую перспективу для сокращения длительно-

сти лечения и повышение эффективности [14, 15]. Также важным компонентом в эффективном лечении МЛУ ТБ может стать применение оперативно-го вмешательства в ранние сроки при назначении укороченного курса.

Данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения укороченной схемы химиотерапии с определением оптимальных сроков проведения оперативного вмешательства. По окончании девятимесячного курса химиотерапии у пациентки отмечается стабильная рентгенологическая картина, «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение укороченного курса противотуберкулезной терапии у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом показало высокую эффективность и безопасность: прекращение бактериовыделения методом посева через 2 месяца проводимой химиотерапии, положительная клинико-рентгенологическая динамика, отсутствие нежелательных побочных явлений на приём противотуберкулезной терапии. Оперативное лечение в ранние сроки при укороченной схеме химиотерапии может стать высокоэффективным методом в излечении лекарственно-устойчивого туберкулеза в Российской Федерации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REDERENCES

1. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В. с соавт. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). М : РИО ЦНИИОИЗ ; 2021. 112 с. Nechaeva OB, Son IM, Gordina AV et al. Resources and activities of TB organizations of the Russian Federation in 2019-2020 (statistical materials). М : RIO CNIIOIZ ; 2021. 112 p. (In Russ.)
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6–12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
3. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):54–64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>. Mozhokina GN, Samoylova AG, Vasilyeva IA, Russkikh AE. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2022;100(8):54–64. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
4. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С. с соавт. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):21–27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>. Abdullaev RYu, Komissarova OG, Chumakova ES et al. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(7):21–27. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>.
5. Dheda K, Cox H, Esmail A et al. Recent controversies about M DR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology*. 2018;23(1):36–45. <http://doi.org/10.1111/resp.13143>.
6. Horter S, Stringer B, Gray N et al. Person-centred care in practice: perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):675. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-05407-7>.
7. Zelnick JR, Daftary A, Hwang Ch et al. Electronic dose monitoring identifies a high-risk subpopulation in the treatment of drug-resistant tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1901–e1910. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa1557>.
8. Kassa GM, Teferra AS, Wolde HF et al. Incidence and predictors of lost to follow-up among drug-resistant tuberculosis patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective follow-up study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):817. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-4447-8>.
9. Tates-Ortega N, Alvaerz J, Lopez L et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e91. <http://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>.
10. Abidi S, Achar J, Neino MMA et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901467. <http://doi.org/10.1183/13993003.01467-2019>.
11. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–692. <http://doi.org/10.1164/rccm.201001-00770C>.
12. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С. с соавт. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):5–10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>. Maryandyshv AO, Kulizhskaya AI, Khimova ES et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(7):5–10. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>.
13. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. с соавт. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.

Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV et al. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih.* 2020;98(1):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.

14. Sotgiu G, Migliori GB. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):159–161. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30432-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30432-5).

15. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В. с соавт. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(12):57–66.

Russkikh AE, Kutuzova DM, Lovacheva OV et al. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberkulez i bolezni legkih.* 2020;98(12):57–66. (In Russ.).

Сведения об авторах

Н.В. Чумоватов

– аспирант, Necro5412@mail.ru,
0000-0001-8745-7940

О.Г. Комиссарова

– доктор медицинских наук, oksana.
komissarova.72@mail.ru, 0000-0003-4427-3804

Н.А. Черных

– кандидат медицинских наук, natadok@inbox.ru,
0000-0001-6787-2362

А.Э. Эргешов

– доктор медицинских наук, профессор, член-
корреспондент РАН, mail@mednet.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента получено.

Статья поступила в редакцию 09.11.2022; одобрена после рецензирования 22.02.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

N.V. Chumovатов

– Postgraduate student, Necro5412@mail.ru,
0000-0001-8745-7940

O.G. Komissarova

– Doctor of Science (Medicine), oksana.
komissarova.72@mail.ru, 0000-0003-4427-3804

N.A. Chernyh

– PhD in Medicine, natadok@inbox.ru,
0000-0001-6787-2362

A.E. Ergeshov

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
Corresponding Member of the RAS, mail@mednet.ru

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent for diagnostic and therapeutic measures and for the possibility of clinical demonstration and publication has been obtained from the patient.

The article was submitted 09.11.2022; approved after reviewing 22.02.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Случай наблюдения акардиальной двойни

Анна Валентиновна Якимова¹, Наталья Маратовна Милыева²✉,
Анна Александровна Пинчук³, Наталья Сергеевна Даценко⁴

^{1,4}Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³Новосибирский государственный клинический перинатальный центр, Новосибирск, Россия

✉ soneta64@yandex.ru

Аннотация

Введение. Обратная артериальная перфузия близнецов, также известная как акардиальная мальформация, является уникальным редким осложнением монохориальной многоплодной беременности, обусловленное наличием крупного артерио-артериального анастомоза, формированием рудиментарного сердца или его отсутствие у одного из плодов. Сердце морфологически нормального близнеца (плод-помпа, плод донор) обеспечивает циркуляцию крови обоих организмов. **Цель работы** – определение возможного пути снижения перинатальной смертности на клиническом примере монохориального многоплодия с наличием акардиальной двойни. **Материалы и методы.** Материалом для анализа клинического случая явились обменно-уведомительная карта беременной и родильницы, история родов, результаты функциональных и лабораторных методов исследования. Методы: анализ анамнеза, результатов функциональных и лабораторных методов исследования, особенностей вынашивания беременности и родоразрешения. **Результаты.** Проведенный анализ успешно демонстрирует возможность улучшения перинатальных исходов при монохориальной двойне, осложненной наличием синдрома акардии, в случае своевременной диагностики осложнения, пристальном динамическом наблюдении беременности и своевременном родоразрешении при функционально подтвержденном ухудшении состояния живого плода. **Обсуждение.** Монохориальный тип плацентации признается фактором высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов (синдром фето-фетальной гемотрансфузии, формирование дискордантного роста и задержки роста плода, акардиальной двойни, рост частоты преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смерти). Наличие акардиальной двойни – фактор высочайшего риска антенатальной гибели второго плода при отсутствии своевременного хирургического лечения и родоразрешения. Представленный клинический случай демонстрирует возможность улучшения перинатальных исходов путем пролонгирования многоплодной беременности, осложненной акардиальной мальформацией, до 33 недель гестации и родоразрешения при декомпенсации плацентарного комплекса. **Заключение.** В векторе снижения частоты перинатальной смертности необходимо индивидуальное ведение беременной с наличием монохориальной многоплодной беременности для возможности своевременной диагностики осложненного ее течения акардиальной мальформацией одного из плодов, динамического функционального обследования плацентарного комплекса, определения показаний для хирургической коррекции и выбора срока родоразрешения.

Ключевые слова: синдром акардии, фето-фетальная трансфузия, монозиготные близнецы, близнецы, монохориальные близнецы

Для цитирования: Якимова А.В., Милыева Н.М., Пинчук А.А., Даценко Н.С. Случай наблюдения акардиальной двойни. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):81–87. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-81-87>

© Якимова А.В., Милыева Н.М., Пинчук А.А., Даценко Н.С., 2023

© Yakimova A.V., Milyaeva N.M., Pinchuk A.A., Datsenko N.S., 2023

A case of observing cardiac twins

Anna V. Yakimova¹, Natal'ja M. Milyaeva²✉, Anna A. Pinchuk³, Natal'ja S. Datsenko⁴

^{1,4} Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Novosibirsk State Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia

✉ soneta64@yandex.ru

Abstract

Introduction Reverse twin arterial perfusions, also known as cardiac malformation, is a uniquely rare complication of monochorionic multiple pregnancy due to the presence of a large arterio-arterial anastomosis, the formation of a rudimentary heart or its absence in one of the fetuses. The heart of a morphologically normal twin (fetus-pump, fetus-donor) provides blood circulation for both fetuses. **The aim of the work** was to determine a possible way to reduce perinatal mortality using the clinical example of monochorionic multiple pregnancy with the presence of cardiac twins. **Materials and methods** Materials for clinical case analysis were the exchange-notification card of the pregnant and parenting woman, labor history, the results of functional and laboratory tests. Methods: analysis of anamnesis, results of functional and laboratory tests, peculiarities of pregnancy and delivery. **Results** The analysis successfully demonstrates the possibility of improving perinatal outcomes in monochorionic twins complicated by the presence of acardia syndrome in the case of timely diagnosis of the complication, close dynamic monitoring of pregnancy and timely delivery in the case of functionally confirmed deterioration of the living fetus. **Discussion** Monochorial type of placentation is recognized as a high risk factor for adverse perinatal outcomes (fetal-fetal hemotransfusion syndrome, the formation of discordant growth and fetal growth retardation, cardiac twins, increase frequency of preterm birth, perinatal morbidity and death). The presence of cardiac twins is the highest risk factor for antenatal death of a second fetus in the absence of timely surgical treatment and delivery. The presented clinical case demonstrates the possibility of improving perinatal outcomes by prolonging a multiple pregnancy complicated by cardiac malformation up to 33 weeks of gestation and delivery at decompensation of the placental complex. **Conclusion** In the vector of reducing the incidence of perinatal mortality, individual management of pregnant women with monochorionic multiple pregnancy is necessary to enable timely diagnosis of its complicated course by cardiac malformation of one of the fetuses, dynamic functional examination of the placental complex, determination of indications for surgical correction and choice of term of delivery.

Keywords: acardia syndrome, fetofetal transfusion, monozygotic twins, twins, monochorionic twins

For citation:

Yakimova AV, Milyaeva NM, Pinchuk AA, Datsenko NS. A case of observing cardiac twins. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):81–87. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-81-87>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) близнецов, также известный как акардиальная мальформация, или синдром акардии, или акардиальный хориоангиопагусный паразитизм, является уникальным редким осложнением многоплодной монохориальной беременности, при которой у одного из близнецов отсутствует сердце, а сердце морфологически нормального близнеца обеспечивает циркуляцию крови обоих плодов. Исторически первый случай был описан Бенедетти в 1533 году, в последующем клинические случаи были опубликованы в международных источниках в 1950-х годах [1]; первое сообщение о пренатальной диагностике акардиального близнеца было сделано Lehr и Dire в 1978 году [2]. СОАП, как правило, характеризуется наличием артерио-венозных и крупных артерио-артериальных шунтов сосудов пуповины близнецов, при

этом плод с акардией/ацефалией (плод-реципиент) является нежизнеспособным, источником его кровоснабжения является второй плод-донор (плод-помпа). Как известно, с ростом срока беременности у плода-реципиента нарастает потребность в оксигенации крови, что приводит к формированию у него острой сердечной недостаточности вплоть до гибели и повышает частоту перинатальной смертности.

Цель работы – определение возможного пути снижения перинатальной смертности на клиническом примере монохориального многоплодия с наличием акардиальной двойни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы стремились рассмотреть частоту, патогенез, особенности пренатальной диагностики и привести собственное наблюдение акардиальной двойни.

Материалы для анализа клинического случая: обменно-уведомительная карта беременной и ро-

дильницы, история родов, результаты функциональных и лабораторных методов исследования.

Повторнобеременная пациентка 37 лет со второй беременностью обратилась для наблюдения по беременности в сроке гестации 12 недель. Брак – неродственный, в анамнезе одни срочные роды путем операции кесарево сечение по поводу анатомического сужения таза, ребенок здоров. В соматическом анамнезе – хроническая артериальная гипертензия, варикозная болезнь.

Методы исследования: анализ анамнеза, особенностей вынашивания беременности и родоразрешения, результатов функциональных и лабораторных методов исследования. Были использованы динамическое ультразвуковое исследование, динамическое цветное доплеровское картирование, общепринятые клинические лабораторные методы исследования, биохимический скрининг определения риска хромосомной патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Впервые ультразвуковое исследование (УЗИ) при описываемой беременности проведено в сроке 5–6 недель, был визуализирован один эмбрион, его копчико-теменной размер (КТР) соответствовал должному размеру для данного срока беременности, было визуализировано два желточных мешка. Через 12 дней при повторном УЗИ в амниотической полости визуализирован один живой эмбрион, с сердцебиением 164 удара в минуту, КТР его соответствовал 7 неделям и 2 дням беременности (совпадает с менструальным сроком). Рядом с живым эмбрионом визуализировали гиперэхогенное образование диаметром 4 мм без кровотока при цветном доплеровском картировании (ЦДК). В 12 недель и 4 дня при УЗИ обнаружено: первый плод с КТР 60 мм, соответствует сроку беременности, и вто-

рой плод длиной 19 мм, что соответствует 7 неделям и 5 дням, без сердцебиения, но с признаками артериального кровотока при ЦДК. Было сделано заключение о диамниотической монохориальной двойне, синдроме акардии одного плода. Проведен биохимический скрининг определения риска хромосомной патологии: индивидуальный риск по трисомии 21 – 1:1560, трисомии 18 – 1:7041, трисомии 13 – 1:22124, – низкий. В дальнейшем УЗИ проводили еженедельно. В 15 недель предполагаемая масса акардиального плода была 15 % от массы морфологически нормального. При динамическом наблюдении в 17 недель масса акардиального плода составляла 22 % от массы нормального близнеца, что является маркером условно-благоприятного прогноза, следовательно, было решено воздержаться от проведения хирургического лечения (тактика активного невмешательства). При визуализации акардиального плода не удалось идентифицировать конечности и внутренние органы. В этом же сроке было диагностировано нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (ММПК) 1А степени. К 24 неделям масса акардиального плода достигла 46 % от массы нормального близнеца. Был диагностирован ангидроамнион акардиального плода. У морфологически нормального плода было нормальное количество околоплодных вод, фетометрические показатели соответствовали норме, признаков сердечной недостаточности не выявляли. При сроке беременности 25 недель и 1 день была отмечена умеренная отрицательная динамика: соотношение массы акардиального плода и нормального увеличилось в пользу акардиального и составило 54 % (рис. 1). Результаты эхокардиографии второго плода – нормальные.

При динамическом наблюдении до 33 недель беременности нарушений маточно-плодово-пла-



Рис. 1. Аморфный плод в 25 недель беременности, ультразвуковое сканирование

центарного кровотока не было. Прирост фетометрических показателей нормального плода был адекватен. Беременность в остальном развивалась физиологически, никаких осложнений до этого срока выявлено не было. В 33 недели произошло ухудшение показателей ММПК до 2 степени, и по завершению курса стероидной профилактики РДС

плода пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение в сроке беременности 33 недели и 4 дня. При операции первым был извечен аморфный плод размером 17×12×8 см, массой 1200 г, пульсации пуповины не было (рис. 2).

Нормальный плод был извлечен за головку без затруднений, масса – 1990 г, рост – 44 см, без асфиксии.



Рис. 2. Фото аморфного акардиального плода сразу после извлечения при операции кесарево сечение

Единая плацента имела массу 890 г и визуально обычное строение. При патологоанатомическом исследовании аморфуса были выявлены множественные пороки развития: акrania, абрахия, апус, агенезия внутренних органов, половых органов, позвоночника, таза. При патологоанатомическом исследовании последа диагностирована хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, вариант хаотичных склерозированных ворсин. Фето-фетальная трансфузия: коллатерали между сосудами первого и второго плода в плацентарной части хориальной пластинки. Нормальный новорожденный был переведен на второй этап выхаживания на девятые сутки (до достижения массы тела не менее 2500 г), мать выписана с физиологическим течением послеродового периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует своевременную раннюю диагностику осложненного течения многоплодной монохориальной беременности акардиальной мальформацией. Ранняя диагностика, динамическое наблюдение за функциональным состоянием плацентарного комплекса путем цветного доплерометрического картирования позволило при формировании признаков страдания живого плода поставить показания для родоразрешения в сроке недоношенной беременности (33 недели гестации) с рождением живого ребенка.

Эпидемиология и патогенез. Традиционно частота акардиальной двойни оценивается в 1:35000 беременностей и 1:100 монозиготных беременностей двойней. Тем не менее, MJC van Gemert с соавт. оценили, что из-за лучшей ультразвуковой диагностики и распространения вспомогательных репродуктивных технологий в последние годы заболеваемость возросла до 2,6 % монозиготных близнецов и 1 на каждые 9500–11000 беременностей [3].

Что касается патогенеза, хотя дискуссия в литературе все еще продолжается, исторически были предложены два его варианта [4]:

Аберрантный паттерн сосудов плаценты на ранних стадиях монохориальной плацентации. Возникает несбалансированный кровоток меж-

ду близнецами. Развитие аномальных сосудистых анастомозов плаценты с последующим повышением артериального давления у одного близнеца приводит к изменению кровотока у другого. В результате плод-помпа перфузирует дезоксигенированную кровь в «реципиентного» близнеца, что приводит к нарушению морфогенеза. Эта схема потока была названа «двойной обратной артериальной перфузией», при которой нижняя часть тела плода получает кровь с большим насыщением кислородом и питательными веществами, чем верхняя часть тела, что приводит к неправильному развитию головы, шеи и верхних конечностей. Нарушение развития функционирующего сердца приводит к появлению акардиального близнеца, который паразитически полагается на кровообращение морфологически нормального плода.

Первичный дефект эмбриогенеза сердца. Вторичная недостаточность сердечного ритма из-за хромосомных аномалий или факторов окружающей среды, уникальная перфузионная поддержка для акардиального плода обеспечивается через анастомозы между пупочными сосудами. Литература о цитогенетическом исследовании акардиальных близнецов ограничена. У некоторых паразитических близнецов исследователи обнаружили кариотипы, которые отличались от кариотипов других близнецов [5]. Однако этиология цитогенетического несоответствия у таких близнецов остается неясной. Монохориальная беременность двойней у людей бывает либо монозиготной (в результате позднего расщепления эмбриона), либо крайне редко дизиготной: развитие акардиальных плодов у дизиготных близнецов было описано у животных при обнаружении анастомозов в сросшихся плацентах [6]. Предполагается, что генетические изменения вызывают нарушение развития одного из близнецов и, при наличии сосудистых анастомозов, возникает зависимость сосудистой поддержки акардиального плода от преобладающего второго плода [7, 8].

Акардиальный близнец нежизнеспособен, но во внутриутробном периоде опасен для всей беремен-

ности. Фактически, благополучие морфологически нормального плода может быть поставлено под угрозу, по крайней мере, с помощью трех механизмов [9]:

- застойная сердечная недостаточность и многоводие нормального плода, вызванные повышенной нагрузкой на его сердце;

- преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, вызванные чрезмерным растяжением матки, поскольку акардиальный близнец часто больше, чем нормальный близнец, и может достигать значительных размеров;

- гипоксия и задержка развития нормального плода, вызванные дезоксигенированной кровью, которая возвращается к нему через сосудистый анастомоз.

По этим причинам уровень перинатальной смертности для такой двойни составляет до 55 % [9].

Некоторые факторы были идентифицированы как маркеры плохого прогноза для нормального близнеца:

- застойная сердечная недостаточность, проявляющаяся водянкой или многоводием;

- роды до 32 недель;

- большой размер акардиуса, определяемый как соотношение его веса и веса нормального плода, > 70%;

- наличие хорошо развитого туловища и верхних конечностей у акардиального близнеца.

В частности, массовое соотношение акардиального и нормального близнеца > 70 % было связано с частотой 90 % преждевременных родов, 40 % многоводия и 30 % застойной сердечной недостаточности [11].

Ультразвуковая диагностика. В последнее десятилетие усовершенствование аппаратуры для ультразвуковых методов исследования позволило диагностировать данную аномалию в первом триместре. Продолжается дискуссия ученых о выборе оптимальной тактики при наличии акардиальной двойни: целесообразно ли дожидаться УЗИ признаков нарушения работы сердца нормального близнеца, избегая раннего внутриутробного вмешательства, потенциально способного вызвать прерывание беременности, и проводить профилактическое хирургическое вмешательство на 16–18 неделе, либо планировать раннее вмешательство на 12 неделе независимо от результатов УЗИ, чтобы уберечь здоровый плод от гибели между 12 и 16 неделями.

Следует учитывать возможность пренатального диагноза акардиального близнеца, когда при ультразвуковом исследовании выявляется монохориальная беременность двойней и один из плодов имеет явные морфологические аномалии [15]. Типичными ультразвуковыми признаками являются: большие различия в биометрических измерениях близнецов, в частности, в отношении окружности живота; отсутствие морфологически нормального сердца у одного из близнецов, связанное с несколькими другими пороками развития головы, туловища, верхних и нижних конечностей; наличие

подкожного отека и скоплений жидкости у аномального близнеца. Время от времени может быть обнаружена нерегулярная сердечная деятельность в результате рудиментарного сердцебиения или ретроградной пульсации от нагнетающего близнеца. Патогномичным открытием является демонстрация с помощью цветного доплеровского картирования парадоксального кровообращения у акардиального близнеца, когда артериальная кровь течет от каудального к краниальному концу в брюшной аорте, что может быть очевидным даже в течение первого триместра [16].

Классификация. Основываясь на морфологии акардиального плода, были описаны четыре различных типа [1, 17]: *Acardius acephalus*, *Acardius anceps*, *Acardius acornus* и *Acardius amorphus*. Последний встречается примерно в 20 % случаев, отсутствие узнаваемых структур, плод выглядит как бесформенная масса. Именно такое наблюдение описано в данной работе.

Эта классификация позволяет получить точное морфологическое описание, но не имеет прогностической ценности и не дает никакой информации о наилучшем варианте ведения. Было высказано предположение, что размер акардиального близнеца играет ключевую роль в патогенезе осложнений. Точный вес акардиального близнеца нельзя рассчитать по стандартным формулам, основанным на ультразвуковой биометрии, из-за обычного отсутствия анатомических структур. Для оценки веса акардиального плода была предложена следующая формула:

$$\text{вес, г} = 1,2 \times (\text{наибольшая длина, см})^2 - (1,7 \times \text{наибольшая длина, см}) [18].$$

Если предполагаемый вес акардиального близнеца составляет менее 25 % веса нормального близнеца, прогноз – отличный, хирургическое лечение не требуется.

Поскольку измерение акардиального плода может быть затруднено, Вонг с соавт. сосредоточили внимание на использовании окружности живота при оценке размера акардиального плода и предположили определение отношения окружностей живота близнецов, как прогностического фактора [9]. Они предложили классификацию на основе данных пренатального УЗИ по размеру акардиуса и признакам нарушения сердечной функции нормального плода. Эта классификация может помочь в выявлении наиболее тяжелых случаев и тех, которые нуждаются в пренатальном вмешательстве.

Акардиальные аномалии делятся на:

Тип I: акардиальные близнецы малого или среднего размера, идентифицируемые по соотношению окружности живота < 50 %.

Тип II: большие акардиальные близнецы, у которых отношение окружности живота \geq 50 %.

Каждый тип может быть дополнительно разделен на «подтип а», если близнец не имеет признаков сердечной недостаточности, или на «подтип б», если эти признаки присутствуют. Обнаружение акарди-

ального плода типа Ia весьма обнадеживает в отношении прогноза благоприятного исхода и позволяет проводить консервативное ведение беременности с помощью периодического ультразвукового исследования. Такое клиническое поведение связано с хорошим исходом в 88 % случаев [19]. При наличии акардиуса типа Ib целесообразно повторить ультразвуковое исследование, чтобы увидеть спонтанное разрешение или ухудшение, требующее инвазивного лечения. Акардиальный плод типа IIa может угрожать всей беременности из-за повышенного риска преждевременных родов. В этом случае требуется дородовое лечение. Обнаружение акардиуса типа IIb требует незамедлительного вмешательства.

Ранняя диагностика этого состояния может позволить принять меры, которые могут помочь уменьшить осложнения. Диагноз можно поставить с помощью доплерографии уже в первом триместре беременности, обнаружив инверсию сосудистого кровотока у реципиентного акардиального плода. Сканирование во втором триместре хорошо отображает морфологию плода и позволяет поставить окончательный диагноз. Многие случаи можно вести консервативно с помощью регулярного ультразвукового исследования для выявления любых признаков сердечной недостаточности у нормальных близнецов. Дифференциальный диагноз, как правило, проводится с тератомой. В отличие от тератомы плод-акардия всегда имеет связь с плацентой посредством пуповины, наличие осевого скелета и сформированного краниокаудального скелета. Инвазивные процедуры (хирургическое лечение с разобщением связи плода-донора с реципиентом), такие как перевязка пуповины акардиального близнеца или радиочастотная абляция, могут быть рекомендованы при динамическом наблюдении с ультразвуковым контролем, если у здорового близнеца есть признаки нарушения кровообращения или другие отклонения от нормы. Инвазивное вмешательство оправдано, когда акардиальный близнец превышает 70 % веса нормального близнеца. Предпочтительным методом лечения является интрафетальная абляция, поскольку она проще, безопаснее и эффективнее, чем методы окклюзии пуповины [21]. Оптимальные сроки вмешательства все еще обсуждаются. Pagani с соавт. в

когортном исследовании 23 случаев, из которых 17 лечились с вмешательством и 6 лечились консервативно, сообщили о неожиданно высоком уровне спонтанной потери в группе консервативного лечения ($5/6$, 83 %). Затем данные о пролеченных случаях в этом исследовании были объединены с данными из десяти других исследований, и анализ показал значительно более низкий неблагоприятный исход беременности в группе, в которой лечение было проведено до 16 недель [22].

Консервативное ведение, примененное в представленном клиническом случае, показано, если масса акардиального близнеца составляет менее 25 % от веса нормального плода и отсутствуют признаки его сердечной недостаточности [20], что и имело место в нашем случае до определенного срока гестации. Полученные нами результаты клинического наблюдения соответствуют представленным данным обзора литературы. Динамичное последовательное ультразвуковое сканирование и цветное доплерометрическое сканирование по сей день занимают решающую позицию при наблюдении за пациентками с синдромом обратной артериальной перфузии/акардии плода, для оценки состояния кровообращения нормального плода с целью принятия решения о сроке родоразрешения, а в конечном итоге – улучшения перинатальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование акардиальной двойни при монохориальном многоплодии является редким осложнением беременности. Диагностические критерии акардиальной двойни определяются путем динамического ультразвукового исследования и цветного доплерометрического картирования и представлены отсутствием сердцебиения у одного из плодов, отсутствием визуализации его анатомических органов и структур. В векторе снижения частоты перинатальных потерь необходимо индивидуальное ведение беременной с наличием монохориальной многоплодной беременности для возможности ранней диагностики (в сроке скрининга I триместра) осложненного ее течения акардиальной мальформацией одного из плодов, динамического функционального обследования плацентарного комплекса, выбора срока родоразрешения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ /REFERENCES

1. Napolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of 2 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;80(3):582–589. [http://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)36520-6](http://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)36520-6).
2. Lehr C, Dire J. Rare occurrence of a holoacardious acephalic monster: sonographic and pathologic findings. *J Clin Ultrasound.* 1978;6(4):259–261. <http://doi.org/10.1002/jcu.1870060414>.
3. van Gemert MJC, van den Wijngaard JPHM, Vandenbussche FPHA. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):641–643. <http://doi.org/10.1002/bdra.23405>.
4. Sogaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment. Six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(1):53–59. <http://doi.org/10.1159/000020889>.
5. Moore CA, Buehler BA, McManus BM et al. Acephalus-acardia in twins with aneuploidy. *Am J Med Genet Suppl.* 1987;3(S3):139–143. <http://doi.org/10.1002/ajmg.1320280516>.
6. Benirschke K. The biology of the twinning process: how placentation influences outcome. *Semin Perinatol.* 1995;19(5):342–350. [http://doi.org/10.1016/S0146-0005\(05\)80012-6](http://doi.org/10.1016/S0146-0005(05)80012-6).
7. Benirschke K. The monozygotic twinning process, the twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins. *Placenta.* 2009;30(11):923–928. <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.08.009>.
8. van Gemert MJC, van Den Wijngaard JPHM, Paarlberg KM et al. Acardiac twin pregnancies part IV: acardiac onset from

- unequal embryonic splitting simulated by a fetoplacental resistance model. *Birth Defects Res.* 2017;109(3):211–223. <http://doi.org/10.1002/bdra.23581>.
9. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):796–806. <http://doi.org/10.1002/pd.1269>.
10. Marella D, Prefumo F, Valcamonico A et al. Polyhydramnios in sac of parasitic twin: atypical manifestation of twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):752–753. <http://doi.org/10.1002/uog.14766>
11. Tan TYT, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):409–419. <http://doi.org/10.1002/uog.224>.
12. van Gemert MJC, Umur A, van den Wijngaard JPHM et al. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys Med Biol.* 2005;50(3):N33–42. <http://doi.org/10.1088/0031-9155/50/3/n03>.
13. van Gemert MJC, Pistorius LR, Benirschke K, et al. Hypothesis acardiac twin pregnancies: pathophysiology-based hypotheses suggest risk prediction by pump/acardiac umbilical venous diameter ratios. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(2):114–121. <http://doi.org/10.1002/bdra.23467>.
14. van Lier MGJTB, Lopriore E, Vandenbussche FPHA et al. Acardiac twinning: high resolution three-dimensional reconstruction of a low resistance case. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(3):213–217. <http://doi.org/10.1002/bdra.23477>.
15. Sepúlveda WH, Quiroz VH, Giuliano A et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of acardiac twin. *J Perinat Med.* 1993;21(3):241–258. <http://doi.org/10.1515/jpme.1993.21.3.241>.
16. Sebire N, Sepulveda W, Jeanty P et al. Multiple gestation In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:777–813.
17. Pepe F, Teodoro MC, Luca C et al. Conservative management in a case of uncomplicated trap sequence: a case report and brief literature review. *J Prenat Med.* 2015;9(3–4):29–34. <http://doi.org/10.11138/jpm/2015.9.3.029>.
18. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):907–912. [http://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91094-s](http://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91094-s).
19. Jelin E, Hirose S, Rand L et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(3):138–141. <http://doi.org/10.1159/000295176>.
20. Weisz B, Peltz R, Chayen B et al. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:451–455. <http://doi.org/10.1002/uog.1040>.
21. Sepulveda W, Sfeir D, Reyes M et al. Severe polyhydramnios in twin reversed arterial perfusion sequence: successful management with intrafetal alcohol ablation of acardiac twin and amniodrainage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):260–263. <http://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00212.x>.
22. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):6–14. <http://doi.org/10.1002/uog.12495>.

Информация об авторах

А.В. Якимова

– доктор медицинских наук, профессор,
yakimova@ngmu.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6590-8149>

Н.М. Миляева

– доктор медицинских наук, доцент,
soneta64@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

А.А. Пинчук

– заведующая послеродовым отделением,
anna@volchek.ru

Н.С. Даценко

– ассистент кафедры, datsenko.natasha@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6029-8791>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 19.12.2022;
одобрена после рецензирования 13.02.2023;
принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

A.V. Yakimova

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
yakimova@ngmu.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6590-8149>

N.M. Milyaeva

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor,
soneta64@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

A.A. Pinchuk

– Head of the postpartum department,
anna@volchek.ru

N.S. Datsenko

– Department Assistant, datsenko.natasha@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6029-8791>

Conflicts of interests

The authors declare that there are no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources and sponsorship of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

The article was submitted 19.12.2022; approved
after reviewing 13.02.2023; accepted for publication
02.05.2023.

Сложности диагностики и необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с рентгенконтрастными инородными телами орбиты

Александр Вячеславович Колесников¹, Дмитрий Сергеевич Пшенников²,
Ирина Владимировна Кирсанова³, Дарья Дмитриевна Кочетыгова⁴✉

¹⁻⁴Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

¹⁻³Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Рязань, Россия

✉ kochetygovadasha@mail.ru

Аннотация

Введение. Инородное тело орбиты, особенно органической природы, зачастую трудно диагностировать при первичном осмотре. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр и использование дополнительных методов визуализации. В связи с риском развития гнойно-воспалительных осложнений инородные тела подлежат обязательному хирургическому удалению. **Цель работы** – на примере клинического наблюдения продемонстрировать важность своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с рентгенконтрастными инородными телами орбиты. **Материалы и методы.** Пациент Р. поступил с жалобами на покраснение, боль, слезотечение, отсутствие зрения левого глаза после падения и удара левой стороной лица о металлический уголок. Острота зрения левого глаза = 1/∞PrLinc, ВГД = Т–3 (пальпаторно). **Результаты.** На контрольной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) орбит и придаточных пазух носа (ППН) заподозрено наличие рентгенконтрастного инородного тела. Оториноларингологом выполнено риноэндоскопическое исследование, обнаружен фрагмент крупного деревянного инородного тела в своде носоглотки. Хирургами офтальмологического и оториноларингологического отделений проведена операция: удаление инородного тела, эндоназальное эндоскопическое вскрытие решетчатого лабиринта слева, эндоскопическая эндоназальная гайморотомия верхнечелюстной пазухи слева, микрогайморотомия слева, резецирование разрозненных травмой тканей. Во время пребывания во 2-ом офтальмологическом отделении Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко состояние пациента улучшилось, инфекция купирована, проведена профилактика возможных осложнений. Пациент был направлен в Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, где проведена операция: микроинвазивная витрэктомия + ФЭК + ПФОС + ретиномия + эндотампонада силиконовым маслом 1300 левого глаза, рекомендована консультация лазерного хирурга для проведения лазерной иридоэктомии. **Обсуждение.** В клиническом случае рассматривается комплексный подход к лечению внутриорбитальных инородных тел, участие мультидисциплинарной команды специалистов, при этом пациенту еще предстоит пройти длительный путь реабилитации. **Заключение.** При травме орбиты с проникновением инородного тела важным является точный сбор анамнеза, своевременная диагностика и рациональное хирургическое и консервативное лечение. Все это позволит избежать серьезных осложнений и предупредить зрительные и глазодвигательные расстройства органа зрения.

Ключевые слова: офтальмология, оториноларингология, внутриорбитальное инородное тело, орбитальная травма

Для цитирования: Колесников А.В., Пшенников Д.С., Кирсанова И.В., Кочетыгова Д.Д. Сложности диагностики и необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с рентгенконтрастными инородными телами орбиты. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):88–95. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-88-95>

© Колесников А.В., Пшенников Д.С., Кирсанова И.В., Кочетыгова Д.Д., 2023

© Kolesnikov A.V., Pshennikov D.S., Kirsanova I.V., Kochetygova D.D., 2023

Difficulties of diagnosis and the need for a comprehensive approach to treatment of patients with X-ray non-contrast orbital foreign bodies

Alexander V. Kolesnikov¹, Dmitry S. Pshennikov², Irina V. Kirsanova³, Daria D. Kochetygova⁴✉
Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia
N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia
✉ kochetygovadasha@mail.ru

Abstract

Introduction An orbital foreign body, especially of an organic nature, is often difficult to diagnose during the initial examination. A thorough history taking, clinical examination, and the use of additional imaging techniques are of great importance. Due to the risk of purulent-inflammatory complications, foreign bodies must be surgically removed. **The aim of the work** was to demonstrate the importance of timely diagnosis and complex approach to treatment of patients with X-ray non-contrast foreign bodies of the orbit using the example of clinical observation. **Materials and methods** Patient R. came in with complaints of redness, pain, lacrimation and lack of vision in the left eye after falling and hitting the left side of his face on a metal corner. Left eye visual acuity = 1/∞PrLinc, IOP = T-3 (palpatory). **Results** Control X-ray computed tomography (CT) of the orbits and paranasal sinuses (PNS) suspected the presence of a radiopaque foreign body. A rhinoendoscopic examination was performed by an otorhinolaryngologist and a fragment of a large wooden foreign body was found in the nasopharyngeal arch. Surgeons of the ophthalmologic and otorhinolaryngologic departments performed surgery: removal of the foreign body, endonasal endoscopic opening of the labyrinth on the left, endoscopic endonasal maxillary sinus maxillary sinus maxillotomy on the left, left microcoidectomy, resection of trauma-exposed tissue. During his stay in the 2nd Ophthalmologic Department of the Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, the patient's condition improved, infection was eliminated, prevention of possible complications was carried out. The patient was referred to the Pirogov National Medical-Surgical Center, where the following surgery was performed: microinvasive vitrectomy + FEC + PFOS + retinotomy + endotamponade with silicone oil 1300 of the left eye, and a consultation with a laser surgeon was recommended for laser iridectomy. **Discussion** The clinical case considers a comprehensive approach to the treatment of intraorbital foreign bodies, the participation of a multidisciplinary team of specialists, while the patient still has a long road to rehabilitation. **Conclusion** In orbital trauma with penetration of a foreign body, an accurate history, timely diagnosis, and rational surgical and conservative treatment are important. This will help to avoid serious complications and prevent visual and oculomotor disorders of the visual organ.

Keywords: ophthalmology, otorhinolaryngology, intraorbital foreign body, orbital injury

For citation:

Kolesnikov AV, Pshennikov DS, Kirsanova IV, Kochetygova DD. Difficulties of diagnosis and the need for a comprehensive approach to treatment of patients with X-ray non-contrast orbital foreign bodies. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):88–95. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-88-95>

ВВЕДЕНИЕ

Травмы орбиты являются важной проблемой в офтальмологии, поздняя диагностика и поздно начатое лечение которых чревато опасными последствиями. По статистическим данным повреждения орбиты составляют 2–8 % от всех заболеваний и повреждений органа зрения. Мужчины занимают лидирующую позицию по получению тяжелых травм глаза, в процентном соотношении – 89,9 %. В связи с особенностями строения орбиты, а именно наличием стенок, контактирующих с другими анатомическими образованиями, происходит частое сочетание повреждений орбиты и смежных с ней областей [1].

В офтальмологической практике часто встречаются оставшиеся органические инородные тела, особенно деревянные, требующие незамедлительного удаления в связи с высоким риском развития гнойно-воспалительных осложнений – сви-

ща века, флегмоны орбиты [2, 3, 4]. Комплексное обследование и тщательный сбор анамнеза при травме орбиты позволяет установить характер травмы и инородного предмета, определить распространенность повреждения структур глаза, объем консервативного и хирургического лечения [5]. Клиническая картина может быть различна: от бессимптомного течения до явных нарушений зрительных функций, таких, как снижение остроты зрения, нарушение способности четко видеть изображение двумя глазами одновременно (бинокулярная диплопия), патологическое выпячивание глазного яблока из полости орбиты (экзофтальм), боль при движении глаз [6]. Тщательный наружный осмотр является важным этапом диагностики. Пристального внимания заслуживают даже незначительные раны кожи век, так как им может сопутствовать тяжелые проникающие ранения

череп и других параорбитальных структур. Рану конъюнктивы легко пропустить из-за сопутствующего отека конъюнктивы (хемоза) и субконъюнктивального кровоизлияния (гипосфагмы). Врача должны насторожить любые необъяснимые симптомы - отёк век, несоразмерный тяжести травмы; появившиеся после травмы обильные выделения из полости носа (ринорея) и слезотечение (эпифора), обильное кровотечение, источником которого не могут быть орбитальные сосуды. Следующим этапом диагностики является тщательное офтальмологическое обследование, при котором могут наблюдаться: снижение остроты зрения, сужение поля зрения, появление афферентного зрачкового дефекта, нарушения цветовосприятия.

Так как неврологическая симптоматика в момент обращения пациента может отсутствовать, огромное значение приобретает ранняя лучевая диагностика [7]. Результаты рентгенографии позволяют оценить состояние костных стенок орбиты и околоносовых пазух, исключить или подтвердить наличие инородного тела в полости глаза и в орбите, установить его локализацию. Ультразвуковое исследование дает возможность оценить состояние внутренних структур, оболочек глаза и орбиты. При травмах, сопровождающихся внедрением множественных инородных тел в глаз, судить об их истинном количестве, о расположении осколков относительно друг друга и оболочек глаза можно лишь на основании результатов трехмерной эхолокации. С помощью компьютерной томографии можно выявить рентгеноконтрастные осколки и установить их локализацию, определить расположение осколков по отношению к оболочкам глаза и структурам орбиты (зрительному нерву, мышцам, костным образованиям); обнаружить множественные осколки в глазу и орбите [8]. Однако, несмотря на свою высокую чувствительность и специфичность в отношении обнаружения инородных тел, компьютерная томография может давать ложноотрицательные результаты, особенно если размер инородного тела менее 0,5 мм и особенно в случае деревянных предметов [6]. Это объясняется тем, что древесина имеет плотность, аналогичную воздуху и жиру, и ее трудно отличить от мягких тканей как на обычном рентгеновском снимке, так и на компьютерной томографии. При подозрении на наличие деревянного инородного тела предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии [9].

Хирургическое удаление интраорбитальных инородных тел является классическим примером междисциплинарного терапевтического подхода. Наилучший результат, как правило, достигается командой офтальмолога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга и, возможно, также нейрохирурга, выполняющих операцию [10]. Иноородное тело может проникнуть в мозг через крышу орбиты, верхнюю глазничную щель, либо через зрительный канал. Для удаления инородного тела

может быть использована открытая трансорбитальная или транскраниальная операция, или их сочетание. Кроме того, для удаления внутриорбитального инородного тела могут применяться трансназальный и трансмаксиллярный доступы [11]. Существуют определенные сложности хирургического вмешательства при травмах орбиты с наличием органических инородных тел: во-первых, в отсутствии в ряде случаев данных о точной локализации остаточного объекта; во-вторых, в частом расположении инородного тела в противоположном по отношению к входному отверстию квадранте глазницы, что вызывает технические трудности при проведении разреза по раневому каналу; в-третьих, в близком расположении к зрительному нерву, в результате чего возможна травматизация зрительного нерва с таким грозным осложнением как потеря зрения; в-четвертых, в наличии нескольких мелких инородных тел, помимо основного, в связи с чем извлечение большого инородного тела не приводит к ликвидации воспалительного процесса [12]. На всех этапах лечения и реабилитации пациентов с повреждениями органа зрения важную роль играет консервативная терапия. В связи с многообразием клинических проявлений травмы глаза, его придаточного аппарата и орбиты важно отметить, что при назначении лекарственных препаратов необходимо применять средства, оказывающие воздействие не только на глаз, но и на весь организм в целом, так как травма влияет на психосоматическое состояние и иммунный статус пациента, снижая его защитные силы и создавая тем самым условия для развития тяжелых осложнений [8].

Цель работы – на примере клинического наблюдения продемонстрировать важность своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с рентгеноконтрастными инородными телами орбиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При описании клинического наблюдения использовали следующую медицинскую документацию: медицинская карта стационарного больного Р., госпитализированного во 2 офтальмологическое отделение Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Рязань), выписка из истории болезни пациента из Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова (г. Рязань). При проведении обследования и лечения пациента были соблюдены как местные, так и международные этические принципы.

Пациент Р. обратился с жалобами на покраснение, боль, слезотечение, отсутствие зрения левого глаза. Из анамнеза выяснено, что 09.07.2022 в 0 ч 30 мин в состоянии алкогольного опьянения упал с качелей, ударился левой стороной лица о металлический уголок. Самостоятельно обратился в травматологический пункт городской поликлиники № 2, откуда направлен в травмпункт

больницы им. Н.А. Семашко, где диагностирована контузия левого глаза тяжелой степени, субконъюнктивальный разрыв склеры. При рентгенографии левой орбиты в 2 проекциях данных за внутриглазные инородные тела не получено. Проконсультирован нейротравматологом: данных за черепно-мозговую травму нет, на компьютерной томографии головы данных за наличие органических травматических повреждений в головном мозге не выявлено, признаки травматического

разрыва глазного яблока слева, множественный оскольчатый перелом свода черепа слева (рис. 1). Проконсультирован ЛОР-врачом: множественный оскольчатый перелом задней и нижней стенок левой гайморовой пазухи, клеток решетчатого лабиринта, нижней стенки основной пазухи, гемосинус слева. Неотложно госпитализирован во 2 офтальмологическое отделение Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко для хирургического лечения.



Рис. 1. Овальный дефект с ровными краями на КТ во всех проекциях

РЕЗУЛЬТАТЫ

Офтальмологический статус при поступлении: острота зрения правого глаза = 0,2 с sph-1.5D cyl -1.5 D ax 105° = 1.0 ВГД = Тп (пальпаторно). Острота зрения левого глаза = неправильная проекция света ВГД = Т-3 (пальпаторно). При визуальном исследовании: рана верхнего века (ПХО выполнено на догоспитальном этапе), выраженный отек верхнего века, экзофтальм, выраженное ограничение подвижности во всех направлениях, подвижность кверху отсутствует, цилиарная болезненность. При биомикроскопии: роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага чистая, зрачок овальный, травматический мидриаз, факодонез, в стекловидном теле – кровь. Выраженный хемоз, субконъюнктивальное кровоизлияние. Глубже лежащие среды не видны. В день поступления, после проведения дезинтоксикационной терапии, выполнена операция - ревизия склеры, первичная хирургическая обработка раны склеры, первичная хирургическая обработка раны конъюнктивы левого глазного яблока. Проведено обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) левого глаза (В-сканирование): в стекловидном теле гетерозоногенные как плавающие, так и фиксированные помутнения. «Плюс-ткань» не определяется. Оболочки прилежат, утолщены. Осмотр оториноларинголога (10.07.2022): острый посттравматический риносинусит. Многооскольчатый перелом задней, нижней стенки верхнечелюстной пазухи слева с гемосинусом. Многооскольчатый перелом решетчатого лабиринта, нижней стенки основной пазухи слева. Под местной анестезией выполнена пункция левой

верхнечелюстной пазухи, получено слизисто-геморрагическое отделяемое. Повторно осмотрен оториноларингологом (12.07.2022): Острый посттравматический риносинусит. Многооскольчатый перелом задней, нижней, верхней стенок верхнечелюстной пазухи слева. Многооскольчатый перелом решетчатого лабиринта слева. Перелом нижней стенки основной пазухи. Контрольная рентгеновская компьютерная томография орбит, придаточных пазух носа (13.07.2022): Множественные оскольчатые переломы левой верхнечелюстной пазухи, клеток решетчатого лабиринта, основной пазухи, носовой перегородки. Гемосинус левой верхнечелюстной и лобной пазух. Травматический экзофтальм слева. Эмфизема мягких тканей левой глазницы. Полностью нельзя исключить рентгенконтрастное инородное тело в раневом канале. Выполнено риноэндоскопическое исследование, обнаружен фрагмент крупного деревянного инородного тела в своде носоглотки, инородное тело вколочено в клиновидную кость, неподвижно. 13.07.2022 в 17 ч 00 мин проведена операция: удаление инородного тела, эндоназальное эндоскопическое вскрытие решетчатого лабиринта слева, эндоскопическая эндоназальная гайморотомия верхнечелюстной пазухи слева, микрогайморотомия слева, резекция разможенных травмой тканей (рис. 2). 19.07.2022 выполнено ультразвуковое исследование левого глаза (В-сканирование): в стекловидном теле гетерозоногенные как плавающие, так и фиксированные помутнения (объем уменьшился в сравнении с 11.07.2022) в верхнем секторе – отслойка сетчатки. «Плюс-ткань» не определяется.



Рис. 2. Фото операции: удаление инородного тела, эндоназальное эндоскопическое вскрытие решетчатого лабиринта слева, эндоскопическая эндоназальная гайморотомия верхнечелюстной пазухи слева, микрогайморотомия слева, резецирование размозженных травмой тканей

В стационаре пациент получал медикаментозную терапию: местно капли Ципрофлоксацин 0,3 % 1 к × 4 р/д, Диклофенак 0,1 % 1 к × 4 р/д, Дексаметазон 0,1 % 1 к × 4 р/д, Тропикамид 0,8 % + Фенилэфрин 5,0 %, метилэтилпиридинол 1 % 1 к × 4 р/д, в/в капельно однократно: меглюмина натрия сульфат 1,5 % 200,0 мл 1 р/д, в/м, этамзилат 12,5 % – 4,0 мл (09.07.22–15.07.22), в/м цефтриаксон 1,0 2 р/д (09.07.22–11.07.22), дексаметазон 8,0 2 мл 1 р/д (09.07–17.07.22), дексаметазон 8,0 мг 2,0 мл 1 р/д (18.07.22–27.07.22), АС ПСС по Безредко (09.07.2022), в/в однократно транексамовая кислота 10,0, в/в меропенем 2 г 3 р/д на 200 мл физиологического раствора (11.7.22–21.07.2022), в/м Метилэтилпиридинол (12.07.22–27.07.22). На фоне лечения состояние пациента улучшилось, инфекция купирована, проведена профилактика осложнений. При выписке острота зрения правого глаза = 0,2 с sph-1.5D cyl -1.5 D ax 105° = 1.0, ВГД = Тп (пальпаторно). Острота зрения левого глаза = 1/∞ PrLinc, ВГД = Тп (пальпаторно). При осмотре края раны левого глаза – спокойные, отделяемого по дренажам нет, положение глаза – правильное, подвижность – в полном объеме, левый глаз спокоен, роговица – прозрачная, зрачок – круглой формы, медикаментозный мидриаз, хрусталик – прозрачный, факоднез, в стекловидном теле – кровь сплошь, глужележащие среды не видны.

Пациент проконсультирован в Консультативно-диагностическом центре «Измайловский» (15.08.2022), рекомендовано хирургическое лечение левого глаза с органосохраняющей целью. В Национальном медико-хирургическом Центре имени Н.И. Пирогова 07.09.2022 проведено оперативное вмешательство: OS Микроинвазивная витрэктомия + ФЭК + ПФОС + ретинопекция + эндотампонада силиконовым маслом 1300. Спустя 10 дней больной осмотрен врачом-офтальмологом, диагноз: Силиконовая тампонада, афакия, локаль-

ная тракционная отслойка сетчатки в зоне склероретинального рубца после ВРХ (07.09.2022) по поводу организовавшегося гемофтальма, катаракты, тракционной отслойки сетчатки после тяжелой открытой травмы тип А зона 2–3 от 09.07.2022 и ПХО от 09.07.2022 левого глаза. ПВХРД, миопия слабой степени правого глаза. Назначено лечение и рекомендована консультация лазерного хирурга для решения вопроса о проведении лазерной иридоэктомии на левом глазу.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье продемонстрирован клинический случай травмы орбиты и соседних анатомических структур, связанный с проникновением деревянного инородного тела. Древесина является часто встречающимся органическим инородным телом среди трансорбитальных проникающих ранений и зачастую переносится хуже в сравнении с травмами, вызванными металлом и стеклом, в связи с тем, что оставшиеся органические вещества могут вызывать воспалительную реакцию и тяжелую инфекцию [6, 11].

Органические интраорбитальные инородные тела трудно идентифицировать и локализовать, несмотря на современные возможности исследований изображений с высоким разрешением [13]. Согласно анализу, проведенному группой китайских ученых, во время первого визита к врачу может возникнуть ошибочный диагноз из-за разнообразия клинических проявлений и визуализационных характеристик внутриорбитальных деревянных инородных тел [14].

При поступлении пациента важно тщательно собрать данные о причине, характере, времени и месте травмы, зарегистрировать данные остроты зрения и клинического осмотра. Тип поражения классифицируется в соответствии с Бирмингемской терминологией травм глаза (БТТГ) (Birmingham Eye Trauma terminology, ВЕТТ) (ВЕТТ), согласно которой внутриглазные инородные тела относятся к открытым травмам глаза [15]. Данная классификация утверждена Американской академией офтальмологии, Международным обществом по травмам глаза, Мировым реестром глазных травм и сообществом витреальных и ретинальных хирургов.

Травма глаза требует максимально информативной диагностики с использованием методов исследования, направленных на прогнозирование исходов заболевания. Традиционным методом исследования при травме глаза является рентгенография, которая позволяет определить наличие инородного тела, его размеры, локализацию, взаимоотношение с анатомическими структурами глаза. Ультразвуковая диагностика (В-сканирование) позволяет получить двухмерное изображение глаза – «срез» глаза в заданной плоскости и достоверно оценить состояние оболочек и стекловидного тела, а также определить внутриглазные инород-

ные тела [16, 17]. Неоспоримым преимуществом данного метода является возможность определения рентггеннегативных инородных тел, точность диагностики которых возрастает при сочетании ультразвукового и рентгенографического методов исследования [18]. Компьютерная томография при переломах костей орбиты позволяет не только судить об изменении ее размеров, что важно для разработки тактики реконструктивного лечения, но и диагностировать инородные тела, как рентгенопозитивные, так и рентггеннегативные, минимальный размер которых составляет всего 0,3 мм. Компьютерная томография дает возможность оценить состояние внутриглазных структур, таких как хрусталик, выявить его фрагментации, изменения плотности, частичное смещение хрусталика из-за неполного разрыва подвешивающих связок (сублюксация). Данные рентгеновской компьютерной томографии можно использовать для оценки состояния стекловидного тела, определения помутнений, наличия шварт, оценки стадии гемофтальма [19]. Магнитно-резонансная томография позволяет получить информацию о состоянии оболочек глаза, хрусталика, стекловидного тела, экстраокулярных мышц и тканей орбиты. Противопоказанием к исследованию является наличие магнитных инородных тел, в том числе и других металлических конструкций, например, кардиостимуляторов или зубных протезов [16].

Раннее удаление инородного тела предотвращает риск развития инфекции и облегчает анатомическую реконструкцию поврежденных структур [20]. Согласно данным анализа 32 случаев внутриглазничного деревянного инородного тела, выполненного группой ученых из Турции, улучшение послеоперационного зрения наблюдалось у 69 % пациентов. Распределение повреждений по орбите было следующим: верхние 28 %, медиальные 25 %, латеральные 22 %, нижние 16 % и задние 9 %, а промежуток времени от травмы до поступления коррелировал с размером инородного тела [21].

Таким образом, комплексное обследование и тщательный сбор анамнеза при травме орбиты позволяет установить характер травмы и инородного предмета, определить распространенность повреждения структур глаза, объем консервативного и хирургического лечения. В рассматриваемом клиническом случае благодаря работе специалистов

разных профилей удалось предотвратить осложнения, связанные с проникновением органического инородного тела, добиться улучшения общего состояния пациента. В связи с отсутствием наружных доступов удалось сохранить внешний вид пациента, остался только рубец на месте входных ворот инородного тела (рис. 3). Безусловно, такая травма



Рис 3. Фото пациента спустя месяц после травмы

не пройдет бесследно, и пациенту еще предстоит пройти длительный путь реабилитации.

Стоит отметить, что травма орбиты, связанная с проникновением рентгеноконтрастных инородных тел, остается важной проблемой в медицине, требующей от врача особой клинической настороженности, подробного сбора анамнеза, своевременной диагностики и рационального хирургического и консервативного лечения. Все это в совокупности позволит сохранить пациенту жизнь, предупредить зрительные и глазодвигательные расстройства органа зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При травме орбиты с проникновением инородного тела важным является точный сбор анамнеза, своевременная диагностика и рациональное хирургическое и консервативное лечение, а также участие мультидисциплинарной команды врачей офтальмологического и оториноларингологического профиля. Все это позволит избежать серьезных осложнений и предупредить зрительные и глазодвигательные расстройства органа зрения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Абдуршина Э.О. Вариант тактики ведения пациента с проникающим ранением орбиты (клинический случай). Актуальные проблемы офтальмологии. Раздел II. Новые методы диагностики в офтальмологии. 2008. Abdurshina EO. A variant of the tactics of managing a patient with a penetrating wound of the orbit (clinical case). Actual problems of ophthalmology. Section II. New diagnostic methods in ophthalmology. 2008. (In Russ.). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?6028>
2. Agarwal PK, Kumar H, Srivastava PK. Unusual orbital foreign bodies. *Ind J Ophthalmol.* 1993;41(3):125–127. Singh P, Desai A, Das D, Bajaj MS. Large wooden orbital foreign body: case report and literature review. *Trop Doct.* 2021;51(2):235–237. <https://doi.org/10.1177/0049475520946167>.
3. Дроздова Е.А., Бухарина Е.С., Хакимова Г.М. Диагностика деревянных инородных тел орбиты. Новые технологии в офтальмологии. Казань ; 2011. С. 130–132.

- Drozdova EA, Bukharina ES, Khakimova GM. Diagnosis of wooden foreign bodies of the orbit. New technologies in ophthalmology. Kazan ; 2011. pp. 130–132. (In Russ.).
URL: <https://okoris.ru/specialistam/stati/travma-orbity/diagnostika-derevjannykh-inorodnykh-tel-orbity/>
4. Сироткина И.А., Хакимова Г.М., Куличкова В.Н., Бухарина Е.С. Комплексная диагностика и лечение травмы орбиты. Научно-практическая конференция офтальмологов с международным участием, посвященная 75-летию со дня основания Института им. Филатова. Одесса ; 2011. С. 190–191.
Sirotkina IA, Khakimova GM, Kulichkova VN, Bukharina ES. Comprehensive diagnosis and treatment of orbital trauma. Scientific and practical conference of ophthalmologists with international participation, dedicated to the 75th anniversary of the founding of the Filatov Institute. Odessa ; 2011. pp. 190–191. (In Russ.).
URL: <https://okoris.ru/specialistam/stati/travma-orbity/kompleksnaja-diagnostika-i-lechenie-travmy-orbity/>
5. Moretti A, Laus M, Crescenzi D et al. Peri-orbital foreign body: a case report. J Med Case Rep. 2012;6:91. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-91>.
6. Михайлова Е.А., Николаенко В.П. Гигантское инородное тело глазницы и верхнечелюстной пазухи. Офтальмологические новости. 2013;VI(1):78–81.
Mikhailova EA, Nikolaenko VP. Giant foreign body of the orbit and maxillary sinus. Ophthalmological News = Oftal'mologicheskie novosti. 2013;VI(1):78–81. (In Russ.).
7. Копеева В.Г. Глазные болезни. Основы офтальмологии. М ; Изд-во «Офтальмология» : 2012. 560 с. Глава 23. Травмы органа зрения.
Kopaeva V.G. Eye Diseases. Fundamentals of ophthalmology. M ; Publishing house Ophthalmology : 2012. 560 с. Chapter 23. Traumas of the visual organ.
URL: http://vmeye.org/sait/?page=24&id=Oftalmologiya_osnov_des_kopaeva_2012&menu=Oftalmologiya_osnov_des_kopaeva_2012
8. Lakshmanan A, Bala S, Evans Belfer KF. Intraorbital organic foreign body – a diagnostic challenge. Orbit. 2008;27(2):131–133. <https://doi.org/10.1080/01676830701512650>.
9. Markowski J, Dziubdziela W, Gierek T et al. Intraorbital foreign bodies – 5 own cases and review of literature. Otolaryngol Pol. 2012;66(4):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2012.05.012>.
10. Yao Y, Shen F, Chen A et al. Percutaneous endoscopic removal of a residual foreign body at the orbital-cranial region after transorbital penetrating injury: a novel minimally invasive technique. Chin Neurosurg J. 2017;38:3. <https://doi.org/10.1186/s41016-017-0102-7>.
11. Махианов Р.Х. Случай из практики: инородное тело орбиты, сочетанное с субконъюнктивальным контузионным разрывом глазного яблока. Точка зрения. Восток – Запад. Раздел VIII Травма органа зрения. Реконструктивные и пластические операции. 2012. С. 425–427.
Makhianov RKh. A case from practice: a foreign body of the orbit, combined with a subconjunctival contusion rupture of the eyeball. Point of view. East – West. Section VIII Injury of the organ of vision. Reconstructive and plastic surgeries. 2012. pp. 425–427. (In Russ.). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?11456>
11. Cartwright MJ, Kurumety UR, Frueh BR. Intraorbital wood foreign body. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1995;11(1):44–48. <https://doi.org/10.1097/00002341-199503000-00008>.
12. You Y, Shi B-J, Wang X-Y et al. Intraorbital wooden foreign bodies: case series and literature review. Int J Ophthalmol. 2021;14(10):1619–1627. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.10.21>.
- Baillif S, Paoli V. Open-globe injuries and intraocular foreign bodies involving the posterior segment. J Fr Ophtalmol. 2012;35(2):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.08.003>.
13. Современная офтальмология: Руководство. 2-е изд. под ред. В.Ф. Даниличева. 2009. 688 с. (глава 7. Лучевые методы диагностики).
Modern Ophthalmology: Manual. 2nd ed. edited by VF Danilichev. 2009. 688 p. (Chapter 7. Radial methods of diagnosis). (In Russ.).
14. Фридман Ф.Е., Коган М.А. УЗД в офтальмологии: принципы, методы, аппаратура. Применение ультразвука в офтальмологии: Сб. науч. тр. М ; 1978. Вып. 23. С. 4–14.
Fridman FE, Kogan MA. Ultrasound in ophthalmology: principles, methods, equipment. Application of ultrasound in ophthalmology: Sat. scientific tr. M ; 1978. Issue. 23. pp. 4–14. (In Russ.).
15. Красновидов М.М., Михайлов А.И., Сухопара Н.А. Современные методы диагностики и лечения огнестрельных ранений глазного яблока. Военно-медицинский журнал. 1976;8:67–68.
Krasnovidov MM, Mikhailov AI, Sukhopara NA. Modern methods of diagnosis and treatment of gunshot wounds of the eyeball. Military Medical Journal = Voенно-medicinskij zhurnal. 1976;8:67–68. (In Russ.).
16. Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Луговкина К.В., Хральцова М.А. Объективная оценка иридоцилиарного комплекса у пациентов с подозрением на наличие постконтузионного циклодиализа. Практическая медицина. 2012;4–2(59):183–186.
Gundorova RA, Alekseeva IB, Lugovkina KV, Khraltsova MA. Objective assessment of the iridociliary complex in patients with suspected post-concussion cyclodialysis. Practical Medicine = Prakticheskaja medicina. 2012;4–2(59):183–186. (In Russ.).
- Bartkowski SB, Kurek M, Stypulkowska J et al. Foreign bodies in the orbit. Review of 20 cases. J Maxillofac Surg. 1984;12(3):97–102. [https://doi.org/10.1016/s0301-0503\(84\)80221-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0503(84)80221-0).
17. Taş S, Top H. Intraorbital wooden foreign body: clinical analysis of 32 cases, a 10-year experience. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2014;20(1):51–55. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.93876>.

Сведения об авторах**А.В. Колесников**

– доктор медицинских наук, доцент,
kolldoc@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

Д.С. Пшенников

– кандидат медицинских наук, доцент,
pshennikovd@mail.ru

И.В. Кирсанова

– ассистент кафедры,
kirsanova-iv@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

Д.Д. Кочетыгова

– студентка, kochetygovadasha@mail.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.

Статья поступила в редакцию 06.12.2022; одобрена после рецензирования 09.03.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about authors**A.V. Kolesnikov**

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, kolldoc@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

D.S. Pshennikov

– PhD in Medicine, Associate Professor, pshennikovd@mail.ru

I.V. Kirsanova

– Department assistant, kirsanova-iv@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

D.D. Kochetygova

– Student, kochetygovadasha@mail.ru

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding

Ethics approval is not applicable.

Informed consent was signed by the patient's legal representative.

The article was submitted 06.12.2022; approved after reviewing 09.03.2023; accepted for publication 02.05.2023.

**Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина
в развитии эндогенных депрессивных расстройств**Дмитрий Александрович Шелег^{1✉}, Максим Николаевич Карагяур²,
Александра Леонидовна Примак³, Елена Арсланалиевна Нейфельд⁴^{1,4} Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва,
Россия^{2,3} Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
✉ sheleg-da@mail.ru**Аннотация**

Введение. Распространенность депрессии в среднем составляет примерно 6 % от всего населения. Наследуемость депрессии составляет от 28 % до 44 %. Генетическая предрасположенность может быть обусловлена полиморфизмами генов, участвующих в процессах функционирования и морфогенеза головного мозга: балансе моноаминов, действии навигационных молекул и их рецепторов. **Цель работы** – определить роль генов, регулирующих процессы миграции нервных клеток и направленного роста нервных волокон навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ) в развитии эндогенной депрессии и шизофрении в российской популяции. **Материалы и методы.** На первом этапе исследования был выполнен поиск научной литературы в базе данных MedLine. Первичная распространенность геномных вариантов будет установлена с помощью полногеномного секвенирования 20 пациентов с тяжелыми формами шизофрении и эндогенной депрессии. Далее в исследовании примут участие не менее 100 пациентов в каждой группе и 100 человек здоровых доноров. **Результаты и обсуждение.** Рецептор урокиназы (uPAR) участвует в нейрогенезе, регулируя траекторию роста аксонов. Уровень suPAR в плазме крови может выступать в роли биомаркера слабовыраженного воспаления, лежащего в этиологии депрессии. Уровень suPAR в плазме можно считать прогностическим фактором эффективности сочетанной терапии антидепрессантами и противовоспалительными препаратами. Молекулы суперсемейства кадгеринов участвуют в развитии нервной системы, передаче межклеточных сигналов и регулировании пластичности нервных клеток. Полиморфизмы генов CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 демонстрируют корреляцию с наличием депрессии. Адипонектин – гормон, выделяемый жировой тканью. Один из рецепторов адипонектина, AdipoR2, стимулирует нейронную пластичность, ингибирует воспаление и оксидативный стресс. У пациентов с депрессией концентрация адипонектина в плазме снижается. **Заключение.** Накопленные исследователями результаты свидетельствуют в пользу важной роли uPAR и Т-кадгерина в процессах развития головного мозга, а главное в патогенезе развития эндогенных депрессий.

Ключевые слова: депрессия, урокиназа, т-кадгерин, адипонектин

Для цитирования: Шелег Д.А., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Нейфельд Е.А. Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина в развитии эндогенных депрессивных расстройств. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):96–107. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-96-107>

© Шелег Д.А., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Нейфельд Е.А., 2023

© Sheleg D.A., Karagyaur M.N., Primak A.L., Neyfeld E.A., 2023

The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of endogenous depressive disorders

Dmitrij A. Sheleg¹✉, Maksim N. Karagyaur², Aleksandra L. Primak³, Elena A. Neyfeld⁴

^{1,4} Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

^{2,3} Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

✉ sheleg-da@mail.ru

Abstract

Introduction The prevalence of depression averages approximately 6 % of the total population. The heritability of depression ranges from 28 % to 44 %. Genetic predisposition may be due to polymorphisms of genes involved in the processes of functioning and morphogenesis of the brain: the balance of monoamines, the action of navigational molecules and their receptors. **Purpose of the study** To determine the role of genes that regulate the processes of nerve cell migration and directed growth of nerve fibers of navigation receptors (PLAUR and CDH13) or their ligands (PLAU, PLAT, ADIPOQ) in the development of endogenous depression and schizophrenia in the Russian population. **Materials and methods** At the first stage of the study, the scientific literature was searched in the MEDLINE database. The primary prevalence of genomic variants will be established using whole genome sequencing of 20 patients with severe forms of schizophrenia and endogenous depression. Further, at least 100 patients in each group and 100 healthy donors will take part in the study. **Results and discussion** The urokinase receptor (uPAR) is involved in neurogenesis by regulating the trajectory of axonal growth. The level of suPAR in blood plasma can act as a biomarker of mild inflammation underlying the etiology of depression. The level of suPAR in plasma can be considered a predictor of the effectiveness of combination therapy with antidepressants and anti-inflammatory drugs. Molecules of the cadherin superfamily are involved in the development of the nervous system, the transmission of intercellular signals, and the regulation of neuronal plasticity. Polymorphisms of the CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 genes demonstrate a correlation with the presence of depression. Adiponectin is a hormone secreted by adipose tissue. One of the adiponectin receptors, AdipoR2, stimulates neuronal plasticity and inhibits inflammation and oxidative stress. Plasma concentrations of adiponectin are reduced in depressed patients. **Conclusion** The results accumulated by researchers testify in favor of the important role of uPAR and T-cadherin in the processes of brain development, and most importantly, in the pathogenesis of the development of endogenous depressions.

Keywords: depression, urokinase, t-cadherin, adiponectin

For citation:

Sheleg DA, Karagyaur MN, Primak AL, Neyfeld EA. The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of endogenous depressive disorders. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):96–107. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-96-107>

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность депрессии значительно различается в разных странах, но в среднем составляет примерно 6 % среди всего населения [1]. Депрессия – это тяжелое психическое состояние, относящееся к аффективным расстройствам. В типичных случаях депрессия характеризуется наличием депрессивной триады: пониженным настроением, замедлением темпа мышления и замедлением двигательных реакций. При явной выраженности всех трёх симптомов речь идёт о «психической» депрессии с нежеланием жить и суицидальными попытками. В соматической практике и пограничной психиатрии врач чаще имеет дело с неразвернутыми и атипичными картинами депрессии, диагноз которой представляется затруднительным [2].

Рекуррентная депрессия является хроническим заболеванием, характеризующимся повторяющимися депрессивными эпизодами, сменяющимися периодами ремиссии. Рекуррентная депрессия занимает лидирующее положение среди других медицинских заболеваний по количеству лет, сопровождающихся нетрудоспособностью, составляя серьезное экономическое бремя для общества [3]. Клинически депрессия является весьма гетерогенным расстройством, как по своим психопатологическим проявлениям, так и по вариантам течения и реакции на терапевтические воздействия [4].

Большинство пациентов не достигают полной ремиссии после начального лечения, а около трети всех больных страдают резистентной к лечению депрессией [5]. Депрессия является ведущей причиной инвалидности во всем мире [6] и связана с повышенным

риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни [7]. Депрессия является ведущим фактором риска суицида, так как более $\frac{2}{3}$ самоубийств в США приходится на пациентов с депрессией [8].

Существуют данные, свидетельствующие о наследуемой предрасположенности к развитию депрессивных расстройств. Так, пробандная конкордантность для депрессивного расстройства составляет 34 % для однойцевых близнецов по сравнению с 26 % для разнородных близнецов [9].

По данным эпидемиологических исследований наследуемость депрессивного расстройства составляет от 28 % до 44 % [10].

Генетическая предрасположенность может быть обусловлена мутациями или полиморфизмами генов, участвующих в процессах функционирования и морфогенеза головного мозга: балансе моноаминов, действии навигационных молекул, нейротрофинов и их рецепторов.

Основной механизм действия обычно используемых для лечения депрессии антидепрессантов заключается в увеличении в синаптической щели количества одного или нескольких моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина. Однако ингибиторы обратного захвата нейротрансмиттеров приводят к ремиссии только примерно у 30–45 % пациентов, следовательно, помимо моноаминов в патогенезе депрессии могут играть роль и другие факторы [11].

Одним из генов, нарушения которого ассоциируются с развитием широкого спектра психических расстройств (аутизм, шизофрения, депрессия), является ген рецептора урокиназы uPAR (PLAUR) – компонента фибринолитической системы крови, но механизм этого эффекта до последнего времени не был установлен. Близкой по структуре и функции к uPAR молекулой является T-кадгерин, навигационный рецептор и молекула межклеточной адгезии.

Понимание роли навигационных молекул, в частности uPAR, T-кадгерина и их лигандов (адипонектина и др.), в процессах морфогенеза, а также знание о конкретных генетических вариантах данных генов, приводящих к неправильной закладке мозга, позволит не только предсказывать вероятность развития психических нарушений, но и осуществлять их своевременную профилактику, определять наиболее подходящую терапевтическую стратегию в зависимости от формы заболевания и, что самое главное, разрабатывать эффективные методы пренатального скрининга, этиотропной и патогенетической терапии.

Цель работы – определить роль генов, регулирующих процессы миграции нервных клеток и направленного роста нервных волокон навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ) в развитии эндогенной депрессии и шизофрении в российской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был выполнен поиск

научной литературы в базах данных MedLine, PreMedLine, OldMedLine, PubMed Central и книжной коллекции NCBI. Поиск проводился при помощи MeSH: depression, urokinase-type plasminogen activator, cadherins, adiponectin. Глубина поиска в годах составляла 10 лет. В работу были приняты метаанализы, исследования, проведенные на больших группах пациентов и лабораторных животных. Источники, содержащие противоречивые результаты и малые выборки пациентов и лабораторных животных, в работе не рассматривались.

Первичная распространенность вышеозначенных геномных вариантов будет установлена с помощью полногеномного секвенирования 20 пациентов с тяжелыми формами параноидной шизофрении (непрерывный и эпизодический тип) и эндогенной депрессии, с ранней манифестацией и предположительно выраженным наследственным компонентом.

Далее в исследовании примут участие пациенты психиатрических клиник Москвы и Московской области с диагнозами «параноидная шизофрения» и «эндогенная депрессия» (не менее 100 в каждой группе и 100 человек здоровых доноров). Клинический материал планируется набирать на базе Центральной клинической психиатрической больницы, Психиатрической больницы №5 (Московская область).

В работе будут применены биохимический, анамнестический, эпидемиологический, молекулярно-генетический анализ с целью исследования роли рецепторов uPAR, T-кадгерина и их лигандов в развитии психических заболеваний, впервые будет изучена степень ассоциации полиморфизмов генов с временем манифестации и тяжестью течения шизофрении и эндогенной депрессии.

С использованием прикладных методов генетико-статистического анализа, метаанализа и биоинформатики, впервые будет изучена причинно-следственная связь между наличием полиморфизмов в генах и развитием параноидной шизофрении и депрессии. Впервые будет изучена взаимосвязь между содержанием белков uPA, uPAR, tPA, плазминогена, T-кадгерина и адипонектина в сыворотке крови индивидуумов и степенью прогрессирования/фазой развития психического заболевания. Создание уникальной коллекции, включающей образцы ядроклеточных клеток крови и сыворотки крови пациентов трех групп: с диагнозом параноидная шизофрения непрерывный тип течения не менее 100 человек, эндогенная депрессия не менее 100 человек и группа здоровых доноров не менее 100 человек. Количество образцов в каждой группе – не менее 100 человек, равное соотношение мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гетерогенность депрессии

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания признает не менее 256 уникальных проявлений

симптомов, которые соответствуют критериям большого депрессивного расстройства. Многочисленные проявления депрессии способствуют диагностической гетерогенности. Около 75 % пациентов с депрессией имеют как минимум одно сопутствующее нейропсихиатрическое заболевание, чаще всего генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, различные фобии и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, а также обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности и расстройства личности [12].

За неимением лучших альтернатив большинство исследований на сегодняшний день рассматривают депрессию как однородное заболевание, однако этот подход может приводить к неточным результатам научных исследований. Различия между вариантами депрессивных расстройств приобретают особую значимость в исследованиях, направленных на поиск нейробиологических причин, маркеров заболевания и способов их лечения [13].

Таким образом, существует острая необходимость в исследованиях, направленных на понимание нейробиологической основы гетерогенности депрессии, определение специфических для подтипа механизмов и разработку новых стратегий лечения. С появлением крупных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) депрессии генетикам удалось идентифицировать множественные генетические варианты, которые могут являться важным фактором гетерогенности [14].

Пациенты, страдающие депрессией, различаются по возрасту начала заболевания, частоте и продолжительности эпизодов. Все эти особенности могут иметь нейробиологическую основу [15]. Возраст начала связан с тяжестью депрессии и частотой рецидивов и также может быть связан с различными биологическими процессами [16]. Кроме того, пол является одним из наиболее важных факторов риска депрессии и может способствовать диагностической неоднородности, однако механизм этой взаимосвязи пока не определен [17]. При схожих провоцирующих факторах так же наблюдается неоднородность поведенческих реакций. Один и тот же стрессор может вызывать гетерогенные нейробиологические эффекты у разных людей в зависимости от их жизненного анамнеза, включая воздействие известных факторов риска, таких как пренебрежительное или жестокое обращение в раннем детстве, финансовая незащищенность, дискриминация, неравенство в доходах и другие социально-экономические различия [15].

Как и большинство психических расстройств, депрессия демонстрирует крайне полигенный характер наследования, а индивидуальный риск определяется сложными взаимодействиями между большим количеством генетических вариантов и средовыми факторами [18].

Существует несколько подходов к классификации депрессий. В отечественной литературе принят подход, основанный на выделении ведущего аффекта. В основном авторы выделяют тоскливый, тревожный и апатический аффект, сочетание которых вызывает формирование специфических идеаторных и моторных нарушений: тоскливую, апатическую, катестическую и тревожную депрессию.

Для тоскливой депрессии характерно выраженное проявление всей депрессивной триады, наличием меланхолии с беспричинным пессимизмом, унынием, «витализацией» депрессивного настроения – отражением эмоциональных переживаний в ощущении своего тела и острым чувством виновности [19].

В проявлениях катестетической (соматизированной) депрессии преобладают соматовегетативные и астенические симптомокомплексы: жалобы на общее плохое физическое самочувствие, при котором аффективные проявления не носят характера витальности и развиваются с преобладанием тревоги и подавленности [20].

Апатическая депрессия манифестирует внезапным чувством отрешенности от всех переживаний, отсутствием заинтересованности в результатах своей деятельности. Изменившееся самоощущение резко контрастирует с воспоминаниями о доболезненном периоде, а неотступные мысли о самоубийстве часто побуждают больных к многократным суицидальным попыткам [21].

При тревожной депрессии направленность переживаний в отличие от тоскливой депрессии ориентирована не в прошлое, а в будущее и сопровождается наплывом овладевающих тревожных представлений о возможных предстоящих неприятностях. При этом идеи малоценности и самообвинения формировались на фоне тревожных ожиданий и опасений с направленностью переживаний «вовне» [22].

Второй подход к классификации депрессивных расстройств основан на этиологическом критерии. Так, выделяются депрессивные расстройства, имеющие внутреннюю биологическую причину – эндогенная депрессия, и внешнюю – реактивная депрессия. Факторы, вызывающие эндогенную депрессию, и факторы, провоцирующие реактивную депрессию, относятся к двум принципиально различным классам причин. К первым относятся генетические, биохимические материальные процессы, происходящие во внутренней среде организма; ко вторым – социальные, психологические процессы, определяющие адаптацию личности [19].

Биологические механизмы развития депрессии точно не установлены, что отчасти связано с нечеткостью современных диагностических критериев, а отчасти – с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов [4]. Одной из основных моделей развития депрессии

является нейромедиаторная модель, основанная на связи депрессии со снижениями уровней моноаминов [4], недостаточностью глутаматергической [23] и ГАМК-ергической передачи [24]. Кроме того, депрессивная симптоматика коррелирует со снижением синтеза холестерина [25], нарушением системы эндогенных опиатов [26]. При депрессии наблюдается усиление секреции цитокинов [27]. Наследственная предрасположенность и вклад различных генетических факторов в развитие заболевания в настоящее время также не вызывают сомнений [4].

Многие из приведённых выше моделей находятся в тесном взаимодействии или являются частью более известных моделей – нейромедиаторной, стресс-диатезной или хронобиологической. Большинство механизмов описано одновременно при неврологических и психических заболеваниях, поскольку различные сферы мозговой деятельности тесно связаны между собой и интегрированы в целостную систему человеческой психики. Депрессия не является однородным заболеванием и может быть вызвана различными причинами. Эта гетерогенность отражена в современных диагностических критериях, которые пока основаны более на феноменологическом, синдромальном подходе, чем на нозологической, медицинской модели [4].

Урокиназа

Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR, также известный как CD87) представляет собой заякоренный белок гликозилфосфатидилинозитола (GPI), обнаруженный на клеточной поверхности, и в основном экспрессирующийся в эндотелиальных и гемопоэтических клетках, таких как нейтрофилы, моноциты и активированные Т-лейкоциты. На молекулярном уровне uPAR является высокоаффинным рецептором сериновой протеазы урокиназного типа активатора плазминогена (uPA), но также может служить лигандом для некоторых интегринов. Как следствие, uPAR участвует в целенаправленном протеолизе и клеточной адгезии/миграции. На системном уровне важность uPA/uPAR подтверждается тем фактом, что мыши с дефицитом uPA или uPAR погибают от инфекций из-за дефектного рекрутирования моноцитов, Т-клеток и нейтрофилов. uPAR высвобождается из клеток с образованием растворимого uPAR (suPAR), который можно измерить в крови. suPAR является новым маркером воспаления, который, в отличие от многих других маркеров воспаления, стабилен во времени и не подвержен суточным колебаниям, что делает его хорошим биомаркером хронических воспалительных состояний. Уровни suPAR отражают состояние воспаления в организме и положительно коррелируют с провоспалительными биомаркерами, такими как лейкоциты, TNF- α и СРБ [28].

Деградация внеклеточного матрикса играет важную роль в морфогенезе, ангио- и нейрогене-

зе, заживлении ран, воспалении, канцерогенезе и других процессах. uPAR является важным участником процессов, регулирующих внеклеточный протеолиз, адгезию клеток к внеклеточному матриксу, их миграцию по градиенту хемокинов, пролиферацию и выживаемость с участием рецепторов факторов роста. Отсутствие трансмембранного и цитоплазматического доменов делает uPAR высокоподвижным на мембране клеток и способствует привлечению латеральных партнеров для реализации его сигнальных эффектов. Показано участие рецептора fMLP-хемокина FPRL в регуляции uPAR-зависимого хемотаксиса. Более того, миграция нейрональных предшественников и их созревание в нейроны при формировании структур головного мозга в эмбриогенезе также регулируется рецепторами хемокинов. Установлено, что uPAR регулирует траекторию роста аксонов. Установлено также, что в основе регуляции направленного роста аксонов при их регенерации лежит взаимодействие uPAR с рецептором хемокинов FPRL1. Эти данные выявляют новые механизмы участия урокиназной системы в регуляции направленного роста аксонов [29].

Предполагается, что активация иммунной системы способствует развитию депрессии. У пациентов с диагнозом MDD обнаруживают повышенный уровень некоторых цитокинов в крови, в особенности TNF- α и IL-6 [30].

Есть также исследования, связывающие воспаление с суицидальными наклонностями. Постмертные исследования мозга жертв самоубийств показали высокие уровни IL-4 и IL-13 в орбитофронтальной области коры [31].

Интересно также, что лечение целекоксибом (НПВП) совместно с ребоксетином (ингибитор обратного захвата норадреналина) показало более эффективный терапевтический эффект при MDD. Этот эффект может быть объяснён тем, что у ряда пациентов депрессия развивается на фоне слабовыраженного воспаления, участвующего неким образом в её патогенезе. Уровень suPAR в плазме крови может выступать в роли биомаркера слабовыраженного воспаления у пациентов с MDD и у пациентов, недавно предпринявших попытку самоубийства. Как у пациентов с депрессией, так и у лиц, пытавшихся покончить с собой, уровень suPAR в плазме был повышен по сравнению с контрольной здоровой группой. Уровень suPAR в плазме можно считать одним из прогностических факторов эффективности лечения с применением антидепрессантов в сочетании с противовоспалительными препаратами [11].

Другие исследования депрессивных расстройств также выявили повышенные концентрации uPAR и suPAR у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению со здоровыми людьми. Хотя uPAR является неспецифическим фактором воспаления, и его повышенные концентрации на-

блюдаются при различных заболеваниях, он может быть полезен в качестве инструмента скрининга у пациентов с психическими заболеваниями [32].

Механизм, который может объяснить увеличение и корреляцию между уровнями uPAR и TNF- α у пациентов с депрессией, может быть связан с передачей сигналов uPAR. Различные типы иммунных клеток (моноциты, макрофаги, нейтрофилы) экспрессируют большое количество uPAR, который может активировать факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа В (NF κ B), и способствовать секреции цитокинов, включая TNF- α [33].

Кроме того, повышенная концентрация uPAR способствует воспалению, опосредованному отложением и распадом внесосудистого фибрина [34].

Т-кадгерин

Молекулы суперсемейства кадгеринов участвуют в формировании и развитии нервной системы, передаче межклеточных сигналов и регулировании пластичности нервных клеток, что делает их объектом пристальных исследований психиатров [35].

Кадгерины представляют собой кальций-зависимый класс трансмембранных белков, действующих как молекулы клеточной адгезии и образующих слипчивые соединения (A) для связывания клеток внутри тканей и межклеточной коммуникации. Также известно, что они участвуют в межклеточном распознавании и передаче сигналов. Секвенирование генома человека выявило более 110 разновидностей белков этого суперсемейства [36].

Молекулы кадгерина имеют большие внеклеточные домены (также известные как ECs кадгериновые сегменты), содержащие специфичные для кадгерина повторы, число которых варьируется от 1 до 34. Это домен выполняет функцию межклеточной адгезии. Внутриклеточный домен содержит консервативные мотивы, служащие для образования комплексов с катенинами. Внутриклеточный домен классических кадгеринов связывается с молекулами p120-катенин и β -катенин (членами семейства белков armadillo, которые участвуют в клеточной адгезии и передаче сигналов), а β -катенин, в свою очередь, связывает α -катенин, образующий комплекс с актиновым цитоскелетом [37].

Кадгерины широко экспрессируются в центральной нервной системе и играют критическую роль в развитии эмбриональной нервной трубки, конусов роста аксонов, морфогенезе и поддержании работы синапсов. Слипчивые соединения обеспечивают прочные механические связи между соседними клетками в эпителиальной и эндотелиальной ткани. В нейронах кадгерины связывают пре- и постсинаптическую мембраны. Внутриклеточные домены кадгеринов, связаны с цитоскелетом посредством катенинов, что делает возможным преобразование внеклеточных сигналов во внутриклеточные события, вызывающие изменения в цитоскелете. Таким образом комплекс кадгерин-катенин регулирует структуру дендритов

и синапсов, а также морфогенез шипиков в центральной нервной системе [38].

За более чем двадцать лет интенсивных исследований удалось идентифицировать локусы кадгерина, связанные с патогенезом таких психических расстройств, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), шизофрения, биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство (MDD) [35].

Кадгерин-13 (CDH13) является атипичным членом семейства кадгеринов. В нем отсутствуют как трансмембранные, так и цитоплазматические домены, он связан с плазматической мембраной через гликозилфосфатидилинозитоловый фрагмент. Это позволяет CDH13 осуществлять межклеточную передачу сигналов, дисфункция которых, как считается, связана с этиологией психических заболеваний [39].

Экспрессия мРНК и белка CDH13 подавляется во многих линиях и тканях опухолевых клеток человека. Например, считается, что CDH13 является ранним биомаркером рака легкого из-за сниженной экспрессии метилирования. Это также мощный прогностический фактор для прогноза рака легких, рака яичников и рака пищевода. CDH13 связан с психическими расстройствами, включая наркотическую зависимость. Кроме того, повышенная экспрессия CDH13 подавляет рост нейронов [40].

Практически во всех исследованиях отдельно выделяют ассоциации между геном CDH13 и различными нарушениями развития нервной системы. CDH13 экспрессируется в развивающемся и взрослом мозге, а также в сердечно-сосудистой системе, где он осуществляет свою функцию контроля миграции клеток, роста нейритов и направления аксонов посредством низкоадгезивных гомофильных или гетерофильных взаимодействий. Таким образом, CDH13, как и несколько других молекул клеточной адгезии, может играть двойную роль в головном мозге: в качестве ориентира для мигрирующих нейронов и/или развивающихся аксонов и в качестве модулятора установления специфических синаптических контактов и функции зрелых синапсов. Мнение о том, что CDH13 может сдерживать образование и пластичность синапсов, подтверждается тем, что нокаун CDH13 с помощью РНК-интерференции в культурах гиппокампа приводит к снижению плотности как возбуждающих, так и тормозных синапсов [39].

В полногеномных исследованиях была обнаружена связь большого депрессивного расстройства с геном CDH7 (полиморфизмы rs12605720 и rs1444067). Стоит отметить, что однонуклеотидный полиморфизм rs1444067 также связан с биполярным расстройством [41].

PCDH9 (полиморфизм rs9540720) ассоциирован с развитием большого депрессивного расстройства. Носители аллеля риска (G) rs9540720 имели

тенденцию демонстрировать более уязвимые черты личности и более тяжелые симптомы депрессии по сравнению с носителями защитного аллеля (A) [42]. Предполагается, что большое депрессивное расстройство может иметь общие компоненты генетического риска с шизофренией и биполярным расстройством, так как эти заболевания иногда демонстрируют перекрывающиеся симптомы [43]. Однако этот полиморфизм rs9540720 не был связан с шизофренией и биполярным расстройством, демонстрируя специфичность только для большого депрессивного расстройства [42].

PCDH17 экспрессируется в нейронах миндалевидного тела [44], вдоль синапсов кортико-базальных ганглиев во время синаптогенеза. Полиморфизм PCDH17 (rs9537793) связан с такими аффективными расстройствами как депрессия и биполярное расстройство. Значимые ассоциации rs9537793 с эмоциональными чертами и объемом миндалины свидетельствуют о том, что этот полиморфизм может быть связан с функцией миндалины, лежащей в основе негативной эмоциональной обработки [45].

Кадгеринины играют важную роль в морфогенезе в центральной нервной системе, дифференцировке нейронов и синаптогенезе, процессах, которые, как считается, отклоняются от нормы при СДВГ, РАС, шизофрении, биполярном расстройстве и большом депрессивном расстройстве.

По данным метаанализа 39% (14/36) приоритетных для диагностики психических расстройств вариантов однонуклеотидных полиморфизмов связаны с CDH13. CDH13 экспрессируется в миндалевидном теле, префронтальной коре и височной доле – областях мозга, вовлеченных в этиологию шизофрении, депрессии, СДВГ и РАС [35].

Адипонектин

Адипонектин представляет собой белок из 224 аминокислот, продуцируемый белой жировой тканью. Структура адипонектина состоит из одноцепочечных тримеров, что напоминает мембранную структуру белков семейства C1q и трехмерную структуру белков семейства фактора некроза опухоли (TNF). Из-за своих функциональных адаптаций посредством посттрансляционных модификаций и неустойчивости мономерной формы адипонектин имеет несколько уровней нестабильности, что позволяет предположить его роль в ряде заболеваний человека [46].

Обычно адипонектин существует в виде полноразмерного белка с молекулярной массой 30 кДа (fAd), который циркулирует в виде тримерных, гексамерных комплексов и комплексов более высокого порядка. Адипонектин идентифицируется на основе молекулярной массы этих мультимеров как низкий (тример), средний (гексамерный) и высокий (комплексы более высокого порядка). В кровотоке адипонектин присутствует либо в виде этих полноразмерных форм, либо в виде меньшего

глобулярного фрагмента. Полноразмерный адипонектин расщепляется лейкоцитарной эстеразой с образованием глобулярного адипонектина [47].

Адипонектин имеет два основных рецептора, AdipoR1 и AdipoR2. Оба являются поверхностными мембранными белками с семью трансмембранными доменами. AdipoR1 представляет собой высокоаффинный рецептор для глобулярного адипонектина, а также низкоаффинный рецептор для полноразмерного адипонектина в скелетных мышцах. AdipoR2 является рецептором промежуточной аффинности как для глобулярных, так и для полноразмерных форм адипонектина с высокой молекулярной массой в печени. Адипонектин связывается с рецепторами (AdipoR1 и AdipoR2), чтобы контролировать энергию всего тела, воспалительные реакции, чувствительность к инсулину и процесс сжигания жира [48].

Позже был обнаружен третий рецептор адипонектина (AdipoR3), который экспрессируется в сосудистых эндотелиальных клетках и гладких мышцах. Этот рецептор оказался идентичен T-кадгерину и проявлял чувствительность к гексамерной и высокомолекулярной форме адипонектина. Мутант адипонектина, лишенный консервативного N-концевого остатка цистеина, необходимого для образования гексамера и высокомолекулярных частиц, не связывал T-кадгерин [49].

Однако неясно, происходят ли взаимодействия между адипонектином и T-кадгеринином в головном мозге. Сродство T-кадгерина к изомерам адипонектина с высокой молекулярной массой по сравнению с изоформами с более низкой молекулярной массой может препятствовать внутримозговому взаимодействию, поскольку основная изоформа адипонектина, присутствующая в головном мозге, представляет собой тримерную форму (~80 %), а остальные 20 % преимущественно представляют собой ещё более низкомолекулярные формы [47].

Адипонектин участвует в регуляции многих метаболических процессов, таких как регуляция уровня глюкозы и окисление жирных кислот. Изменения количества адипонектина обычно связаны с ожирением, резистентностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями [50]. За счет активации его рецепторов в гипоталамусе адипонектин способствует регуляции пищевого поведения [51].

Олигомеризация адипонектина индуцирует его связывание с факторами роста, включая тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), основной фактор роста фибробластов (FGF) и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, подобный фактору роста (HB-EGF), что предполагает влияние адипонектина на рост клеток и ремоделирование тканей [52].

Нарушение передачи сигналов адипонектина обычно связано с различными типами метаболических нарушений. Учитывая подтвержденную

взаимосвязь между нарушениями обмена веществ и различными типами хронических заболеваний, адипонектин может способствовать развитию таких заболеваний, как нейродегенерация, психические расстройства и онкологические процессы. В центральной нервной системе адипонектин также широко экспрессируется на различных типах нейронов, согласно информации на Gene Card [50]. На данный момент адипонектин считается не только секретлируемым адипоцитами эндокринным гормоном, но и нейротрофическим фактором, так как нарушение сигнального пути адипонектина в гиппокампе ухудшает нейрогенез и когнитивные способности [53].

Фактически рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются в различных областях мозга, включая гипоталамус, гиппокамп и кору. В то время как AdipoR1 регулирует чувствительность к инсулину посредством активации пути 5 α -AMP-активированной протеинкиназы (AMPK), которая функционирует как датчик внутриклеточного энергетического состояния, и фосфорилирует ацетил-КоА-карбоксилазу (ACC), вызывая усиление окисления жирных кислот и поглощения глюкозы в печени, мышечных клетках и адипоцитах. AdipoR2 стимулирует нейронную пластичность посредством активации пути альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α), который ингибирует воспаление и окислительный стресс. Таким образом адипонектин оказывает нейропротекторное действие за счет снижения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли α (TNF α). И наоборот, высокие уровни факторов воспалительного каскада, по-видимому, ингибируют выработку ADPN, что свидетельствует о двунаправленной модуляции [54].

Сам адипонектин не экспрессируется в головном мозге, но проникает в мозг через периферическое кровообращение, преодолевая гематоэнцефалический барьер. Через AdipoR1 адипонектин осуществляет нейропротекторное действие против повреждений, вызванных неподходящим образом жизни, например, диетой с высоким содержанием жиров. AdipoR1 и AdipoR2 в высокой степени экспрессируются в головном мозге, в частности в гипоталамусе, стволе мозга, гиппокампе и коре. В гипоталамусе через AdipoR1 адипонектин регулирует потребление пищи и расход энергии, в то время как в гиппокампе он, по-видимому, способствует нейрогенезу через AdipoR1 и синаптической функции через AdipoR2. Взаимодействие между ADPN и Т-кадгерином (AdipoR3) в головном мозге неясно. Т-кадгерин представляет собой рецептор, экспрессируемый в головном мозге, но главным образом в сердечно-сосудистой системе, с кардиопротекторной ролью, который регулирует рост, пролиферацию и миграцию клеток [47].

Адипонектин может влиять на центральную

нервную систему благодаря сенсibiliзирующему к инсулину, противовоспалительному, ангиогенному и сосудорасширяющему действию. Хотя первоначально считалось, что адипонектин не проходит через гематоэнцефалический барьер, он может проникать в мозг через периферическое кровообращение и способен контролировать такие функции мозга, как энергетический гомеостаз. Адипонектин также контролирует энергию, массу тела и инактивирует глиальные клетки в головном мозге, предотвращая таким образом воспаление. Кроме того, сигнальные каскады адипонектина контролируют нейрогенез и синаптическую пластичность в гиппокампе и гипоталамусе [55].

Нейрогенез у взрослых определяется как рост и пролиферативный процесс эндогенных нейронных стволовых клеток в нескольких областях мозга, таких как субгранулярная зона гиппокампа, субвентрикулярная зона и обонятельные луковицы [56].

Исследования *in vitro* показали, что адипонектин увеличивает пролиферацию клеток-предшественников гиппокампа путем активации p38MAPK, в то время как дефицит адипонектина вызывает снижение нейрогенеза у взрослых. В частности, адипонектин может напрямую регулировать состояние активации микроглии. Астроциты и макрофаги также обладают рецепторами к адипонектину, что позволяет предположить, что адипонектин может регулировать церебральное и периферическое воспаление [54].

Нарушение регуляции передачи сигналов адипонектина негативно влияет на поддержание синаптической пластичности и ускоряет нейродегенеративный прогресс. Дефицит адипонектина приводит к уменьшению длины дендритов, ветвления и плотности шипиков гранулярных нейронов [57].

Согласно недавнему метаанализу, по сравнению со здоровыми пациентами у пациентов с депрессией концентрация адипонектина в плазме была ниже, а после лечения антидепрессантами наблюдалось повышение концентрации адипонектина [58].

Вероятно, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует депрессии из-за снижения доступности серотонина в головном мозге. Экзогенные глюкокортикоидные препараты, обладающие такими побочными эффектами, как депрессия, оказывают ингибирующее действие на экспрессию адипонектина. Однако у пациентов с более высоким уровнем адипонектина также был более высокий уровень кортизола. Кроме того, уровни адипонектина следуют аналогичным дневным колебаниям кортизола, что позволяет предположить, что на них могут влиять общие регуляторные факторы. Кроме того, экзогенное введение адипонектина через интрацеребровентрикулярный канал приводит к антидепрессантно-поведенческим эффектам, а антидепрессантная активность агонистов рецепторов, активируемых

пероксисомными пролифераторами (PPAR γ) может быть связана с повышенной экспрессией адипонектина [47].

Интрацеребровентрикулярная инъекция адипонектина в модели на мышах ослабляла депрессивные симптомы как у особей с нормальным весом, так и у особей с индуцированным диабетом [59].

Исследования взаимосвязи уровня адипонектина и депрессивной симптоматики дают противоречивые результаты: в одних не было обнаружено различий между пациентами с депрессией и контрольной группой, а в других были замечены более низкие уровни адипонектина у пациентов с депрессией. Дополнительные исследования показали, что уровни периферического адипонектина были значительно ниже у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой при анализе с помощью радиоиммуноанализа (RIA), но не с помощью ELISA [60].

Это открытие, возможно, могло бы объяснить противоречивые результаты исследований, в которых адипонектин измеряли с помощью ELISA [61].

Сам же адипонектин способствует нейрогенезу, ремоделированию дендритов, запускает процессы синаптической пластичности в гиппокампе, что приводит к антидепрессивным эффектам [62].

В ходе реализации данного проекта мы впервые предлагаем системный подход к изучению вариантов генов, ответственных за формирование мозга в эмбриогенезе и нарушения, в которых ассоциированы с развитием психических заболеваний. Мы предлагаем изучить распространенность вариантов таких генов в российской популяции.

Далее в исследовании примут участие пациенты психиатрических клиник Москвы и Московской области с диагнозами «параноидная шизофрения» и «эндогенная депрессия» (не менее 100 в каждой группе и 100 человек здоровых доноров). Клинический материал планируется набирать на базе Центральной клинической психиатрической боль-

ницы, Психиатрической больницы № 5 (Московская область).

В работе будут применены биохимический, анамнестический, эпидемиологический, молекулярно-генетический анализ с целью исследования роли рецепторов uPAR, T-кадгерина и их лигандов в развитии психических заболеваний, впервые будет изучена степень ассоциации полиморфизмов генов с временем манифестации и тяжестью течения шизофрении и эндогенной депрессии.

С использованием прикладных методов генетико-статистического анализа, метаанализа и биоинформатики, впервые будет изучена причинно-следственная связь между наличием полиморфизмов в генах и развитием параноидной шизофрении и депрессии. Впервые будет изучена взаимосвязь между содержанием белков uPA, uPAR, tPA, плазминогена, T-кадгерина и адипонектина в сыворотке крови индивидуумов и степенью прогрессирования/фазой развития психического заболевания. Создание уникальной коллекции, включающей образцы ядроклеточных клеток крови и сыворотки крови пациентов трех групп: с диагнозом параноидная шизофрения непрерывный тип течения не менее 100 человек, эндогенная депрессия не менее 100 человек и группа здоровых доноров не менее 100 человек. Количество образцов в каждой группе – не менее 100 человек, равное соотношение мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные исследователями результаты свидетельствуют в пользу важной роли навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ в процессах развития головного мозга, а главное в патогенезе развития эндогенных депрессий. Дополнительно были обнаружены корреляции депрессивного расстройства с suPAR, CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 и AdipoR2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
2. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Пограничная психиатрия и соматическая патология. М.: Триада; 2001. с. 23–24. Tsygankov BD, Ovsyannikov SA. Borderline psychiatry and somatic pathology. Moscow: Triad; 2001. pp. 23–24. (In Russ.).
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzti M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9).
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11–2):29–40. Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11–2):29–40. (In Russ.).
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
7. Freedland KE, Carney RM, Rich MW. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2011;7(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.08.003>.
8. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(3):395–405. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006943>.

9. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford university press. 2007. pp. 419.
10. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P et al. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in generation scotland: scottish family health study (GS:SFHS). *PLoS One*. 2015;10(11):e0142197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142197>.
11. Ventorp F, Gustaffson A, Träskman-Bendz L et al. Increased soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in plasma of suicide attempters. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140052>.
12. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;30:17–30.
13. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>.
14. Ripke S, Wray NR, Lewis CM et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>.
15. Buch AM, Liston C. Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(1):156–175. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00789-3>.
16. Zisook S, Rush AJ, Lesser I et al. Preadult onset vs. adult onset of major depressive disorder: a replication study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(3):196–205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00868.x>.
17. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med*. 2017;23(9):1102–1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>.
18. Prathikanti S, Weinberger DR. Psychiatric genetics – the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull*. 2005;73–74:107–122. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh055>.
19. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. Руководство по психиатрии. М. : Медицина ; 1999. с. 562–563. Tiganov AS, Snezhnevsky AV, Orlovskaya DD. Guide to Psychiatry. Moscow : Medicine ; 1999. pp. 562–563. (In Russ.) URL: <http://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov1.pdf>
20. Корнилов В.А. Неблагоприятные исходы патологической реакции горя в позднем возрасте. Москва ; 2018. с 94. Kornilov VA. Adverse outcomes of the pathological reaction of grief in late adulthood. Moscow ; 2018. pp. 94. URL: <https://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/diss/Kornilov/диссертация-корнилов.pdf>
21. Вертоградова О.П., Кошкин К.А. Апатическая депрессия: структура и динамика. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(2):26–32. Vertogradova OP, Koshkin KA. Apathetic depression: structure and dynamics. *Social and Clinical Psychiatry = Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2010;20(2):26–32. (In Russ.)
22. Вертоградова О.П., Степанов И.Л., Максимова Н.М. с соавт. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(3):5–10. Vertogradova OP, Stepanov IL, Maksimova NM et al. Clinical and pathogenetic aspects of depression typology. *Social and Clinical Psychiatry = Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2012;22(3):5–10. (In Russ.)
23. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):521–531. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.521>.
24. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193–200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>.
25. Beasley CL, Honer WG, Bergmann K et al. Reductions in cholesterol and synaptic markers in association cortex in mood disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):449–455. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00239.x>.
26. Kennedy SE, Koeppel RA, Young EA, Zubieta J-K. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1199–1208. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1199>.
27. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*. 2008;13(7):717–728. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002055>.
28. Nielsen J, Røge R, Pristed SG et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):764–771. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu118>.
29. Семина Е.В., Рубина К.А., Степанова В.В., Ткачук В.А. Участие рецептора урокиназы и его эндогенных лигандов в развитии головного мозга и формировании когнитивных функций. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(8):881–903. Semina EV, Rubina KA, Stepanova VV, Tkachuk VA. Participation of urokinase receptor and its endogenous ligands in brain development and formation of cognitive functions. *Russian Journal of Physiology*. 2016;102(8):881–903. (In Russ.)
30. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
31. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x>.
32. Małujó-Balcerska E., Kumor-Kisielewska A., Szemraj J., Pietras T. Serum uPAR concentration in patients with a depressive disorders – a preliminary study. *Psychiatr Danub*. 2022;34(1):104–105.
33. Dinesh P, Rasool M uPA/uPAR signaling in rheumatoid arthritis: Shedding light on its mechanism of action. *Pharmacol Res*. 2018;134:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.016>.

34. Leth JM, Ploug M. Targeting the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in human diseases with a view to non-invasive imaging and therapeutic intervention. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:732015. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732015>.
35. Hawi Z, Tong J, Dark C et al. The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(2):168–180. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32592>.
36. Hirano S, Takeichi M. Cadherins in brain morphogenesis and wiring. *Physiol Rev.* 2012;92(2):597–634. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2011>.
37. Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev.* 2006;20(23):3199–3214. <https://doi.org/10.1101/gad.1486806>.
38. Seong E, Yuan L, Arikath J. Cadherins and catenins in dendrite and synapse morphogenesis. *Cell Adh Migr.* 2015;9(3):202–213. <https://doi.org/10.4161/19336918.2014.994919>.
39. Rivero O, Selten MM, Sich S et al. Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. *Transl Psychiatry.* 2015;5(10):e655. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.152>.
40. Liu F-F, Zhang Z, Chen W et al. Regulatory mechanism of microRNA-377 on CDH13 expression in the cell model of Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(9):2801–2808. https://doi.org/10.26355/eurrev.201805_14979.
41. Li X, Wang Q, He K et al. Common variants in the CDH7 gene are associated with major depressive disorder in the Han Chinese population. *Behav Genet.* 2014;44(2):97–101. <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9645-y>.
42. Xiao X, Zheng F, Chang H et al. The gene encoding Protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(5):1128–1137. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.241>.
43. Ding Y, Chang L-C, Wang X et al. Molecular and genetic characterization of depression: overlap with other psychiatric disorders and aging. *Mol Neuropsychiatry.* 2015;1(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000369974>.
44. Hayashi S, Inoue Y, Kiyonari H et al. Protocadherin-17 mediates collective axon extension by recruiting actin regulator complexes to interaxonal contacts. *Dev Cell.* 2014;30(6):673–687. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.07.015>.
45. Chang H, Hoshina N, Zhang C et al. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):400–412. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.231>.
46. de Luis DA, Izaolo O, Primo D et al. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:262–267. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.007>.
47. Bloemer J, Pinky PD, Govindarajulu M et al. Role of adiponectin in central nervous system disorders. *Neural Plast.* 2018;2018:4593530. <https://doi.org/10.1155/2018/4593530>.
48. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>.
49. Hug C, Wang J, Ahmad NS et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(28):10308–10313. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>.
50. Sun L-N, Liu X-L. Functions of adiponectin signaling in regulating neural plasticity and its application as the therapeutic target to neurological and psychiatric diseases. *Rev Neurosci.* 2019;30(5):485–495. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0062>.
51. Kubota N, Yano W, Kubota T et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007;6(1):55–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003>.
52. Wang Y, Lam KSL, Xu JX et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18341–18347. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501149200>.
53. Zhang D, Wang X, Lu X-Y. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. *Endocrinology.* 2016;157(7):2853–2869. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2078>.
54. Rizzo MR, Fasano R, Paolisso G. Adiponectin and cognitive decline. *Int J Mol Sc.* 2020;21(6):2010. <https://doi.org/10.3390/ijms21062010>.
55. Sun L, Li H, Gu P, Cheung CW. Adiponectin regulates thermal nociception in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1356–1367. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.016>.
56. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008;132(4):645–660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>.
57. Zhang D, Wang X, Lu X-Y. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. *Endocrinology.* 2016;157(7):2853–2869. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2078>.
58. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: a challenging task. *Front Pharmacol.* 2019;10:1067. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01067>.
59. Liu J, Guo M, Zhang D et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(30):12248–12253. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202835109>.
60. Carvalho AF, Rocha DAC, McIntyre RS et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2014;59:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.002>.
61. Syk M, Ellstrom S, Mwinji J et al. Plasma levels of leptin and adiponectin and depressive symptoms in young adults. *Psychiatry Res.* 2019;272:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.075>.
62. Formolo DA, Lee TH-Y, Yau S-Y. Increasing adiponergic system activity as a potential treatment for depressive disorders. *Mol Neurobiol.* 2019;56(12):7966–7976. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01644-3>.

Сведения об авторах

Д.А. Шелег

– аспирант, sheleg-da@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2903-466>

М.Н. Карагяур

– кандидат биологических наук,
m.karagyaur@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

А.Л. Примак

– лаборант-исследователь, primak.msu@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-1386-5922>

Е.А. Нейфельд

– кандидат медицинских наук,
ea.neyfeld@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-2647-1284>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022;
одобрена после рецензирования 30.11.2022;
принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

D.A. Sheleg

– Postgraduate student, sheleg-da@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2903-466>

M.N. Karagyaur

– Ph.D. in biology, m.karagyaur@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

A.L. Primak

– Research Laboratory Assistant, primak.msu@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-1386-5922>

E.A. Neyfeld

– Ph.D. in medicine, ea.neyfeld@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-2647-1284>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 07.11.2022; approved
after reviewing 30.11.2022; accepted for publication
02.05.2023.

Обзор литературы

УДК 616.89-008.47-053.8

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-108-117>

Гиперкинетическое расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых

Анна Вадимовна Городничева, Илья Александрович Пономарев,
Алена Петровна Сиденкова✉

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
✉ sidenkovs@mail.ru

Аннотация

Введение. Гиперкинетическое расстройство (ГР) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) традиционно рассматриваются как патология детского возраста, однако частота выявления его среди взрослого населения высока. ГР и СДВГ оказывает значительное влияние на профессиональную, учебную деятельность и социально-бытовые отношения. **Цель работы** – систематизация современных данных в области исследований гиперкинетического расстройства и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у взрослых. **Материалы и методы.** В электронно-поисковой системе PubMed произведен поиск полнотекстовых публикаций метаанализов с 2017 по 2022 гг. по полному совпадению ключевых слов. Критерием невключения публикации в настоящий обзор явилось исследование, проведенное на выборке лиц младше 18 лет. Всего было проверено 154 уникальных ссылки, из них в обзор включены 70 статей. **Результаты и обсуждение.** СДВГ является полиэтиологическим заболеванием. Симптомы СДВГ могут быть ассоциированы с другими патологическими состояниями, что может влиять на патогенетическую и клиническую картину. Ряд авторов рассматривает симптомы СДВГ с точки зрения адаптации к современным условиям информационной среды. Указываются положительные аспекты СДВГ: способность к творческой деятельности, умение находить нестандартные, оригинальные решения, повышенная способность к эмпатии. В ряде современных работ у лиц с СДВГ отмечена повышенная способность к состоянию «гиперфокусировки» на актуальной для индивида деятельности, хотя не все исследователи придерживаются этого мнения. **Заключение.** Клинической сущностью СДВГ является его дизонтогенетический характер. Спектр этиологических факторов, как внешних, так и внутренних, которые могут привести к развитию симптомов СДВГ, достаточно широк, а вероятность наличия коморбидных состояний крайне высока. Не все классификации и критерии диагностики, направленные на выявление симптомов СДВГ у лиц младше 18 лет, могут быть применены в отношении взрослых пациентов, что смещает эпидемиологические показатели в сторону уменьшения расстройства во взрослой популяции.

Ключевые слова: гиперактивность, дефицит внимания, СДВГ у взрослых

Для цитирования: Городничева А.В., Пономарев И.А., Сиденкова А.П. Гиперкинетическое расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):108–117. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-108-117>

© Городничева А.В., Пономарев И.А., Сиденкова А.П., 2023

© Gorodnicheva A.V., Ponomarev I.A., Sidenkova A.P., 2023

Hyperkinetic disorder and attention deficiency and hyperactivity syndrome in adults

Anna V. Gorodnicheva¹, Ilya A. Ponomarev², Alena P. Sidenkova³✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ sidenkovs@mail.ru

Abstract

Introduction Hyperkinetic disorder (HR) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are traditionally regarded as a pathology of childhood, but the frequency of its detection among the adult population is high. GR and ADHD has a significant impact on professional, educational activities and social and domestic relationships. **The purpose of the work** was to systematize the current data in the field of research on hyperkinetic disorder and attention deficit hyperactivity disorder in adults. **Materials and methods** Full-text publications of meta-analyses from 2017 to 2022 were searched in the PubMed electronic search engine for full-text keyword matches. The criterion for not including a publication in this review was a study conducted on a sample of individuals under 18 years of age. A total of 154 unique references were checked, of which 70 articles were included in the review. **Results and discussion** ADHD is a polyetiological disorder. ADHD symptoms can be associated with other pathological conditions, which can influence the pathogenetic and clinical picture. A number of authors consider ADHD symptoms in terms of adaptation to the modern information environment. Positive aspects of ADHD are pointed out: the ability to be creative, the ability to find non-standard, original solutions, an increased capacity for empathy. In a number of modern works, persons with ADHD have an increased ability to “hyperfocus” on activities relevant to the individual, although not all researchers adhere to this opinion. **Conclusion** The clinical essence of ADHD is its dysontogenetic nature. The range of etiological factors, both external and internal, that can lead to the development of ADHD symptoms is quite wide, and the likelihood of comorbid conditions is extremely high. Not all of the classifications and diagnostic criteria aimed at identifying ADHD symptoms in individuals under 18 years of age can be applied to adult patients, which shifts the epidemiological indicators toward a reduction of the disorder in the adult population.

Keywords: hyperactivity, attention deficit disorder, ADHD in adults

For citation: Gorodnicheva AV, Ponomarev IA, Sidenkova AP. Hyperkinetic disorder and attention deficiency and hyperactivity syndrome in adults. *Ural medical journal*. 2023;22(3):108–117. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-108-117>

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее часто встречаемых в детской психиатрии патологий является гиперкинетическое расстройство (ГР) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями экспертного консенсуса 2017 года термин «Гиперкинетическое расстройство» синонимичен термину «Синдром дефицита внимания с гиперактивностью» и относится исключительно к психопатологии детского возраста, что определяется в МКБ-10 рубрикой F90 «Гиперкинетические расстройства». Согласно МКБ-10 ГР – это гетерогенная группа расстройств нейropsychического развития, объединенных по феноменологическому принципу и характеризующихся ранним началом, сочетанием чрезмерно активного, слабо модулируемого поведения с выраженной невнимательностью и отсутствием упорства при выполнении задач проявляющихся во всех ситуациях и обнаруживающих постоянство во времени [2]. Рубрика F90 входит в раздел «Эмоциональные расстройства и

расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте», большинство эпидемиологических исследований иллюстрируют встречаемость данных расстройств в детской популяции [2]. При этом результаты современных эпидемиологических исследований указывают, что встречаемость СДВГ у взрослого населения составляет 2–6 % [3]. Вероятно, на эпидемиологические показатели оказывает влияние характер выборки. Распространенность нарушений активности и внимания и гиперкинетического расстройства среди совершивших правонарушения составляет от 21,7 % до 45 %, что выше по сравнению с контрольной группой лиц без криминального анамнеза. Существуют убедительные данные о том, что пациенты с СДВГ сталкиваются с рядом существенных проблем, которые их значительно дезадаптируют в социальной и бытовой сферах, снижают качество жизни. Таким пациентам сложнее получить академическое образование и квалифицированную работу в связи со снижением способности к планированию времени, слабой организацией труда,

частой сменой мест работы [4]. Ряд современных статей посвящены проблеме формирования девиантного поведения по мере взросления пациента с СДВГ. Рассеянность внимания, импульсивность, нарушение эмоционально-волевой сферы могут способствовать противопоставлению личности окружающему социуму и возникновению конфликтов [5]. Ряд авторов указывают, что СДВГ часто скрывается за фасадом иных, коморбидных ему расстройств (алкоголизм, расстройства, связанные с употреблением ПАВ), сочетание СДВГ как минимум с двумя психическими расстройствами составляет 64 % [6].

Помимо частой встречаемости, отсутствия четких диагностических границ актуальность изучения ГР и СДВГ у взрослых обусловлена особыми требованиями к познавательным процессам у современного человека в связи с ускорением темпа жизни и процессом информатизации общества [7].

Цель работы – систематизация современных данных в области исследований гиперкинетического расстройства и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В электронно-поисковой системе PubMed произведен поиск полнотекстовых публикаций мета-анализов с 2017 по 2022 гг. по полному совпадению ключевых слов: гиперактивность, дефицит внимания, СДВГ у взрослых. Критерием невключения публикации в настоящий обзор явилось исследование, проведенное на выборке лиц младше 18 лет. Часть работы, посвященная определению терминологических границ и типологии предмета исследования, базируется на анализе научных публикаций вне 5-летней глубины поиска, поскольку в настоящей работе осуществлена попытка сформировать четкий семантический подход к новой клинической категории «СДВГ у лиц взрослого возраста». Всего было проверено 154 уникальные ссылки, из них в обзор включены 70 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Классификации и границы термина

Анализ научных публикаций, посвященных проблеме гиперкинетического расстройства и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у взрослых, выявил, что ведущие современные нозологические системы, применяемые в мире для регистрации психических расстройств, расставляют различные акценты в определении клинической сущности ГР и СДВГ.

Во многих странах СДВГ оценивается в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) [8], где в современной версии (МКБ-10) синдром называется «гиперкинетическое расстройство» (ГКР) [9]. Согласно положениям МКБ-10, обязательным диагностическим критерием ГР является триада: нарушение внимания + гиперактивность + импульсивность, которая впервые появляется и развивается в возрасте младше

7 лет, выявляется более чем в одной ситуации на протяжении не менее 6 месяцев в такой степени выраженности, которая свидетельствует о плохой адаптации в двух и более сферах деятельности (обучение, социальные контакты, другая деятельность), несмотря на нормативный уровень интеллектуального развития, при исключении других психических расстройств. Диагностическая категория, принятая в классификации Американской психиатрической ассоциации Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM), несколько иная – Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Диагностические критерии СДВГ, представленные в DSM-V, включают:

- несколько симптомов невнимательности или гиперактивности/импульсивности, появляющиеся до 12 лет;

- несколько симптомов в каждой социальной ситуации: дом, школа/работа, контакты с друзьями/родственниками, другие виды деятельности;

- симптомы по-разному проявляются в различные возрастные периоды на протяжении всей жизни;

- допускается коморбидность СДВГ с расстройствами аутистического спектра;

- у пациентов старше 17 лет должны быть подтверждены не менее 5 симптомов из одного или двух разделов диагностических критериев [10].

Более объемные в сравнении с МКБ-10 критерии DSM-V формируют представление о возрастной динамике данного расстройства. В детском возрасте обязательны симптомы невнимательности и гиперактивности, а также один пункт из списка симптомов импульсивности, проблемы с поведением в школе, повышенная возбудимость или вспышки гнева. Для постановки диагноза во взрослом возрасте требуется сохранение критериев «нарушение внимания» и «двигательная гиперактивность», в дополнение к наличию как минимум двух из следующих пяти проблем:

- неустойчивость настроения (перепады настроения, длящиеся часами или, самое большее, несколько дней),

- дезорганизация или неспособность выполнение задач,

- вспыльчивость (вспышки гнева или легкое раздражение),

- эмоциональная чрезмерная реактивность (трудности справляться с обычными жизненными стрессами)

- импульсивность (например, импульсивные покупки, другие поспешные деловые решения, поведение за рулем, начало или прекращение отношений).

Эпидемиологические данные в отношении встречаемости ГР и СДВГ определяются видом применяемой классификации. МКБ-10 в отличие от DSM-V не предусматривает постановку диагно-

за ГР во взрослом возрасте. Также пациенты с преобладающими или изолированными проблемами внимания не получают диагноза в системе МКБ-10, поскольку там отсутствует соответствующая категория. Ближайшая категория F 90.0 «Нарушение активности и внимания» предполагает наличие, как нарушенного внимания, так и гиперактивности [11].

Биологические и психосоциальные механизмы формирования ГР и СДВГ

Представление о системном воздействии генетических, биологических, социально-психологических факторов на формирование высших психических функций в процессе онтогенетического развития позволили предположить, что, действуя в совокупности или в отдельности, данные факторы способствуют манифестации и течению СДВГ [12, 13]. По мнению ряда авторов СДВГ является дизонтогенетическим расстройством, связанным с нарушением созревания нервной системы, проявляющимся особыми когнитивными нарушениями [14]. Это мнение позволяет понять возрастную патоморфоз СДВГ, объясняет его встречаемость во взрослом возрасте. По данным исследований отечественных и зарубежных авторов, ключевую роль играет наследственная предрасположенность. Развитие СДВГ в большинстве случаев обусловлено дефектами в определенных группах генов, кодирующих функциональную активность медиаторных систем, в частности, выявлено существование 13 различных локусов [15]. При этом большая часть пациентов с СДВГ имеет мутации, локализованные в 11-й хромосоме [16]. Описаны мутации генов, регулирующих дофаминовый обмен: генов D1-, D2-, D4- и D5-рецепторов, гена, ответственного за транспорт дофамина (DAT1), медиатора, отвечающего за память, внимание, эмоциональное подкрепление в ответ на совершенный двигательный акт [17, 18, 19]. Нарушения нейромедиаторного взаимодействия являются следствием генетически обусловленных структурных нарушений серого и белого вещества головного мозга. Ключевую роль в развитии СДВГ играет нарушение активирующего влияния ретикулярной формации [20]. Невозможность адекватной обработки информации приводит к тому, что различные зрительные, звуковые, эмоциональные стимулы становятся для субъекта избыточными, вызывая беспокойство, раздражение и агрессивность. Нарушения в функционировании ретикулярной формации предопределяют вторичные нарушения нейромедиаторного обмена головного мозга [21]. Отдельные авторы акцентируют внимание, что помимо интегрирующих влияний ретикулярной формации большое значение в патогенезе СДВГ имеет дисфункция лобных долей (префронтальной коры), подкорковых ядер и соединяющих их проводящих путей [22]. Мета-анализ наличия структурных и функциональных отклонений у пациентов с СДВГ выявил аномалии

лобной, височной, теменной и полосато-таламической структур [23]. В другом исследовании изучался объем миндалины, хвостатого тела, гиппокампа, скорлупы, а также внутричерепной объем, которые были достоверно меньше у лиц с СДВГ по сравнению с контрольной группой в метаанализе [24, 25].

Наличие ряда сопутствующих заболеваний может способствовать развитию дефицита внимания и гиперактивности. Сообщается о роли аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма), которые приводят к персистенции воспаления в организме, возникновению дефицита железа и анемии, что вызывает ухудшение оксигенации нервных структур и дисбаланс в системе нейротрансмиссии [26]. Некоторые авторы сообщают о фебрильных судорогах, в том числе фебрильных судорогах «+», фебрильном статусе, являющихся одним из возможных предикторов/симптомов эпилепсии, дебютирующих, как правило, в детском возрасте, существенно повышающих риск развития СДВГ или являющихся причиной его развития во взрослом возрасте [27, 28, 29]. Симптомы СДВГ у пациентов с эпилепсией могут быть не только проявлением самостоятельного заболевания, но и иметь эпилептический генез или представлять собой побочные эффекты противоэпилептической терапии [30].

Антропогенное загрязнение окружающей среды микроэлементами тяжелых металлов (ртуть, свинец), лекарственными средствами также может обусловить развитие СДВГ [31, 32]. Указанные вещества оказывают токсическое действие на синаптические структуры и способствуют уменьшению количества синтезируемых медиаторов. Результаты исследования патогенеза СДВГ указывают на роль дефицита магния, как регулятора глутаматных и катехоламиновых рецепторов в развитии СДВГ [33].

Некоторые авторы считают, что в формировании и развитии СДВГ важную роль играют стрессовые социальные отношения и воздействия. Они указывают на то, что в случае постоянного нахождения в неблагоприятной для психического состояния окружающей обстановке (эмоциональная нестабильность родителей, низкий уровень образования, профессионального статуса) регулярное возникновение стрессовых негативных ситуаций способствует медиаторному дисбалансу и дисфункции нервной регуляции с дальнейшей манифестацией СДВГ [34].

Возрастная динамика клинических проявлений ГР и СДВГ

Результаты проспективных лонгитюдных исследований свидетельствуют о сохранении симптомов СДВГ во взрослом возрасте и о зависимости клинической картины от этапа болезни. Анамнестические сведения, указывающие на начало расстройства

в детском возрасте, необходимы для подтверждения диагноза СДВГ у взрослых. В дошкольном возрасте (3–5 лет) клиническая картина характеризуется чрезмерной двигательной активностью, трудностью в сотрудничестве со сверстниками и несоблюдением рекомендаций взрослых. В школьном возрасте (6–12 лет) помимо ядерных симптомов расстройства, описанных в классификационных системах, невнимательности, гиперактивности и импульсивности, часто возникают оппозиционное поведение, конфликты со сверстниками и проблемы в учебе. В подростковом возрасте снижается гиперактивность, продолжают конфликты с родителями, часто проявляются опасные формы поведения. У взрослых двигательная активность обычно значительно снижается, а невнимательность и импульсивность еще сохраняются. С течением времени количество симптомов обычно уменьшается, однако последствия и нарушения, вызванные расстройством, сохраняются. Симптомы СДВГ постоянные и хронические, они ассоциированы с нарушениями в разных областях жизни, это позволяет понимать текущее поведение пациента. Так неспособность к обучению в школе объясняет низкий уровень образования и безработицу, часто встречаемые у взрослых с СДВГ [35]. По мнению ряда авторов взрослые с СДВГ имеют более плохое психическое здоровье, больше проблем с адаптацией, социальными навыками и более низкой самооценкой, чем другие взрослые, и часто имеют другие психические расстройства [36]. Взрослые с СДВГ обычно сообщают о сосуществующих расстройствах: депрессия и тревога, биполярное расстройство II типа, злоупотребление наркотиками или зависимость, антисоциальные или пограничные расстройства личности, соматические расстройства (ожирение), проблемы со здоровьем, поведение, связанное с СДВГ (курение), трудности в обучении (дислексия или специфические трудности в обучении) и проблемы со сном [37–44].

Исследователи указывают на то, что в персистенции симптомов СДВГ у взрослых значительную роль играют психосоциальные факторы риска, тогда как остальные причины оказывают влияние в меньшей степени. Сохраняясь у взрослых, они проявляются в структуре иной патологии психической сферы (например, при расстройствах личности, алкоголизме, психоорганическом синдроме). При редукции симптомов СДВГ могут формироваться акцентуации черт характера, что может интерпретироваться как компенсаторная реакция психической деятельности. Клинические симптомы СДВГ у взрослых не имеют четких отличительных признаков от других психопатологий и зачастую интерпретируются как нарушения эмоциональной сферы или депрессивные черты [45].

Влияние информационных технологий и темпа жизни на формирование СДВГ

Данная проблема приобретает особую акту-

альность в современном обществе в связи с ускорением темпа жизни. Процесс информатизации и компьютеризации непрерывно увеличивают число событий за единицу времени в повседневной жизни человека [46]. С ростом числа происходящих событий интенсифицируется поток сообщений о них, который воспринимается и перерабатывается сознанием человека с возрастающим напряжением. В таких условиях человеку приходится прикладывать больше усилий, чтобы сохранять концентрацию внимания. Соответственно, возрастает и ее требуемый уровень [47]. Взрослые с СДВГ часто сообщают о трудностях в организации деятельности, расстановке приоритетов задач и управлении временем и т.д. [48, 49]. Импульсивность у взрослых может иметь серьезные последствия, такие как безрассудное вождение, прекращение ценных отношений или уход с работы без какой-либо альтернативы [50]. Часто сообщается о нестабильности темперамента, чрезмерной реакции на разочарования, раздражительности и плохой мотивации [51, 52]. Хотя такие вспышки обычно кратковременны, они могут сильно мешать социальной функции [49]. Аффективная лабильность со сдвигами от нормального настроения к депрессии или к повышенному настроению или возбуждению. Сдвиги настроения обычно длятся от нескольких часов до нескольких дней и не соответствуют критериям расстройств настроения, определенным в DSM.

При исследовании когнитивных способностей взрослых с СДВГ показано, что снижение производительности в результате увеличения когнитивной нагрузки (требование к более быстрому переключению внимания и обработке информации при выполнении задания) более выражено у группы взрослых с СДВГ, чем у группы сравнения. В исследовании также проводили сравнение объема рабочей памяти с помощью n-back теста, суть которого заключается в восприятии непрерывного ряда образов испытуемым и необходимости определить и указать, встречался ли представленный образ 1 позицию назад, 2 позиции назад и т.д. Соответственно, испытуемому приходится постоянно держать некоторый ряд элементов в рабочей памяти. Различий в объеме рабочей памяти у взрослых с СДВГ и группы сравнения обнаружено не было [53]. Другое исследование также подтвердило значительное снижение скорости обработки информации у пациентов с СДВГ [54]. Это может быть дополнительным фактором риска или дестабилизации СДВГ у взрослых. В данном контексте можно говорить об относительном дефиците внимания, когда в определенных условиях уровень концентрации и сосредоточенности становится недостаточным [55].

В связи с влиянием СДВГ на способность к обучению и академические успехи данное явление приобретает особую значимость для взрослых.

Было проведено исследование, в котором сравнивались доходы и занятость взрослых с СДВГ и контрольной группы без СДВГ, и экстраполировались результаты на изменение национальной производительности. Предполагаемая потеря производительности рабочей силы в 2003 году составила от 8 900 до 15 400 долларов на человека в год у взрослых с СДВГ, что означает общую потерю производительности в США от 67 до 116 миллиардов долларов в год. Было показано, что по сравнению с контрольной группой взрослые с СДВГ имеют более низкий уровень образования. Согласно результатам, 33,9 % людей с СДВГ работали полный рабочий день по сравнению с 59,0 % из контрольной группы, что указывает на распространенность данной проблемы и ее влияние на экономическую производительность в стране [56].

Все более интенсивный ритм жизни подразумевает необходимость в более быстрой обработке информации. Ранее человечество опиралось на аналитический принцип в мышлении, теперь же в приоритете скорость обработки имеющихся образов, мыслей. Соответственно этому принципы обработки информации нейронными структурами меняется: наблюдается рассеянность, отсутствие целостности рассуждений, дезорганизация во времени и пространстве, импульсивность, отсутствие четко поставленной цели и невозможность планирования действий, позволяющих ее осуществить [57–60]. Некоторыми авторами отмечена связь интернет-зависимости и СДВГ. Исследования, посвященные изучению роли интернет-зависимости в развитии СДВГ, указывают на положительную связь между увлечением мониторингом интернет-ресурсов и развитием СДВГ у детей и подростков [61, 62]. По данным эпидемиологических исследований, среди молодых людей распространенность лиц с признаками интернет-зависимости в сочетании с СДВГ высока [63, 64]. Показано, что выраженность интернет-зависимости определяет тяжесть течения СДВГ и приверженность пациентов к лечению, при сочетании этих расстройств ухудшается когнитивное функционирование [61, 62]. По мнению некоторых авторов наличие СДВГ у взрослых является не патологическим состоянием, а частью социально-культурной адаптации, поскольку в условиях развития интернет-технологий быстрый поиск информации, навык дистанционной работы в социальных сетях имеют важное значение. В этом контексте понятно мнение некоторых авторов, заявляющих о тенденции к гипердиагностике СДВГ в случаях, когда индивидуальные особенности поведения ребенка или взрослого принимаются за симптомы расстройства [2, 7, 13]. Отдельными исследователями поддерживается представление о симптомах СДВГ в контексте механизмов социальной адаптации, а не психопатологии [65, 66]. Изменение параметров концентрации внимания, импульсивность, гипе-

рактивность становятся частью поведенческого паттерна современного человека в эпоху цифровизации. Ожидаемо изменение клинических границ СДВГ и его диагностических критериев. В связи с этим были проведены исследования, в которых пациенты с СДВГ рассказывали о положительном опыте применения их особенностей поведения. Некоторыми исследователями предложено рассматривать особенности пациентов с СДВГ как совершенствующийся феномен, способствующий адаптации в определенных ситуациях. Авторами выделены характерологические паттерны, свойственные лицам с СДВГ [63, 64]. Указаны новые «адаптивные» свойства психических процессов, наблюдающиеся у лиц с СДВГ: когнитивный динамизм и энергия, и подкатегории, – дивергентное мышление, гиперфокусировка, нонконформизм, авантюризм, самопринятие и умение сублимировать [65]. Ряд авторов подчеркивают, что люди с СДВГ имеют высокий уровень социального и эмоционального интеллекта, юмора, сопереживания. Участники исследования признали свою способность к позитивному ментальному подходу и к большему «социальному успеху» за счет генерации большего количества оригинальных идей в ходе конкурентного взаимодействия. Хотя точный механизм, лежащий в основе этого эффекта, еще предстоит раскрыть в будущих исследованиях, результаты свидетельствуют о том, что целенаправленная мотивация может способствовать повышению творческих достижений людей с СДВГ в реальном мире [65]. В отдельных исследованиях обнаружено, что люди с СДВГ сообщают о повышении креативности, успешны в решении конкретных творческих задач, соответствующих их предпочтениям и способностям [66].

Рассматривая положительные аспекты СДВГ, авторы указывают на явление гиперфокусировки, включающей 4 критерия:

- для участия в гиперфокусировке задача должна быть привлекательной для человека (т. е. веселой, интересной, важной и т.д.);
- гиперфокусировка характеризуется интенсивным состоянием устойчивого или избирательного внимания;
- при гиперфокусировке наблюдается снижение восприятия стимулов, не относящихся к задаче;
- во время состояния гиперфокусировки производительность улучшается [67].

Отдельные исследователи считают, что состояние гиперфокусировки больше характерно для взрослых людей с СДВГ. В этих исследованиях делается вывод о том, что состояние гиперфокусировки может быть специфичным паттерном СДВГ [68, 69]. На текущем этапе исследований можно сказать, что вопрос о том, насколько ли люди с СДВГ способны достигать состояния гиперфокусировки, чем здоровые люди, остается открытым,

например, по мнению некоторых авторов, различий в частоте встречаемости состояния гиперфокусировки у здоровых людей и пациентов с СДВГ отсутствуют [70]. Обобщая данные, можно предположить, что при СДВГ существует не просто дефицит внимания, а, скорее, особенности его распределения и акцентирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научных публикаций позволил авторам настоящего исследования определить, что клинической сущностью СДВГ является его дизонтогенетический характер. Традиционно ГР и СДВГ рассматриваются как патологические состояния, встречающиеся не только в детском и подростковом возрасте, но и в более старшем возрасте. Спектр этиологических факторов, как внешних, так и внутренних, которые могут привести к развитию симптомов СДВГ, доста-

точно широк, а вероятность наличия коморбидных состояний крайне высока, что влияет на патогенетические и клинические варианты развития синдрома. Не все классификации и критерии диагностики, направленные на выявление симптомов СДВГ у лиц младше 18 лет, могут быть применены в отношении взрослых пациентов, что смещает эпидемиологические показатели в сторону уменьшения расстройства во взрослой популяции. В ряде современных работ у лиц с СДВГ отмечена повышенная способность к состоянию «гиперфокусировки» на актуальной для индивида деятельности, хотя не все исследователи поддерживают это наблюдение. Таким образом, вопрос о механизмах становления ГР и СДВГ, их диагностических границах, структуре синдромов и значении отдельных компонентов требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56:14–34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>.
2. Jain R, Jain S, Montano CB. Addressing Diagnosis and Treatment Gaps in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;19(5):17nr02153. <https://doi.org/10.4088/PCC.17nr02153>.
3. Kaiser A, Aggensteiner PM, Baumeister S et al. Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;112:117–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.019>.
4. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. с соавт. Нарушение когнитивного контроля при синдроме дефицита внимания у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(12):31–35. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812131>.
5. Chutko LS, Surushkina SY, Yakovenko EA et al. Cognitive control impairment in adult with attention deficit/hyperactivity disorder. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(12):31–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812131>.
6. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR et al. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>.
7. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. с соавт. Синдром дефицита внимания у взрослых: клиника, психофизиологические особенности и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013;113(8):38–41. Chutko LS, Surushkina SY, Yakovenko EA et al. Attention deficit syndrom in adults: clinical, psychophysiological features and Treatment. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2013;113(8):38–41. (In Russ.).
8. Kessler RC, Adler L, Barkley R et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>.
9. WHO. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Research Criteria. WHO, Geneva, Switzerland (1993). URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108> (Дата обращения – 02.12.2022).
10. Jacobsson P, Hopwood CJ, Söderpalm B, Nilsson T. Adult ADHD and emerging models of maladaptive personality: a meta-analytic review. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):282. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03284-1>.
11. Choi WS, Woo YS, Wang SM et al. The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: a systematic literature review. *PLoS On*. 2022;17(11):e0277175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277175>.
12. Reimherr FW, Marchant BK, Williams ED et al. Personality disorders in ADHD part 3: personality disorder, social adjustment, and their relation to dimensions of adult ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(2):103–112.
13. Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б. с соавт. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(9):106–110. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091106>.
14. Mustafin RN, Enikeeva RF, Malykh SB et al. Genetics and epigenetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(9):106–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091106>.
15. Song P, Zha M, Yang Q et al. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>.
16. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ et al. Mortality in persons with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(4):e216401. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.6401>.
17. Cénat JM, Blais-Rochette C, Morse C et al. Prevalence and risk factors associated with attention-deficit/hyperactivity

- disorder among us black individuals: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(1):21–28. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2788>.
13. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(10):1617–1626. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0664-5>.
 14. Fan HY, Sun CK, Cheng YS et al. A pilot meta-analysis on self-reported efficacy of neurofeedback for adolescents and adults with ADHD. *Sci Rep*. 2021;12(1):9958. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14220-y>.
 15. Grünblatt E, Werling AM, Roth A et al. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(4):517–529. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01998-x>.
 16. Tsujii N, Okada T, Usami M et al. Effect of continuing and discontinuing medications on quality of life after symptomatic remission in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19r13015. <https://doi.org/10.4088/JCP.19r13015>.
 17. Yan L, Zhang J, Yuan Y, Cortese S. Effects of neurofeedback versus methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder protocol for a systematic review and meta-analysis of head-to-head trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;97(39):e12623. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012623>.
 18. Long Y, Pan N, Ji S et al. Distinct brain structural abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: a comparative meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):368. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02130-6>.
 19. Lancaster TM, Dimitriadis SI, Perry G et al. Morphometric analysis of structural MRI using schizophrenia meta-analytic priors distinguish patients from controls in two independent samples and in a sample of individuals with high polygenic risk. *Schizophr Bull*. 2022;48(2):524–532. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab125>.
 20. Lukito S, Norman L, Carlisi C et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2020;50(6):894–919. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000574>.
 21. Pilling S, Fonagy P, Allison E et al. Long-term outcomes of psychological interventions on children and young people's mental health: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0236525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236525>.
 22. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310–319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).
 23. Gehricke JG, Kruggel F, Thampipop T et al. The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults - a magnetic resonance imaging study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175433>.
 - Wynchank D, Bijlenga D, Beekman AT et al. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and insomnia: an update of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):98. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0860-0>.
 24. van Dongen J, Zilhão NR, Sugden K et al. Epigenome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *Biol Psychiatry*. 2019;86(8):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.02.016>.
 25. Beheshti A, Chavanon ML, Christiansen H. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2442-7>.
 26. Akingbuwa WA, Hammerschlag AR, Jami ES et al. Bipolar disorder and major depressive disorder working groups of the psychiatric genomics consortium. genetic associations between childhood psychopathology and adult depression and associated traits in 42 998 individuals: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):715–728. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0527>.
 27. Nourredine M, Gering A, Fournere P et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence with the risk of subsequent psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):519–529. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4799>.
 28. Warrier V, Kwong ASF, Luo M et al. Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):373–386. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30569-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30569-1).
 29. Min X, Li C, Yan Y. Parental age and the risk of ADHD in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4939. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094939>.
 30. Sifakis S, Çıray O, Wu H et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Autism*. 2022;13(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00488-4>.
 - Westwood SJ, Radua J, Rubia K. Noninvasive brain stimulation in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2021;46(1):E14–E33. <https://doi.org/10.1503/jpn.190179>.
 31. Xue J, Zhang Y, Huang Y. A meta-analytic investigation of the impact of mindfulness-based interventions on ADHD symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15957. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015957>.
 32. El Archi S, Cortese S, Ballon N et al. Negative affectivity and emotion dysregulation as mediators between ADHD and disordered eating: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(11):3292. <https://doi.org/10.3390/nu12113292>.
 33. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>.
 34. Yee CS, Hawken ER, Baldessarini RJ, Vázquez GH. Maintenance pharmacological treatment of juvenile bipolar disorder: review and meta-analyses. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):531–540. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz034>.

35. Morellini L, Ceroni M, Rossi S et al. Social cognition in adult ADHD: a systematic review. *Front Psychol.* 2022;13:940445. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.940445>.
36. French B, Sayal K, Daley D. Barriers and facilitators to understanding of ADHD in primary care: a mixed-method systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(8):1037–1064. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1256-3>.
37. Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A et al. ADHD and accidents over the life span – a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;125:582–591. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.002>.
38. Roberts DK, Alderson RM, Betancourt JL, Bullard CC. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk-taking: a three-level meta-analytic review of behavioral, self-report, and virtual reality metrics. *Clin Psychol Rev.* 2021;87:102039. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102039>.
39. Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A et al. ADHD and accidents over the life span – a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;125:582–591. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.002>.
40. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry.* 2019;18(1):3–19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>.
41. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD007813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub3>.
42. Lipka O, Sarid M, Aharoni Zorach I et al. Adjustment to higher education: a comparison of students with and without disabilities. *Front Psychol.* 2020;11:923. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00923>.
43. Elliott J, Johnston A, Husereau D et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240584>.
44. Cândido RCF, Menezes de Padua CA, Golder S, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD013011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013011.pub2>.
45. Storeb OJ, Pedersen N, Ramstad E et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD012069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>.
46. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2):CD012857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857.pub2>.
- Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A et al. Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD010840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010840.pub2>.
47. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(7):858–866. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.081>.
48. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727–738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4).
49. Lukito S, Norman L, Carlisi C et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med.* 2020;50(6):894–919. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000574>.
50. Oliva F, Malandrone F, di Girolamo G et al. The efficacy of mindfulness-based interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder beyond core symptoms: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Affect Disord.* 2021;292:475–486. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.068>.
51. Mohamed SMH, Butzbach M, Fuermaier ABM et al. Basic and complex cognitive functions in adult ADHD. *PLoS One.* 2021;16(9):e0256228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256228>.
- Xue J, Hao Y, Li X et al. Meta-analysis study on treatment of children's attention deficit disorder with hyperactivity. *J Healthc Eng.* 2021;2021:8229039. <https://doi.org/10.1155/2021/8229039>.
52. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Sep;128:789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>.
53. Michelini G, Salmastyan G, Vera JD, Lenartowicz A. Event-related brain oscillations in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis. *Int J Psychophysiol.* 2022;174:29–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.01.014>.
54. Wang BQ, Yao NQ, Zhou X et al. The association between attention deficit/hyperactivity disorder and internet addiction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):260. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1408-x>.
55. Kim D, Lee D, Lee J et al. Association between childhood and adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms in Korean young adults with Internet addiction. *J Behav Addict.* 2017;6(3):345–353. <https://doi.org/10.1556/2006.6.2017.044>.
56. Tateno M, Teo AR, Ukai W et al. Internet addiction, smartphone addiction, and hikikomori trait in Japanese young adult: social isolation and social network. *Front Psychiatry.* 2019;10:455. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00455>.
57. Sedgwick JA, Merwood A, Asherson P. The positive aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative investigation of successful adults with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2019;11(3):241–253. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0277-6>.
58. Kowalczyk OS, Mehta MA, O'Daly OG, Criaud M. Task-based functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2021;2(4):350–367. <https://doi.org/10.1016/j>

bpsgos.2021.10.006.

59. Boot N, Nevicka B, Baas M. Creativity in ADHD: goal-directed motivation and domain specificity. *J Atten Disord.* 2020;24(13):1857–1866. <https://doi.org/10.1177/1087054717727352>.

60. Ashinoff BK, Abu-Akel A. Hyperfocus: the forgotten frontier of attention. *Psychol Res* 2021;85(1):1–19. <https://doi.org/10.1007/s00426-019-01245-8>.

61. Hupfeld KE, Abagis TR, Shah P. Living “in the zone”: hyperfocus in adult ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2019;11(2):191–208. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0272-y>.

62. Pievsky MA, McGrath RE. The neurocognitive profile of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of meta-analyses. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018;33(2):143–157. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx055>.

63. Groen Y, Priegnitz U, Fuermaier ABM et al. Testing the relation between ADHD and hyperfocus experiences. *Res Dev Disabil.* 2020;107:103789. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103789>.

Сведения об авторах

А.В. Городничева

– студент, agorodnicheva99@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

И.А. Пономарев

– студент, ponomarev.i.25@icloud.com,
<https://orcid.org/0000-0002-1806-7321>

А.П. Сиденкова

– доктор медицинских наук, доцент,
sidenkovs@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования.

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022; одобрена после рецензирования 29.11.2022; принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

A.V. Gorodnicheva

– Student, agorodnicheva99@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

I.A. Ponomarev

– Student, ponomarev.i.25@icloud.com,
<https://orcid.org/0000-0002-1806-7321>

A.P. Sidenkova

– Doctor of Science (Medicine), Associated Professor,
sidenkovs@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 07.11.2022; approved after reviewing 29.11.2022; accepted for publication 02.05.2023.

Оценка правового регулирования деятельности бюро судебно-медицинской экспертизы в области противоэпидемических мероприятий

Денис Евгеньевич Васильев^{1✉}, Марат Исмагилович Тимерзянов²,
Юлия Владимировна Валеева³, Елена Валерьевна Киясова⁴

¹⁻⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

✉ vasdenis78@mail.ru

Аннотация

Введение. Сотрудники бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) при выполнении своих профессиональных обязанностей испытывают высокую микробную нагрузку, представляющую серьезную опасность для их здоровья. Среди медицинского персонала БСМЭ продолжают регистрироваться случаи заражения инфекционными заболеваниями, что требует предупреждения инфицирования во время профессиональной деятельности. Процесс правового регулирования деятельности БСМЭ с точки зрения соблюдения санитарно-гигиенических мер, обеспечивающих безопасность труда сотрудников БСМЭ от инфекционного заражения и повышение качества экспертизы, становится весьма актуальным. **Цель исследования** — на основе анализа правового регулирования деятельности БСМЭ в вопросах инфекционной безопасности предложить меры по совершенствованию регулирования соответствующих процедур. **Материалы и методы.** Изучены законы и подзаконные акты федерального и ведомственного уровней. Оценка нормативно-правовой базы происходила на следующих условных этапах судебно-медицинской экспертизы: обработка секционного стола; обработка инструментов, используемых для вскрытия; гигиена рук персонала; текущая и генеральная уборки в секционных помещениях БСМЭ. Результаты. Отмечено отсутствие рекомендаций по дезинфекции секционного стола после каждого вскрытия, выявлены разногласия в документах, регламентирующих обработку и дезинфекцию секционных инструментов, показана необходимость обработки инструментов механизированным способом с помощью ультразвуковых моек. Перечислены моменты, требующие внимания в отношении использования средств индивидуальной защиты, обработки рук экспертов и других противоэпидемических мероприятий, в свете вступивших в силу новых нормативных документов: Санитарные правила и нормы 3.3686-21 и Санитарные правила 2.1.3678-20. **Обсуждение.** Выявленные противоречия в вопросах определяющих действия эксперта на каждом из этапов указывают на то, что санитарно-гигиенические мероприятия освещены недостаточно и требуют более детальной проработки. **Заключение.** Требуется внесение изменений на законодательном, подзаконном и нормативном уровнях. Необходимо внедрение стандартных операционных процедур для сотрудников БСМЭ, которые должны быть выполнены с соблюдением требований законодательства, регулирующего осуществление деятельности БСМЭ, а также мер предосторожности, обеспечивающих инфекционную безопасность сотрудников.

Ключевые слова: судебно-медицинская служба, нормативно-правовое регулирование, инфекционная безопасность

Для цитирования: Васильев Д.Е., Тимерзянов М.И., Валеева Ю.В., Киясова Е.В. Оценка правового регулирования деятельности бюро судебно-медицинской экспертизы в области противоэпидемических мероприятий. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):118–125. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-118-125>

© Васильев Д.Е., Тимерзянов М.И., Валеева Ю.В., Киясова Е.В., 2023

© Vasiliev D.E., Timerzyanov M.I., Valeeva Yu.V., Kiyasova E.V., 2023

Assessment of the legal regulation of forensic medical bureau activities in the field of anti-epidemic measures

Denis E. Vasiliev¹, Marat I. Timerzyanov², Yulia V. Valeeva³, Elena V. Kiyasova⁴

¹⁻⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

✉ vasdenis78@mail.ru

Abstract

Introduction The staff of the Bureau of Forensic Medicine (BFM) experience a high microbial load in the performance of their professional duties, which poses a serious health hazard. Cases of infectious diseases continue to be recorded among the medical personnel of the BFM, which requires the prevention of infection during professional activities. The process of legal regulation of BFM activities in terms of compliance with sanitary and hygienic measures ensuring the safety of BFM employees from infectious contamination and improving the quality of expertise is becoming highly relevant. **The purpose of the study** is to propose measures to improve the regulation of relevant procedures based on the analysis of the legal regulation of BFM activities in matters of infectious safety. **Materials and methods** We studied laws and bylaws at the federal and departmental levels. The regulatory framework was evaluated at the following conditional stages of forensic medical examination: processing of the sectional table; processing of instruments used for autopsy; personnel hand hygiene; current and general cleaning in the sectional rooms of the BFM. **Results** It was noted that there are no recommendations for disinfection after each dissection when processing the sectional table, the disagreements in the documents regulating the processing and disinfection of sectional instruments were revealed, the necessity of processing the instruments by mechanized method with the help of ultrasonic washers was shown. The points requiring attention with respect to the use of personal protective equipment, treatment of experts' hands and other anti-epidemic measures in the light of the new regulatory documents that have come into force are listed: Sanitary Rules and Regulations 3.3686-21 and Sanitary Rules 2.1.3678-20. **Discussion** The identified contradictions in the issues determining the actions of the expert at each of the stages indicate that the sanitary and hygienic measures are covered insufficiently and require more detailed elaboration. **Conclusion** Changes are required at the legislative, subordinate, and regulatory levels. Standard operating procedures must be implemented for BSMSE staff, which must be carried out in compliance with the requirements of the legislation regulating the activities of BFM, as well as precautions to ensure the infectious safety of employees.

Keywords: forensic medical service, regulatory and legal regulation, infectious safety

For citation:

Vasiliev D.E., Timerzyanov M.I., Valeeva Yu.V., Kiyasova E.V. Assessment of the legal regulation of forensic medical bureau activities in the field of anti-epidemic measures. *Ural medical journal*. 2023;22(3):118–125. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-118-125>

ВВЕДЕНИЕ

Сотрудники БМСЭ при выполнении своих профессиональных обязанностей подвергаются воздействию различных патогенных микроорганизмов, способных наносить ущерб здоровью человека [1, 2]. Существуют несколько факторов, влияющих на риск возникновения инфекций: например, вдыхание заразных аэрозолей, контакт со слизистыми оболочками в результате брызг, прикосновений или заражение чрескожным путем (травматизация) и т.д. [3]. Существенным фактором является отсутствие прижизненного анамнеза об инфекционном заболевании у поступающих на исследование трупов [4].

Биологические опасности можно сократить или контролировать, используя протоколы, стан-

дартные операционные процедуры. Для достижения этой цели необходимо, чтобы сотрудники БМСЭ применяли и внедряли строгие меры предосторожности для безопасного обращения с патогенными микробными штаммами и располагали надежной материально-технической базой [5]. Требования, предъявляемые к производственным процессам, производственному оборудованию, средствам защиты, а также к системе специальных профилактических мероприятий, регламентированы законодательством. По мнению многих экспертов в условиях хорошо налаженной нормативно-правовой базы, сопровождаемой надежной реализацией, риск инфицирования патогенными микроорганизмами является низким [6, 7].

Цель исследования – на основе анализа пра-

вового регулирования деятельности БСМЭ в вопросах инфекционной безопасности предложить меры по совершенствованию регулирования соответствующих процедур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ законных и подзаконных актов федерального и ведомственного уровней. При изучении законодательно-нормативной базы регламентирующей деятельность БСМЭ делался акцент на выявлении санитарно-гигиенических мер, обеспечивающих безопасность труда сотрудников БСМЭ от инфекционного заражения и повышение качества экспертизы. Оценка практического применения вышеуказанных документов оценивалась по следующим направлениям:

- обработка секционного стола;
- обработка инструментов, используемых для вскрытия;
- гигиена рук персонала;
- текущая и генеральная уборки в секционных помещениях БСМЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из-за высокой контаминации необходимо тщательно планировать всесторонние аспекты профилактики, использовать подходы, учитывающие все опасности распространения инфекции. Проблемы биологической защиты персонала БСМЭ предъявляют высокие требования к соблюдению санитарно-гигиенических норм.

Обработка секционного стола.

Секционные столы ежедневно используются при судебно-медицинской экспертизе. С ростом числа потенциальных инфекций в БСМЭ дезинфекция этого медицинского оборудования обязательна. Необходимо разрабатывать и внедрять надлежащее медицинское оборудование и правила дезинфекции, чтобы обеспечить безопасность медицинского персонала.

Санитарными Правилами и Нормами 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»¹ пункт 4102 регламентируется: «Секционные столы должны быть изготовлены из водонепроницаемого материала с легко очищаемым покрытием (мрамор, мозаичные плиты, оцинкованное железо, нержавеющей сталь), выдерживающим частую обработку дезинфекционными средствами, иметь подводку холодной и горячей воды и сток в канализацию, закрывающийся сеткой-уловителем. Предусматривается наличие трапа в полу секционной».

Правила по устройству и эксплуатации помещений патологоанатомических отделений и моргов (от 20 марта 1964 г. № 468-6)² в главе III «Требования к содержанию и эксплуатации помещений патологоанатомического отделения и морга» определяют правила обработки секционного стола п. 44: «По окончании вскрытия и уборки трупа секцион-

ный стол, малый секционный столик, инструменты, чашки весов, раковины и ванны для промывки органов, решетки и полы тщательно моются холодной, а затем горячей водой». Соответственно, нет рекомендаций по дезинфекции после каждого вскрытия. В этом же пункте 44 о дезинфекции речь идет только после «вскрытия трупа умершего от инфекционного заболевания», а также в пункте 47, где указано, что «Вскрытие трупов умерших от особо опасных инфекций производится в отдельном изолированном помещении, которое после окончания вскрытия должно подвергаться тщательной дезинфекции».

Обработка инструментов, используемых для вскрытия;

Рекомендации по обработке инструментов, используемых при вскрытии, являются точно такими же, как и при обработке секционного стола. Правила по устройству и эксплуатации помещений патологоанатомических отделений и моргов (от 20 марта 1964 г. № 468-6. Глава III, пункт 44.) указывают на то, что инструменты подвергаются дезинфекции только после трупа умершего от инфекционного заболевания, во всех остальных случаях промываются последовательно холодной, а затем горячей водой. Приказ МЗ РФ от 12 мая 2010 года № 346н (глава III, п. 37) дополняет данные Правила: «Секционный инструментальный, использованный при исследовании трупа, помещают в специальный герметически закрывающийся контейнер с маркировкой. Для повторного использования эти инструменты очищают, высушивают и дезинфицируют в емкостях с дезинфицирующим раствором».

Особое внимание хочется обратить на стерилизацию инструментов. Не менее перспективным подходом в снижении риска передачи инфекций является стерилизация инструментов. Однако данная процедура не регламентируется документами Российской Федерации.

При работе с недостаточно обработанным и непродезинфицированным инструментом при проведении нескольких вскрытий подряд, можно ожидать следующих негативных последствий:

- при заборе образцов тканей на гистологическую и генетическую экспертизы, возможно получение «на выходе» смешанных образцов;
- при заборе образцов на вирусологическую и бактериологическую экспертизы возможен перенос микрофлоры с одного трупа на другой;
- недостаточная очистка инструмента имеющего неровности или замковые части, вследствие чего могут оставаться кусочки тканей или костей трупа на инструменте от вскрытия к вскрытию;
- при повреждении кожных покровов эксперта, высока вероятность попадания в кровь биологических тканей и жидкостей трупа через рану.

Все эти последствия могут существенно влиять на здоровье персонала и на качество самой экспертизы.

¹ URL: <https://www.garant.ru/news/1463978/>

² URL: <https://docs.cntd.ru/document/902014487>

Также к негативным факторам, влияющим на качество обработки инструментов, относится наличие «персональных» секционных наборов. В данном случае на первое место выходит человеческий фактор, при котором каждый эксперт или санитар сам обрабатывает свои инструменты и несет за это ответственность. Регламент обработки и ответственность за него в БСМЭ не освещены в нормативных документах. Считаем, что мойка и дезинфекция инструментов не должны входить в функциональные обязанности эксперта, а сама система обработки секционных наборов должна быть универсальной и централизованной, и выполнять ее должны или дежурный санитар, прошедший профессиональную подготовку, или дезинфектор.

Еще одним значимым фактором является качество обработки инструментария. В подавляющем большинстве случаев очистка происходит механическим способом с помощью щеток и ершиков. При таком ручном труде требовать качественной однородной обработки поверхностей, особенно сложных инструментов (пил различного профиля), инструментов с замковыми частями (ножниц, зажимов, пинцетов), не приходится. Кроме того, многие моюще-дезинфицирующие растворы фиксируют белковые загрязнения, «приваривая» к инструментам кровь, гной, кусочки тканей. Отмыть их, особенно в труднодоступных местах, проблематично. Кроме того, ручная обработка имеет высокий риск травматизма и инфицирования, требует большого количества времени и человеческих трудозатрат.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 01.12.2005 № 753 «Об оснащении диагностическим оборудованием амбулаторно-поликлинических и стационарно-поликлинических учреждений муниципальных образований»³ аппарат для ультразвуковой очистки инструментов предусмотрен в кабинетах врачей-хирургов (с перевязочной) и клиничко-диагностических лабораториях [10]. Вместе с тем, использование ультразвуковых (УЗ) установок в деятельности БСМЭ для очистки и дезинфекции секционного инструментария не регламентируется нормативными документами, также нет наработок и стандартных операционных процедур (СОП) в данной области.

Гигиена рук персонала и использование средств индивидуальной защиты

Приказ МЗ РФ от 12 мая 2010 года № 346н (глава III, п. 37) указывает на то, что «Экспертиза трупа и его частей осуществляется с соблюдением требований санитарных правил и иных нормативных документов, регулирующих организацию противоэпидемического режима в ГСЭУ в случае подозрения или обнаружения особо опасных инфекций (чума, холера и др.), ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, контагиозных вирусных геморрагических лихора-

док и вопросы безопасности работы с микроорганизмами в зависимости от группы патогенности».

Одним из документов, регламентирующих соблюдение санитарных норм и противоэпидемического режима, в частности, обработку рук персонала и использование средств индивидуальной защиты является СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», где указаны рекомендации по гигиенической и хирургической обработке рук медицинского персонала.

Качественная гигиена рук является одной из основных мер профилактики контаминации экспертов [8], но, к сожалению, в нормативных документах нет четких указаний, в каких случаях необходима хирургическая обработка рук, а в каких – достаточно гигиенической.

При этом можно выделить следующие факторы риска:

- 1) контаминация рук эксперта патогенами при прямом контакте с кожей трупа или окружающими его предметами;
- 2) способность микроорганизмов к выживанию на руках экспертов, как минимум несколько минут;
- 3) некорректное выполнение процедуры обработки рук или игнорирование данной процедуры после контакта с трупом или секционным материалом;
- 4) отсутствие коротко подстриженных ногтей и наличие ногтей имеющих лаковое покрытие;
- 5) наличие на руках во время обработки и работы колец, перстней, часов, браслетов и других украшений.

Использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) при проведении вскрытия регламентируется Приказом МЗ РФ от 12 мая 2010 года № 346н (глава III, п. 59 и п. 60). Нужно отметить, что данные рекомендации распространяются на случаи с подозрением на особо опасные инфекции, ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты: «В целях обеспечения защиты эксперта от инфицирования ВИЧ во время проведения экспертного исследования трупа необходимо иметь халат, шапочку, одноразовую марлевую маску, очки и защитный экран на лицо, две пары резиновых анатомических перчаток». Считаем, что такой перечень СИЗ сегодня необходимо использовать при каждом вскрытии, особенно в случае наличия на секционном столе неопознанного трупа или трупа, не имеющего предварительного диагноза.

Текущая и генеральная уборки в секционных помещениях БСМЭ.

Данные санитарно-гигиенические мероприятия в достаточной степени освещены в нормативной документации. В Приказе МЗ РФ от 12 мая 2010 года № 346н (глава III, п. 55) четко описаны все аспекты и периодичность дезинфекции в секционных помещениях БСМЭ. К сожалению, в дан-

³ URL: <https://base.garant.ru/12177987/>

ном вопросе есть «белые пятна», так как в нормативной документации отсутствует информация о мероприятиях по проведению текущей и заключительной дезинфекции при подозрении на инфекционное заболевание у поступившего тела на всем «маршруте» перемещения тела (от поступления в БСМЭ, далее транспортировке на каталке по коридорам, в лифте (при наличии), хранении в холодильном оборудовании, и далее, после секционной, до выдачи тела из БСМЭ).

Также стоит обратить внимание на отсутствие какой-либо информации, освещающей медико-профилактические мероприятия после вскрытия трупа: не освещены моменты хранения после вскрытия и проведение дезинфекционных мероприятий в ритуальной зоне.

Надо отметить, что в течение работы над данным исследованием в 2021 году были приняты и поступенно вступали в силу новые нормативно-правовые документы:

– Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», вступившие в силу с 01.09.2021⁴;

– Санитарные правила СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг», вступившие в силу с 01.01.2021⁵.

– Санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий», вступившие в силу с 01.03.2021⁶.

В СанПиНе 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» необходимо отметить новые или наиболее актуальные в рамках нашего исследования пункты, представляющие интерес в области их применения в деятельности БСМЭ и патологоанатомических отделений:

пп. 3474-3484 – Правила обработки рук медицинского персонала. Новым пунктом является п. 3476, который обязывает «Медицинскую организацию разработать СОП по обработке рук в зависимости от вида работ, применяемых конкретных гигиенических средств и кожных антисептиков».

п. 3483 указывает на то, что кожные антисепти-

⁴ URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf

⁵ URL: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/66962.html/>

⁶ URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP2.1.3684-21_territorii.pdf

ки для обработки рук должны быть доступны на всех этапах лечебно-диагностического процесса, а также предусматривает «возможность обеспечения медицинских работников индивидуальными емкостями (флаконами) небольших объемов (100 мл) с кожным антисептиком».

п. 3573 описывает моменты заключительной очаговой дезинфекции, где также отражена обработка санитарного транспорта.

В отношении Требования к проведению дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации медицинских изделий: п. 3585 гласит о том, что «дезинфекцию изделий выполняют ручным (в специально предназначенных для этой цели емкостях) или механизированным (моюще-дезинфицирующие машины, ультразвуковые установки) способами».

В разделе «Санитарно-эпидемиологические особенности подразделений различного профиля» нет упоминания о БСМЭ, а патологоанатомические отделения отмечены только в одном п. 4069, где имеется разделение объектов по степени потенциального риска загрязнения микобактериями туберкулеза, и где патологоанатомические отделения отнесены к объектам класса В (опасные).

В Санитарных правилах СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» в пунктах 4.20.1–4.20.05 отражены санитарно-эпидемиологические требования к патологоанатомическим отделениям и отделениям судебно-медицинской экспертизы.

В п. 4.20.2. имеется информация о Помещении для вскрытия инфицированных трупов, которое должно быть изолированным и иметь отдельный вход снаружи, но отсутствует информация о зонировании всех остальных помещений судебно-медицинской организации. Пункт 4.20.4. регламентирует использование средств индивидуальной защиты, но средства индивидуальной защиты органов дыхания рекомендуются использовать только в случаях, не исключаящих туберкулез. «При подозрении на особо опасные инфекционные болезни применяются защитные костюмы 1 и 2 типа». Вследствие этого можно сделать вывод, что информация из предыдущего документа СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» перешла в новые документы не полностью.

Документ Санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуата-

ции производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» интересен тем, что в данный документ вынесены все положения и требования по обращению с отходами, которые отражены в Разделе X в пунктах 157-211.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты многих исследований подтвердили, что окружающая среда в секционном отделении БСМЭ характеризуется высокой микробной нагрузкой для персонала [3, 9]. Эти результаты свидетельствуют о том, что патологоанатомам следует применять все предлагаемые контрмеры для уменьшения загрязнения помещения, оборудования, инструментов, соблюдение рекомендаций по гигиене рук и уборке помещений [10, 11]. Исследования подтвердили важность применения различных дезинфекционных мероприятий, которые имеют решающее значение в предотвращении распространения инфекции и обеспечении здоровья и безопасности тех, кто занимается судебно-медицинской экспертизой [12].

Любое тело человека является источником микрофлоры как транзитной, симбиотической, так и условно патогенной [13]. Поэтому мы считаем оправданным и целесообразным проведение дезинфекции секционного стола после каждого вскрытия, в независимости от причины смерти. Разработка стандартных процедур, СОП, с пошаговым алгоритмом действий персонала по обработке и дезинфекции секционного стола, является актуальной. Нести ответственность за исполнение СОП, осуществляемых в секционной зоне, должен заведующий танатологическим отделением, контроль должен осуществляться штатным эпидемиологом.

Разработка СОП, описывающих четкие и пошаговые действия персонала БСМЭ в случае обнаружения или подозрения на наличие очага инфекционного заболевания, помогла бы уже на первых этапах обеспечить безопасность труда персонала и повысить качество экспертизы в дальнейшем [14]. Исследователи определяют, что СОП могут быть интегрированы в операционные процессы экспертов для повышения качества экспертизы и биозащиты сотрудников [15, 16, 17].

Считаем, что после каждого вскрытия обязательна процедура мойки и дезинфекции всех инструментов, принимавших участие, как во вскрытии, так и в отборе проб для различных экспертиз. Обработку необходимо организовать централизованно, при этом не должно быть «персонализированных» секционных наборов.

Считаем целесообразным для эффективной очистки и дезинфекции инструментов использование УЗ установок механизированной очистки медицинских инструментов, что позволит свести к минимуму влияние вышеперечисленных факторов. Установлено, что такой инновационный метод позволяет обеспечить высокое качество обезза-

раживания. Ультразвуковая мойка во много раз повышает качество дальнейшей стерилизации инструментария автоклавированием, необходимым при препарировании [18, 19].

Гигиеническая обработка рук ставит перед собой задачу снижения количества микроорганизмов на руках до безопасного уровня, хирургическая же обработка рук в лечебных учреждениях – уничтожение транзитной флоры для предупреждения риска загрязнения хирургической раны при повреждении перчаток. Так как при вскрытии трупа об опасности загрязнения секционных разрезов и нарушении их стерильности, как на операционном столе, речи не идет, то считаем, что для экспертов БСМЭ перед началом вскрытия достаточно гигиенической обработки рук. Более существенным моментом является защита здоровья самого эксперта, и в данном случае использование СИЗ выходит на первое место.

Вскрытие может подвергнуть судмедэкспертов воздействию широкого спектра инфекционных агентов. Поскольку статус инфицированности часто неизвестен во время аутопсии, все вскрытия должны проводиться в учреждении с должной системой безопасности. Риски можно существенно снизить за счет надлежащей оценки, соблюдения соответствующих требований процедур вскрытия и строгого соблюдения санитарно-эпидемиологических требований, одним из ключевых элементов которого являются инфекционный контроль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе нормативной документации и оценке санитарно-гигиенических мер, обеспечивающих безопасность труда сотрудников БСМЭ от инфекционного заражения и повышение качества экспертизы, выявлено:

- процедура мойки и дезинфекции секционного стола и всех инструментов, принимавших участие, как во вскрытии, так и в отборе проб для различных экспертиз проводится исключительно в случаях подозрения на инфекционное заболевание, а не после каждого вскрытия;
- в перечень оснащения оборудованием БСМЭ не входят ультразвуковые установки механизированной очистки инструментов, при их доказанной эффективной работе в процессе мойки и дезинфекции инструментов;
- на каждом из этапов, от места происшествия до вскрытия и проведения экспертиз, и далее, до выдачи тела в ритуальной зоне, видно, что санитарно-гигиенические мероприятия освещены недостаточно и требуют более детальной проработки и внедрения стандартных операционных процедур для сотрудников БСМЭ;
- вступление в силу новых нормативно-правовых документов не внесло существенных изменений в деятельность БСМЭ и патологоанатомических отделений в плане санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Боговская Е.А. К вопросу о предупреждении возникновения профессиональных заболеваний у лиц, участвующих в организации и производстве судебно-медицинских экспертиз. *Судебная медицина*. 2019;5(1):26–27. Bogovskaya EA. On the prevention of occupational diseases in persons involved in the organization and production of forensic medical examinations. *Forensic Medicine = Sudebnaja medicina*. 2019;5(1):26–27. (In Russ.).
2. Brooks EG, Utlely-Bobak SR. Autopsy Biosafety: Recommendations for Prevention of Meningococcal Disease. *Acad Forensic Pathol*. 2018;8:328–339. <http://doi.org/10.1177/1925362118782074>.
3. Ильина О.А., Шулаев А.В., Тимерзянов М.И. К вопросу оценки биологических факторов риска в практике врача судебно-медицинского эксперта. *Медицинский альманах*. 2018;4(55):149–151. <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-149-151>. Ilyina OA, Shulaev AV, Timerzyanov MI. To a question of an estimation of biological risk factors in practice of the doctor of the forensic medical expert. *Medical Almanac = Medicinskij al'manah*. 2018;4(55):149–151. (In Russ.). <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-149-151>.
4. Москвина Е.Н., Абдрахманов А.Р., Тимерзянов М.И., Шарафутдинова А.Р. Оценка осведомленности работников судебно-медицинской службы Республики Татарстан (бюро) о туберкулезной инфекции. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(3):85–89. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-85-89>. Moskvina EN, Abdrakhmanov AR, Timerzyanov MI, Sharafutdinova AR. Assessment of awareness of workers of the forensic medical service of the Republic of Tatarstan (bureau) about tuberculosis infection. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):85–89. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-85-89>.
5. Корначев А.С., Ребещенко А.П., Кальгина Г.А. с соавт. Оценка результативности системы производственного контроля биологической безопасности процессов, обеспечивающих профилактику внутрибольничного заражения туберкулезом персонала медицинских организаций, на примере бюро судебно-медицинской экспертизы. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011;2:31–132. Kornachev AS, Rebeschenko AP, Kalgina GA et al. Evaluation of the effectiveness of the system of industrial control of biological safety of processes that prevent intrahospital tuberculosis infection in medical institutions, by the example of the Bureau of Forensic Medicine. *Phthysiology and Pulmonology = Ftiziatrija i pul'monologija*. 2011;2:31–132. (In Russ.).
6. Мальцев А.Е., Петров Б.А., Мельников О.В., Петров С.Б. Система обеспечения качества проведения судебно-медицинских экспертиз трупов. *Медицинская экспертиза и право* 2014;4:15–19. Maltsev AE, Petrov BA, Melnikov OV, Petrov SB. System of ensuring the quality of forensic medical examinations of corpses. *Medical expertise and law = Medicinskaja jekspertiza i pravo*. 2014;4:15–19. (In Russ.).
7. Кошечко И.И., Калецкий Е.Г. Сравнительный анализ правового обеспечения инфекционной безопасности медицинских работников в Российской Федерации и зарубежье. *Медицинское право: теория и практика*. 2021;7(1):36–46. Koshechko II, Kaletsky EG. Comparative analysis of legal provision of infectious safety of medical workers in the Russian Federation and abroad. *Medical Law: Theory and Practice = Medicinskoe pravo: teorija i praktika*. 2021;7(1):36–46. (In Russ.).
8. Дубель Е.В., Гулакова Л.Ю. Современные аспекты гигиены рук медицинского персонала. *Санэпидконтроль. Охрана труда*. 2015;1. Dubel EV, Gulakova LY. Modern aspects of hand hygiene of medical personnel. *Sanepidcontrol. Occupational Safety and Health = Sanjepidkontrol' Ohrana truda*. 2015;1. (In Russ.). URL: http://www.profiz.ru/sec/1_2015/gigiena_ruk_med/
9. Pluima JME, Jimenez-Boua L, Gerretsen RRR, Loeve AJ. Aerosol production during autopsies: The risk of sawing in bone. *Forensic Sci Int*. 2018;289:260–267. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.046>.
10. Мазуркевич В.В., Степанова Т.Ф., Ребещенко А.П., Бакштановская И.В. Анализ результативности многолетнего применения системы эпидемиологической безопасности сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы. *Судебная медицина*. 2019;5(S1):25–26. Mazurkevich VV, Stepanova TF, Rebeschenko AP, Bakshtanovskaya IV. Analysis of the effectiveness of long-term application of the system of epidemiological safety of employees of the Bureau of Forensic Medicine. *Forensic Medicine = Sudebnaja medicina*. 2019;5(S1):25–26. (In Russ.).
11. Наголкин А.В., Володина Е.В., Загидулов М.Ф. с соавт. Современные научные и практические тенденции в области обеззараживания воздуха в медицинских организациях. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;2(275):47–51. Nagolkin AV, Volodina EV, Zagidulov MF et al. Modern scientific and practical trends in air disinfection in medical institutions. *Population Health and Habitat = Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. 2016;2(275):47–51. (In Russ.).
12. Шигеев С.В., Фетисов В.А., Минаева П.В., Гусаров А.А. Условия и характер работы медицинского персонала моргов Великобритании: вопросы охраны здоровья, обеспечения инфекционной безопасности и снижения рисков заражения. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018;61(4):54–58. <http://doi.org/10.17116/sudmed201861454>. Shigeev SV, Fetisov VA, Minaeva PV, Gusarov AA. Conditions and nature of work of medical personnel of UK mortuaries: issues of health protection, infectious safety and reduction of infection risks. *Forensic Medical Expertise = Sudebno-meditsinskaja jekspertiza*. 2018;61(4):54–58. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/sudmed201861454>.
13. Лавренова Э.С., Подколзин А.Т., Коновалова Т.А., Бочков И.А. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):53–55. Lavrenova ES, Podkolzin AT, Konovalova TA, Bochkov IA Evaluation of the role of opportunistic pathogenic flora in the development of acute diarrheal diseases. *Infectious Diseases = Infekcionnye bolezni*. 2012;10(3):53–55. (In Russ.).
14. Тимерзянов М.И., Газизянова Р.М., Низамов А.Х., Минаева П.В. Возможности совершенствования противозаразительных мероприятий в бюро судебно-медицинской экспертизы на основе подходов менеджмента качества. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020;63(3):4044. <http://doi.org/10.17116/sudmed20206303140>.

Timerzyanov MI, Gazizianova RM, Nizamov AKh, Minaeva PV. Opportunities to improve anti-epidemic measures in the Bureau of Forensic Medicine based on quality management approaches. *Forensic medical examination = Sudebno-meditsinskaja jekspertiza*. 2020;63(3):4044. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/sudmed20206303140>.

15. Фатхуллина Л.С., Гололобова Т.В., Александрова О.Ю. с соавт. Разработка и применение системы стандартных операционных процедур в медицинской организации как инструмента обеспечения безопасности медицинской деятельности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;1–2:43–51. <http://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02043-051>.

Fatkhullina LS, Gololobova TV, Aleksandrova OYu et al. Development and application of a system of standard operating procedures in a medical organization as a tool to ensure the safety of medical activity. *Problems of standardization in health care = Problemy standartizacii v zdravooxranenii*. 2020;1–2:43–51. (In Russ.). <http://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02043-051>.

16. Шестопалова Т.Н., Гололобова Т.В. Использование стандартных операционных процедур как одно из направлений обеспечения безопасности медицинской деятельности. *Анализ риска здоровью*. 2018;2:129–137. <http://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.15>.

Shestopalova TN, Gololobova TV. The use of standard operating procedures as one of the directions of medical activity safety. *Health Risk Analysis = Analiz riska zdorov'ju*. 2018;2:129–137. (In Russ.). <http://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.15>.

17. Le AB, Brooks EG, McNulty LA et al. U.S. Medical Examiner/Coroner capability to handle highly infectious decedents. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(1):31–40. <http://doi.org/10.1007/s12024-018-0043-2>.

18. Bryan A, Cook L, Atienza EE et al. Bloodborne viral pathogen contamination in the era of laboratory automation. *Clin Chem*. 2016;62(7):973–981. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255349>.

19. Kovach SM. Research: Ensuring cavitation in a medical device ultrasonic cleaner. *Biomed Instrum Technol*. 2019;53(4):280–285. <http://doi.org/10.2345/0899-8205-53.4.280>.

Сведения об авторах

Д.Е. Васильев

– кандидат медицинских наук,
vasdenis78@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-6205-3760>

М.И. Тимерзянов

– доктор медицинских наук, профессор,
medbiol@kpfu.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3918-8832>

Ю.В. Валеева

– кандидат медицинских наук, доцент,
val_iulia@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-1029-4511>

Е.В. Киясова

– кандидат медицинских наук,
elena.kias@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4380-962X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства Казанского Федерального Университета (Приоритет – 2030) УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровью и сбережению» Института фундаментальной медицины и биологии КФУ.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 17.10.2022;
одобрена после рецензирования 01.12.2022;
принята к публикации 02.05.2023.

Information about the authors

D.E. Vasiliev

– Ph.D. in Medicine, vasdenis78@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-6205-3760>

M.I. Timerzyanov

– Doctor of Science (Medicine),
Professor, medbiol@kpfu.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3918-8832>

Yu.V. Valeeva

– Ph.D. in Medicine, Associate Professor,
val_iulia@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-1029-4511>

E.V. Kiyasova

– Ph.D. in Medicine, elena.kias@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4380-962X>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgement

The work was performed as part of the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (Priority 2030) “New Professional Competencies in Health Conservation” of the Fundamental Medicine and Biology Institute at Kazan Federal University.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

The article was submitted 17.10.2022; approved after reviewing 01.12.2022; accepted for publication 02.05.2023.

Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный ракМ.А. Голотюк^{1✉}, А.А. Бережной², Н.В. Казанцева³, А.В. Дорофеев⁴, Т.И. Борзунова⁵¹⁻⁴ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия¹⁻⁴ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия^{4,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия✉ 79041615797@ya.ru**Аннотация**

Введение. Не менее 3 % всех случаев рака связаны с наследственными изменениями в генах предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Помимо широко известных генов BRCA1,2, в рутинную диагностику внедряются и другие гены, участвующие наравне с BRCA1,2 в системе репарации ДНК и поддержании целостности генома, такие как PALB2, CHEK2. В этом обзоре мы представляем актуальную информацию из последних исследований о строении и функции генов PALB2 и CHEK2, и диагностике мутаций в этих генах, а также об их клиническом значении. Цель работы – актуализация и систематизация данных о генах PALB2 и CHEK2 для лучшего понимания их значения в канцерогенезе, сопряженных с ними рисков развития злокачественных новообразований, профилактики и тактики лечения носителей мутаций. **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka. Критериями включения статей были новизна и актуальность данных, соответствие тематики обзора. На основании этого было выбрано 79 литературных источников. **Результаты и обсуждение.** Мутации в гене PALB2 распространены в 0,5 до 2,1 % случаев рака и ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы (52,8 % к 80 годам), а также рака яичников (5 %), поджелудочной железы (2,8 %). Частота изменений в гене CHEK2 достигает 5 % и сопряжена с риском развития рака молочной железы (до 40 % к 80 годам) и колоректальным раком. В ходе многочисленных исследований отмечается взаимосвязь наличия мутаций в этих генах и развития рака предстательной железы, легкого, почки и меланомы. **Заключение.** Более полное понимание спектра генетической предрасположенности и определение геноспецифических рисков рака может привести к улучшению скрининга, профилактики и терапевтических стратегий для пациентов с наследственным раком и их семей.

Ключевые слова: наследственный рак, наследственные мутации, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, гены репарации ДНК, PALB2, CHEK2

Для цитирования: Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В. с соавт. Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126–136. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>

© Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В., Дорофеев А.В., Борзунова Т.И., 2023

© Golotyuk M.A., Berezhnoj A.A., Kazanceva N.V., Dorofeev A.V., Borzunova T.I., 2023 (

Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer

M.A. Golotyuk^{1✉}, A.A. Berezhnoj², N.V. Kazanceva³, A.V. Dorofeev⁴, T.I. Borzunova⁵

¹⁻⁴ Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

¹⁻⁴ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

^{4,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ 79041615797@ya.ru

Abstract

Introduction At least 3% of all cancer cases are associated with hereditary changes in genes predisposing to malignant neoplasms. In addition to the widely known BRCA1,2 genes, other genes involved equally with BRCA1,2 in the DNA repair system and maintenance of genome integrity, such as PALB2, CHEK2, are being introduced into routine diagnosis. In this review we present current information from recent studies on the structure and function of PALB2 and CHEK2 genes, and the diagnosis of mutations in these genes, as well as their clinical significance. **The purpose of this work** was to update and systematize the data on PALB2 and CHEK2 genes in order to better understand their significance in carcinogenesis, associated risks of malignant neoplasms, prevention and treatment tactics for mutation carriers. **Materials and methods** PubMed, Google Scholar, Cyberleninka databases were searched. The criteria for inclusion of articles were the novelty and relevance of the data, compliance to the topic of the review. Based on this, 79 literary sources were selected. **Results and discussion** Mutations in the PALB2 gene are common in 0.5 to 2.1 % of cancer cases and are associated with an increased risk of breast cancer (52.8 % by age 80), as well as ovarian cancer (5 %), pancreatic cancer (2.8 %). The frequency of changes in the CHEK2 gene reaches 5 % and is associated with a risk of breast cancer (up to 40 % by age 80) and colorectal cancer. Numerous studies have shown that mutations in these genes are associated with prostate, lung, kidney, and melanoma cancers. **Conclusion** A better understanding of the spectrum of genetic predisposition and identification of genespecific cancer risks could lead to improved screening, prevention, and therapeutic strategies for patients with hereditary cancer and their families.

Keywords: hereditary cancer, hereditary mutations, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, DNA repair genes, PALB2, CHEK2

For citation:

Golotyuk MA, Berezhnoj AA, Kazanceva NV et al. Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):126–136. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>

ВВЕДЕНИЕ

Генетическая предрасположенность к раку отмечалась с конца 19 века, когда были описаны случаи многократного наблюдения рака в отдельных семьях. С момента открытия в 1990-х годах первых генов, ассоциированных с наследственным раком, их количество постоянно увеличивается и появляется понимание связанных с ними клинических фенотипов [1].

Были открыты гены BRCA1,2, мутации в которых связали с наследственным раком молочной железы и яичников, а позднее и с другими видами рака. С начала использования мультигенных панелей для тестирования семейного рака были идентифицированы и другие гены предрасположенности к раку. В дополнение к генам высокой пенетрантности BRCA1,2 существенный риск развития рака может быть обусловлен и другими, так называемыми, генами «второй волны», среди которых наиболее распространены PALB2 и CHEK2 [2].

Цель работы – актуализация и систематизация

данных о генах PALB2 и CHEK2 для лучшего понимания их значения в канцерогенезе, сопряженных с ними рисков развития злокачественных новообразований, профилактики и тактики лечения носителей мутаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, National Library of Medicine. Поиск осуществляли по следующим поисковым словам: PALB2 gene, PALB2 mutation cancer, PALB2 breast cancer, PALB2 ovarian cancer, PALB2 pancreatic cancer, PALB2 prostate cancer, CHEK2 gene, CHEK2 mutation cancer, CHEK2 breast cancer, CHEK2 ovarian cancer, CHEK2 pancreatic cancer, CHEK2 prostate cancer. Критериями включения статей были новизна данных, соответствие тематике обзора, актуальность статистических данных. Глубина поиска составила 23 года, при этом 70 % источников – не старше 5 лет. Для обзора было отобрано 79 литературных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ген PALB2

Структура и функции гена PALB2. Ген PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2, также известный как ген FANCN) расположен на 16 хромосоме, состоит из 13 экзонов и кодирует одноименный белок, состоящий из 1186 аминокислот, открыт сравнительно недавно, – в 2006 году [3]. Белок PALB2 состоит из нескольких доменов: N-концевой спиралевидный домен, который взаимодействует с белком BRCA1; C-концевой домен WD40, отвечающий в основном за образование комплекса с белками BRCA2, RAD51; хроматин-ассоциированный мотив ChAM, являющийся эволюционно консервативной областью [4].

Взаимодействуя с BRCA2 и, как выяснилось в 2009 году, с BRCA1, PALB2 является непосредственным участником механизма восстановления целостности ДНК путем гомологичной рекомбинации [4, 5]. Кроме того, PALB2 совместно с белками BRCA2 и BRCA1 участвует в активации контрольной точки G2/M клеточного цикла, играет ключевую роль в поддержании стабильности генома в целом [6].

Мутации в PALB2. Как и любой ген, PALB2 подвержен различным генетическим изменениям в процессе существования клетки. В настоящий момент в базе ClinVar описано порядка 4 000 вариантов гена PALB2, представленных в основном однонуклеотидными изменениями последовательности. При этом выявлено более 800 патогенных мутаций и 244 вероятно патогенных мутаций. Основная масса генетических альтераций (более 2 000) относятся к классу VUS (variants of uncertain significance)¹. База OMIM описывает 13 наиболее частых и клинически значимых патогенных мутаций в гене PALB2, связанных с различными заболеваниями².

Спустя год после открытия PALB2 биаллельные мутации в этом гене связали с анемией Фанкони. Это редкое наследственное заболевание, связанное с носительством мутаций в одном из 22 генов, участвующих в репарации ДНК, в том числе и в PALB2 (отсюда второе название гена – FANCN, Fanconi Anemia Complementation N) [7]. В том же году было установлено, что моноаллельные мутации связаны с предрасположенностью рака молочной железы [8]. Дальнейшие исследования показали, что мутации в гене PALB2 связаны и с другими онкологическими заболеваниями [9]. Кроме того, было показано, что в разных популяциях может превалировать та или иная мутация («эффект основателя»).

PALB2 и рак молочной железы. С учетом тесной взаимосвязи PALB2 с BRCA и процессом гомологичной рекомбинации исследователи сделали вывод, что новый ген также может быть связан с наследственными онкологическими синдромами (о вкла-

де BRCA на тот момент было уже хорошо известно).

В 2007 году ученые из Великобритании проанализировали PALB2 у 923 человек с семейным анамнезом рака молочной железы (РМЖ) и обнаружили у 10 из них (1,1 %) мутации. По оценкам ученых наличие мутации было связано с примерно вдвое более высоким риском развития рака молочной железы у женщин [8].

Впоследствии эти данные подтверждали исследователи из разных стран, хотя частота возникновения, спектр мутаций, а также оценка риска возникновения РМЖ варьировали. В таблице 1 представлены данные некоторых наиболее крупных исследований мутаций в гене PALB2 при РМЖ.

В Финляндии была выделена мутация «основателя» в 2007 году сначала на выборке в 113 человек (3 имели мутацию с.1592delT) с семейным онкологическим анамнезом, а затем на неотобранной выборке из 1 918 финских жителей (18 случаев мутации с.1592delT). Авторы также отмечали более ранний возраст возникновения рака у носителей мутации PALB2 (52,9 лет), что в целом больше, чем у носителей мутаций в генах BRCA1 (46 лет), BRCA2 (48 лет), но меньше, чем средний возраст женщин с РМЖ без мутации (57,8 лет) [10].

В американском исследовании в 2011 году приняло участие 1 144 человек, из которых 33 имели дефектный ген PALB2. При этом авторы отдельно выделили группу из 172 евреев-ашкенази, предполагая, что у них, вероятно, могут быть свои мутации «основателя» (по аналогии с генами BRCA). Но среди этой группы не было ни одного носителя мутации в гене PALB2. В ходе анализа данных ученые пришли к выводу, что относительный риск увеличился в 2,3 раза к 55 годам и в 3,4 раза – к 85 годам. Кроме того, был интересен факт, что все 7 носителей мутации с.509-510delGA сообщали о немецком происхождении (позднее выяснилось, что у них был общий предок, иммигрировавший в США в 19 веке) [13]. Эта же мутация с.509-510delGA встречается в качестве доминирующей в польских и российских исследованиях [11, 16, 17], что может означать ее восточно-европейское происхождение. В российской популяции помимо вышеуказанной мутации также часто встречаются варианты с.172-175delTTGT [17].

О совершенно ином спектре мутаций сообщается в азиатских исследованиях, при этом общая частота встречаемости мутаций ниже, чем в европейских и американских исследованиях [18, 19].

В целом, можно отметить частоту встречаемости мутаций в гене PALB2 от 0,5 % до 2,1 %. Согласно исследованиям носители мутаций будут иметь риск развития РМЖ 16,9 % к 50 годам и 52,8 % – к 80 годам, что, безусловно, является показанием к тестированию пациентов наряду с BRCA1,2 [9].

PALB2-ассоциированные опухоли в основном представлены инвазивными протоковыми карциномами высокой степени злокачественности

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinva>

² <https://omim.org/entry/610355>

Обзор исследований мутаций в гене PALB2 при РМЖ

Исследование	Количество образцов	Количество мутаций		Спектр частых мутаций (частота встречаемости)	Риск развития РМЖ
		абс.	%		
Rahman N et al. (Великобритания, 2007) [10]	938	10	1,10	c.3549C > A (30 %) c.3116delA (30 %) c.3113G > A (20 %)	в 2,3 раза выше для лиц моложе 50 лет – 3,0
Erkko H et al. (Финляндия, 2007) [12]	113	3	2,70	c.1592delT	40 % к 80 годам
Dansonka-Mieszkowska A et al. (Польша, 2010) [13]	982	4	0,60	c.509-510delGA (100 %)	
Bogdanova N et al. (Россия, Германия 2010) [14]	203	4	1,90	c.509-510delGA c.1240C > T c.2761C > T	
Casadei S et al. (США, 2011) [15]	1144	33	2,80	c.509-510delGA (21 %) c.3113G > A (15 %) c.757-758delCT (12 %)	в 2,3 выше к 55 годам; в 3,4 раза выше к 85 годам
Teo Z.L, et al. (Австралия и Новая Зеландия, 2013) [16]	747	11	1,50	c.3113G > A (72 %)	-
Catucci I et al. (Италия, 2014) [17]	575	12	2,10	c.1027C > T (25 %)	-
Kluska A et al. (Польша, 2017) [18]	460	7	1,50	c.172-175delTTGT (57 %) c.509-510delGA (29 %)	-
Preobrazhenskaya EV et al. (Россия, 2020) [19]	585	5	0,85	c.509-510delGA c.172-175delTTGT c.1592delT	-
Zhou J et al. (Китай, 2020) [20]	16501	160	0,97	c.751C > T (11 %) c.2167-2168delAT (7,5 %) c.3114-1G > A (6 %)	5,06 – для лиц старше 30 лет 10,09 – для женщин до 30 лет
Ng PS et al. (Малайзия, Сингапур, 2022) [21]	7840	57	0,73	c.2968 G > T (14 %) c.7G > T (9 %) c.211+1G > A (7 %) c.1037-1041del (7 %) c.2167_2168delAT (5 %)	

[11–15]. Данные по рецепторному статусу опухоли у носителей мутации противоречивы. В ряде исследований отмечалась экспрессия опухолей по эстрогену и прогестерону более чем в половине случаев РМЖ [14, 20], тогда как часть авторов связывала наличие мутации с тройным негативным фенотипом [11, 18].

Скорее всего, противоречивые выводы возникают вследствие малой выборки PALB2 мутированных опухолей, и с накоплением данных появятся более однозначные выводы. Но уже сейчас многие ученые связывают PALB2+ РМЖ с более агрессивными клинико-патологическими особенностями, в том числе с более короткой общей выживаемостью [21].

Что касается рака молочной железы у мужчин, то данное заболевание отмечалось в семьях 9 из 33 носителей [13]. В целом среди мужского рака груди частота встречаемости мутаций PALB2 соизмерима с таковой у женщин и составляет 1–2 % [9, 13].

PALB2 и рак яичников. В вышеописанных исследованиях в семейном анамнезе пациентов с диагнозом РМЖ часто встречался и рак яичников.

Так, в одном из исследований, авторы указывали, что 55 % семей носителей PALB2 имели родственников с раком яичников (РЯ) по сравнению с 41 % семей, не носителей мутации, но при небольшом объеме выборки эта разница не была достоверной [13].

Несмотря на первоначальные сообщения о том, что мутации в гене PALB2 при РЯ встречаются с такой же частотой, как и в контрольной группе [22], все же имеются исследования, подтверждающие обратное. Например, в американском исследовании 1 915 женщин с раком яичников у 10 (0,5 %) были выявлены изменения в гене PALB2, что достоверно больше, чем в популяции [23].

В крупнейшем анализе 524 семей, члены которых являлись носителями мутации в гене PALB2, было показано, что риск развития рака яичников к 80 годам оставляет 5 % [9].

PALB2 и рак поджелудочной железы. Как и в случае с РЯ, исследователи обратили внимание на встречаемость в семьях носителей мутации PALB2 родственников с раком поджелудочной железы (РПЖ). В исследованиях встречаются данные о

том, что до 50 % носителей имеют в семейном онкоанамнезе данное заболевание [11, 13]. Неудивительно, что вскоре появились исследования, сосредоточенные на изучении PALB2 и РПЖ.

В целом, в литературе общий риск развития РПЖ у носителей мутации был оценен в 2,37. Абсолютный риск развития РПЖ при наличии мутации к 80 годам составил 2,2 % для женщин и 2,8 % для мужчин [9].

Тем не менее, существуют также исследования, демонстрирующие значительно меньшую частоту встречаемости мутаций в гене PALB2 среди пациентов с РПЖ, а именно 0,2–0,4 % [24, 25].

PALB2 и рак предстательной железы. Исследований частоты мутаций в гене PALB2 при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) не так много. В основном это исследования мультигенных панелей на различных выборках, куда входит ген PALB2. Так, в одном исследовании 3 607 мужчин мутации были обнаружены в 0,56 % случаев [26]. Одно исследование показало наличие мутаций у 3 (0,7 %) из 429 мужчин, при этом авторы, используя моделирование потери PALB2 в клеточных линиях, доказали, что это приводит к редуцированной функции гомологичной рекомбинации, также как это происходит при РМЖ [27].

PALB2 и другие опухоли. Существует не так много исследований, посвященных взаимосвязи мутаций в гене PALB2 и опухолей других локализаций. Благодаря использованию мультигенных панелей при изучении отдельных видов опухоли все же появляются данные о присутствии мутаций в разных органах.

Так, в одном из крупных исследований 4 034 образцов опухоли были обнаружены мутации PALB2 при раке желудка, плоскоклеточном раке головы-шеи, раке легкого, при этом авторы подчеркивают сильную корреляцию наличия мутаций с раком желудка [28]. Действительно, несколько исследований подтверждают эти данные: 5 (1,5 %) из 329 образцов опухоли желудка имели мутации в гене PALB2, при этом часто у носителей мутации обнаруживали в семейном онкоанамнезе и другие опухоли, характерные для дефектов PALB2 [29–31].

Также имеются данные о встречаемости мутаций при колоректальном раке (КРР): 3 (0,44 %) из 680 пациентов были носителями мутаций, хотя до сих пор неясно, повышают ли риск развития КРР эти мутации или представляют собой случайные находки [32].

Интересные данные встречаются относительно рака легкого. Например, в когорте 5 227 пациентов с немелкоклеточным раком легкого 162 (3,1 %) имели герминальные мутации в гене PALB2, при этом авторы дополнительно указывают наличие соматических мутаций у 87 (1,66 %) человек [33].

В целом мутации PALB2 встречаются и при других типах рака, например при меланоме [34] и даже

хондроме [35], но насколько это случайные находки можно будет судить лишь с увеличением объема когорты исследований.

Диагностика мутаций в гене PALB2. В большинстве вышеперечисленных исследований основными методами анализа гена PALB2 служило мультигенное секвенирование, а также секвенирование всего экзона гена. Проблема анализа заключается в том, что, даже зная мутацию «основателя» в популяции, сложно подобрать оптимальную панель скрининга частых вариантов в многонациональных странах. Но все же индивидуальные миссенс-мутации в PALB2 в конечном итоге должны быть оценены, как это было для BRCA1 и BRCA2 [13].

В случае мультигенного тестирования на основе NGS задача усложняется еще и тем, что выявляются не только патогенные варианты мутаций, но и варианты неясного значения (VUS). И эта задача будет решена лишь с накоплением данных о каждом варианте и клинической картине носителя мутации, как это было в случае с BRCA 1,2.

Согласно рекомендациям NCCN анализ мутаций в гене PALB2 необходимо назначать в тех же случаях, что для генов BRCA 1,2 при РМЖ, а также во всех случаях РПЖ и в случаях рака предстательной железы при наличии семейного онкоанамнеза. Упомянуты мутации PALB2 и в руководстве по РЖ, но с оговоркой, что необходимы дальнейшие исследования для рутинного назначения этого теста³.

В российских рекомендациях по лечению злокачественных образований RUSSCO тестирование PALB2 встречается только в руководстве по РПЖ, при этом рекомендуется использовать метод секвенирования (с учетом низкой чувствительности существующих тест-систем на основе полимеразной цепной реакции, ПЦР)⁴.

Хотя использование метода секвенирования, в частности NGS, широко применяется и в России, регистрационные удостоверения (РУ) имеют лишь тесты на основе ПЦР (ООО «БИОЧИП-ИМБ», ООО «Тестген»), определяющие 3 мутации в сумме: с.172-175delTTGT, с.509-510delGA, с.1592delT, характерные для российской популяции по данным различных исследований⁵ (табл. 1).

Клиническая значимость мутаций в гене PALB2. С учетом доказанной высокой пенетрантности, ген PALB2 вносит значительный вклад в тактику лечения и ведения носителей мутации.

Профилактические мероприятия для носителей мутации в гене PALB2 аналогичны таковым для носителей BRCA-мутации. Это ежегодная маммография, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастом, начиная с 30 лет для профилактики РМЖ. Профилактическая мастэктомия

³ <https://www.nccn.org/guidelines>

⁴ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO>

⁵ <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

должна рассматриваться на основании индивидуального анамнеза и семейной истории [36, 37].

Относительно РЯ останется неясным следует ли рассматривать профилактическую хирургию. В данной ситуации следует опираться на индивидуальную ситуацию, учитывать личную оценку риска, статус менопаузы и другое. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определение СА-125 не являются достаточно чувствительными для раннего выявления РЯ и потому не рекомендуются [38].

Скрининг РПЖ у носителей мутации согласно рекомендациям NCCN должен проводиться только при наличии в семье носителя больного РПЖ (первой или второй степени родства). В таком случае скрининг начинается с 45–50 лет и заключается в ежегодном проведении МРТ и/или эндоскопического УЗИ⁶.

При лечении диагностированного рака, связанного с PALB2 мутацией, рекомендуется придерживаться тех же терапевтических схем, что и для BRCA-мутантных опухолей. Мутации PALB2 вызывают дефицит пути гомологичной рекомбинации, а такой молекулярный фенотип опухоли более уязвим для препаратов, повреждающих ДНК, включая химиотерапию на основе платины. Точно также клетки таких опухолей подвержены терапии PARP-ингибиторами. Эти выводы отражены в зарубежных рекомендациях по лечению РПЖ и КРПЖ.

В российских рекомендациях только по РПЖ пациентам с мутацией PALB2 назначается комбинация FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производными платины⁷.

В целом на данный момент не так много данных по профилактике и ведению носителей мутаций PALB2. В первую очередь это связано с тем, что эти мутации не так широко распространены, как мутации BRCA1,2. Но с накоплением данных и увеличением когорты пациентов в исследованиях рекомендации по лечению будут дополняться.

Ген CHEK2

Структура и функции CHEK2. Ген CHEK2 (checkpoint kinase 2, также известный как CHK2) расположен на 22 хромосоме и был открыт в 1999 году и кодирует одноименный белок, протеинкиназу 2 контрольной точки клеточного цикла, состоящий из 543 аминокислот. CHK2 включает три консервативных функциональных домена, включая кластерный домен SQ/TQ (SCD) на N-конце, домен, ассоциированный с вилкой “forkhead” (FHA), и киназный домен (KD) на C-конце, из которых первый наиболее важен для активации гена [39].

CHEK2 активируется путем фосфорилирования при повреждении целостности ДНК. Активация гена CHEK2 в ответ на повреждение останавливает клеточный цикл в фазе G1. Благодаря своей множественной киназной активности CHEK2 играет

важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и репарации ДНК [39, 40].

Мутации в гене CHEK2. Вскоре после открытия гена была описана связь герминальных мутаций CHEK2 с развитием рака. Были изучены два наиболее частых варианта мутаций преимущественно у пациентов с РМЖ из семей с синдромом Ли – Фраумени [41]. Это открытие вызвало огромный интерес, и какое-то время CHEK2 считали геном BRCA3. Однако вскоре взаимосвязь мутаций с синдромом Ли – Фраумени была опровергнута, хотя при этом не вызывало сомнений, что частота мутаций CHEK2 была выше у пациентов с РМЖ, особенно в случае раннего, билатерального РМЖ, а также у пациентов с семейным онкологическим диагнозом [42].

Немного позднее было опубликовано польское исследование 4 008 образцов 13 типов опухолей, где была отмечена взаимосвязь герминальных мутаций CHEK2 с раком молочной железы, простаты, щитовидной железы, толстой кишки, почек [43]. С тех пор накапливается все больше данных о взаимосвязи мутаций CHEK2 с различными видами рака. В настоящее время в базе ClinVar насчитывается 2 960 вариантов гена CHEK2, 694 из которых патогенные или вероятно патогенные⁸. База OMIM описывает 14 наиболее частых и клинически значимых патогенных мутаций, связанных с различными заболеваниями⁹.

Характерно, что мутации CHEK2 больше распространены у европеоидной расы. Одна из частых мутаций основателя, с.1100delC (p.T367Mfs), в общей популяции Великобритании и Голландии встречается у 1 %, а в Финляндии – у 1,4 %, при этом если ограничить выборку пациентами с РМЖ и семейным онкоанамнезом (РМЖ или РЯ), то процент увеличивается до 3,1 [44].

Вторая распространенная мутация, с.470T>C (p.I157T), встречается среди некоторых популяций до 5 %, в частности среди поляков и русских [43, 45].

Самая низкая частота наследственных мутаций CHEK2 отмечается в азиатской популяции, – 0,2–0,4 % [46, 47].

CHEK2 и рак молочной железы. Оценка риска развития РМЖ у носителей мутации отличается в разных исследованиях и составляет в среднем от 20 % до 40 % [48, 49].

РМЖ у носителей наследственной мутации CHEK2 имеет несколько характерных клинико-патологических особенностей. В некоторых исследованиях показано, что мутация с.1100delC ассоциирована с развитием двустороннего РМЖ. Риск контрлатерального РМЖ у носителей мутации CHEK2 составил 2,68 по сравнению с пациентами без мутаций [50].

Кроме того, имеются различия в биологии опу-

⁶ <https://www.nccn.org/guidelines>

⁷ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

⁹ <https://omim.org/entry/610355>

холи и прогнозе заболевания для разных мутаций в гене СНЕК2. Наиболее изученная мутация с.1100delC связана с плохим прогнозом (снижение общей и безрецидивной выживаемости), а также с протоковой формой рака, тогда как другая распространенная мутация с.470Т > С (I157Т) не связана с худшим прогнозом, а гистологически чаще всего встречается в дольковом раке [51].

По данным крупного исследования европейского Консорциума РМЖ риск развития ER+ РМЖ и ER- РМЖ к 80 годам составил 20 % и 3 % соответственно для носителей мутации с.1100delC по сравнению с 9 % и 2 % в общей европейской популяции [52].

Опухоли СНЕК2+ связаны также с частым явлением позитивной экспрессии рецепторов эстрогена [51–53]. И, наоборот, среди тройного негативного РМЖ мутации СНЕК2 не встречаются [53].

Повышенный риск развития РМЖ у мужчин – носителей СНЕК2 мутации был отмечен в нескольких исследованиях [54, 55].

Кроме того, у носителей мутации СНЕК2 с РМЖ выше риск развития первично множественного рака: 18,5 % у носителей против 7,8 % у пациентов с диким типом гена [56].

СНЕК2 и рак яичников. По аналогии с другими генами, регулирующими механизм гомологичной рекомбинации, была исследована связь мутаций в гене СНЕК2 с РЯ. Но на данный момент эта связь остается спорной. В некоторых исследованиях было показано наличие РЯ у 1,2–10,5 % носителей мутации, имевших при этом родственников с РМЖ [56, 57]. В других исследованиях процент мутаций был значительно меньшим, и авторы, наоборот, указывали на отсутствие взаимосвязи с РЯ [55, 58].

В российском исследовании на примере неселективной выборки из 202 женщин с РЯ было обнаружено 13 (6,4 %) носителей мутаций с.1100delC, IVS2+1G > А, с.470Т > С. Но только первые две мутации встречались чаще, чем в контрольной группе, в то время как распространенная мутация с.470Т > С значительно чаще встречалась в контрольной группе (5 % против 6,6 %). Авторы определили оценки риска, но указывают, что статистически они не достоверны из-за размера выборки, и требуется дальнейшее изучение мутаций в российской популяции [59].

Интересные результаты были получены у 102 женщин с пограничными опухолями яичников: мутация с.470Т > С оказалась сопряжена с двукратным увеличением риска пограничных опухолей, а также с более ранним возрастом при постановке диагноза и примерно на 10 % более худшим показателем 10-летней выживаемости [60].

СНЕК2 и рак поджелудочной железы. Некоторые исследования подтверждают взаимосвязь СНЕК2 с РПЖ, мутации были обнаружены у пациентов с семейным онкоанамнезом в 3 % случаев. В частности, большой вклад вносит именно мута-

ция I157Т [43, 61]. При этом мы не обнаружили достоверного исследования, где подтверждалось бы увеличение риска развития РПЖ у носителей мутации. Очевидно, что необходимы подтверждающие исследования, чтобы оценить вклад мутации в развитие РПЖ.

СНЕК2 и рак предстательной железы. Связь СНЕК2 с раком простаты была установлена еще в 2003 году, когда у 578 пациентов было выявлено 18 (4,8 %) мутаций в гене СНЕК2. Дополнительный скрининг мутаций СНЕК2 в 149 семьях с семейным раком предстательной железы выявил 11 мутаций (7,4 %) в девяти семьях [62]. Эти данные были подтверждены последующими исследованиями, где авторы указывают на частоту встречаемости мутаций от 1,9 % до 11 % в зависимости от когорты [43, 62, 63].

Более того, у пациентов с зародышевыми мутациями значительно чаще выявлялись внутрипротоковый рак (47,6 % против 11,6 % у не носителей) и лимфоваскулярная инвазия (52,3 % против 13,9 %). Таким образом, авторы пришли к выводу, что генетическое тестирование следует предлагать в первую очередь пациентам с этими клинико-патологическими характеристиками [63]. Несколько исследований показывают, что наличие герминальной мутации в гене СНЕК2 связано с худшим прогнозом. Так, мутации чаще встречаются у пациентов с плохим прогнозом на поздних стадиях, чем у пациентов с ранним раком (1,28 % против 0,16 %) [64].

Проведенные исследования представляют достаточно убедительные доказательства того, что СНЕК2 является геном предрасположенности к раку предстательной железы от низкой до средней степени тяжести. Таким образом, мужчины-носители патогенных мутаций СНЕК2, особенно из семей с множественным раком предстательной железы, заслуживают более тщательного скрининга рака предстательной железы, который должен включать ежегодный тест на ПСА, начиная с 40-летнего возраста [48].

СНЕК2 и другие опухоли. Еще в исследовании 2004 года было подтверждено, что СНЕК2 – мультиорганный опухолевый ген. Помимо повышенного риска развития рака вышеописанных локализаций, мутации в СНЕК2 уже тогда связали с колоректальным раком, раком почки, а также с раком щитовидной железы [43].

Несколько исследований и метаанализов позже были сосредоточены на колоректальном раке и представили доказательства низкого или умеренного риска (до 2,3) для с.1100delC и низкого риска (до 1,6) для носителей р.I157Т [48].

Исследований относительно СНЕК2 и рака почки проведено не так много, но все из них подтверждают связь наследственных мутаций в СНЕК2, особенно мутации с.1100delC, с почечно-клеточным раком [40, 43]. Так, в ряде исследований ме-

тодом NGS отмечается, что мутации в гене СНЕК2 были наиболее часто встречаемыми (до 3,4 %) среди прочих генов, отвечающих за систему репарации [65, 66].

Хотя появляется все больше доказательств того, что мутации СНЕК2 могут повышать риск рака почки, в настоящее время анализ этого гена не включен в рекомендации. Необходимы дальнейшие более крупные исследования.

Несколько польских исследований по папиллярному раку молочной железы отмечают большой процент наследственных мутаций СНЕК2 (8,4 %), при этом оценивая риск рака щитовидной железы в 4,9 для носителей мутации с.1100delC [43, 67]. Интересен отчет китайских ученых, где была описана китайская семья, в которой несколько человек имели рак щитовидной железы, и при этом у всех была детектирована мутация с.417А > С (р.У139). Впоследствии авторы проанализировали еще 242 пациента и обнаружили 2 % носителей мутаций СНЕК2 [68].

Кроме того, появляются сведения о возможной взаимосвязи наследственных мутаций СНЕК2 с раком легкого, меланомой, а также с миелоидными и лимфоидными новообразованиями [69–71].

Диагностика мутаций в гене СНЕК2. В большинстве ранних исследований анализ мутаций СНЕК2 представлял собой диагностику отдельных мутаций и их связь с новообразованиями, при этом использовались методы ПЦР или секвенирование по Сэнгеру [43–46, 52, 54]. На сегодняшний день тестирование СНЕК2 включено во многие диагностические панели NGS, нацеленные на различные наследственные виды рака. Но узким местом такой диагностики является большое количество вариантов неизвестной клинической значимости (VUS), составляющее подавляющее большинство изменений гена в современных базах данных^{10,11}. Этот факт не позволяет точно оценить риск, связанный с теми или иными типами опухолей у носителей мутации СНЕК2. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования и систематизация накопленных знаний по различным вариантам гена СНЕК2 [48].

В России зарегистрировано два теста на детекцию одной и четырех мутаций методом ПЦР (ООО «БиоЛинк», ООО «ТестГен»). Также зарегистриро-

вана панель на NGS, куда включены четыре распространенные мутации СНЕК2 (ООО «Онкодиагностика АТЛАС») [36]. Тем не менее, в рекомендациях по лечению злокачественных новообразований в России о необходимости тестирования гена СНЕК2 не упоминается¹².

В зарубежных рекомендациях тестирование на мутации в гене СНЕК2 предлагается при РМЖ и КР-РПЖ¹³.

Клиническое значение мутаций в гене СНЕК2. Текущие рекомендации NCCN (версия 2.2022) включают ежегодный маммографический скрининг, начиная с 40 лет, а также МРТ с контрастом для носителей мутации СНЕК2. Профилактическая мастэктомия не рекомендуется в связи с недостатком подтверждающих данных, однако может быть рассмотрена на основании семейного анамнеза. Для профилактики КРР рекомендуется проходить колоноскопию каждые 5 лет, начиная с 40 лет¹⁴.

Профилактическая контралатеральная мастэктомия и химиопрофилактика также могут быть использованы [72].

Кроме того, следует рассмотреть вопрос о профилактике других опухолей, связанных с наследственными мутациями СНЕК2 [48].

По рекомендациям NCCN только при лечении СНЕК2-ассоциированного КРРПЖ следует рассматривать возможность назначения PARP-ингибиторов. Данные второй фазы исследования PARP-ингибитора при метастатическом РМЖ показали, что СНЕК2-ассоциированные опухоли не отвечали на терапию [73].

Также ведутся разработки низкомолекулярных ингибиторов СНЕК2. Так, Прексасертиб (LY2606368) в монотерапии вызывает повреждение ДНК и апоптоз опухолевых клеток в рамках доклинических исследований. На данный момент ведется оценка эффективности и безопасности препарата [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальные знания о генах PALB2 и СНЕК2 могут послужить ценными рекомендациями для выявления наследственных опухолей, тактики ведения и лечения пациентов с PALB2/СНЕК2-ассоциированными опухолями, а также профилактики злокачественных новообразований у носителей мутаций.

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

¹¹ <https://omim.org/entry/610355>

¹² <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

¹³ <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>

¹⁴ <https://www.nccn.org/guidelines>

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302–308. <https://doi.org/10.1038/nature12981>.
2. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018;50(9):1212–1218. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0202-0>.
3. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell*. 2006;22(6):719–729. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>.
4. Zhang F, Ma J, Wu J et al. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. *Curr Biol*. 2009;19(6):524–529. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.02.018>.
5. Ducy M, Sesma-Sanz L, Guitton-Sert L et al. The Tumor Suppressor PALB2: Inside Out. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(3):226–240. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.10.008>.
6. Simhadri S, Vincelli G, Huo Y et al. PALB2 connects BRCA1 and BRCA2 in the G2/M checkpoint response. *Oncogene*. 2019;38(10):1585–1596. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0535-2>.
7. Reid S, Schindler D, Hanenberg H et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 2007;39(2):162–164. <https://doi.org/10.1038/ng1947>.
8. Rahman N, Seal S, Thompson D et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2007;39(2):165–167. <https://doi.org/10.1038/ng1959>.
9. Yang X, Leslie G, Doroszuk A et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674–685. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>.
10. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*. 2007;446(7133):316–319. <https://doi.org/10.1038/nature05609>.
11. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Med Genet*. 2010;11:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>.
12. Bogdanova N, Sokolenko AP, Iyevleva AG et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):545–550. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1290-4>.
13. Casadei S, Norquist BM, Walsh T et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res*. 2011;71(6):2222–2229. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3958>.
14. Teo ZL, Park DJ, Provenzano E et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australasian multiple-case breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2013;15(1):R17. <https://doi.org/10.1186/bcr3392>.
15. Catucci I, Peterlongo P, Ciceri S et al. PALB2 sequencing in Italian familial breast cancer cases reveals a high-risk mutation recurrent in the province of Bergamo. *Gen Med*. 2014;16(9):688–694. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.13>.
16. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>.
17. Preobrazhenskaya EV, Shleykina AU, Gorustovich OA et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer*. 2021;148(1):203–210. <https://doi.org/10.1002/ijc.33317>.
18. Zhou J, Wang H, Fu F et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer*. 2020;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>.
19. Ng PS, Boonen RA, Wijaya E et al. Characterisation of protein-truncating and missense variants in PALB2 in 15 768 women from Malaysia and Singapore. *J Med Genet*. 2022;59(5):481–491. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107471>.
20. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>.
21. Deng M, Chen HH, Zhu X et al. Prevalence and clinical outcomes of germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 genes in 2769 unselected breast cancer patients in China. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1517–1528. <https://doi.org/10.1002/ijc.32184>.
22. Ramus SJ, Song H, Dicks E et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv214. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>.
23. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482–490. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>.
24. Hu C, Hart SN, Polley EC et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2018;319(23):2401–2409. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6228>.
25. Shindo K, Yu J, Suenaga M et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3382–3390. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3502>.
26. Nicolosi P, Ledet E, Yang S et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):523–528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>.
27. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinszki Z et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7>.
28. Lu C, Xie M, Wendl MC et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. *Nat Commun*. 2015;6:10086. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.168>.
29. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M et al. Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which regulate DNA recombination repair, in patients with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):983–986.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.010>.
30. Vogelaar IP, van der Post RS, van Krieken JHJ et al. Unraveling genetic predisposition to familial or early onset gastric cancer using germline whole-exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(11):1246–1252. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.138>.
31. Fewings E, Larionov A, Redman J et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(7):489–498. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30079-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30079-7).

32. AlDubayan SH, Giannakis M, Moore ND et al. Inherited DNA-repair defects in colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):401–414. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.018>.
33. Zhang J, Tang S, Zhang C et al. Investigation of PALB2 mutation and correlation with immunotherapy biomarker in chinese non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol.* 2022;11:742833. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.742833>.
34. Lau B, Menzies AM, Joshua AM. Ongoing partial response at 6 months to olaparib for metastatic melanoma with somatic PALB2 mutation after failure of immunotherapy: a case report. *Ann Oncol.* 2021;32(2):280–282. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.006>.
35. Xia B, Biswas K, Foo TK et al. Rare germline variants in PALB2 and BRCA2 in familial and sporadic chordoma. *Hum Mutat* 2022;43(10):1396–1407. <https://doi.org/10.1002/humu.24427>.
36. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080–2106. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00299>.
37. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1416–1423. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01151-8>.
38. Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
39. Blasina A, de Weyer IV, Laus MC et al. A human homologue of the checkpoint kinase Cds1 directly inhibits Cdc25 phosphatase. *Curr Biol.* 1999;9(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(99\)80041-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(99)80041-4).
40. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells.* 2020;9(12):2675. <https://doi.org/10.3390/cells9122675>.
41. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528–2531. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2528>.
42. Sodha N, Houlston RS, Bullock S et al. Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2002;20(6):460–462. <https://doi.org/10.1002/humu.10136>.
43. Cybulski C, Górski B, Huzarski T et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1131–1135. <https://doi.org/10.1086/426403>.
44. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):432–438. <https://doi.org/10.1086/341943>.
45. Bermisheva MA, Takhirova ZR, Bogdanova N, Khusnutdinova EK. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Mol Biol.* 2014;48:46–51. <https://doi.org/10.1134/S0026893314010026>.
46. Sun J, Meng H, Yao L et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6113–6119. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3227>.
47. Zeng C, Guo X, Wen W et al. Evaluation of pathogenetic mutations in breast cancer predisposition genes in population-based studies conducted among Chinese women. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(2):465–473. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05643-0>.
48. Ansari N, Shahrabi S, Khosravi A et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med.* 2019;50(3):e36–e41. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz009>.
49. Decker B, Allen J, Luccarini C et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. *J Med Genet.* 2017;54(11):732–741. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104588>.
50. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2019;44:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.11.005>.
51. Ansari N, Shahrabi S, Khosravi A et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med.* 2019;50(3):e36–e41. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz009>.
52. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–2760. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.5844>.
53. Huszno J, Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1869>.
54. Szwiec M, Tomiczek-Szwiec J, Kluźniak W et al. Genetic predisposition to male breast cancer in Poland. *BMC Cancer.* 2021;21(1):975. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08718-3>.
55. Kleiblova P, Stolarova L, Krizova K et al. Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1782–1797. <https://doi.org/10.1002/ijc.32385>.
56. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):442. <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>.
57. Carter NJ, Marshall ML, Susswein LR et al. Germline pathogenic variants identified in women with ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2018;151(3):481–488. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.030>.
58. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):375–380. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>.
59. Бетенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. с соавт. Высокая частота мутаций в генах brca1, BRCA2, CHEK2, Nbn, BLM у больных раком яичников в российской популяции. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;4:51–56. Bateneva EI, Filippova MG, Tyulyandina AS et al. High rate of mutations in brca1, BRCA2, CHEK2, Nbn, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Tumors of the female reproductive system = Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2014;4:51–56.
60. Ogrodniczak A, Menkiszak J, Gronwald J et al. Association of recurrent mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2, and CHEK2 with the risk of borderline ovarian tumor. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022;20(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13053-022-00218-0>.

61. Wieme G, Kral J, Rosseel T et al. Prevalence of germline pathogenic variants in cancer predisposing genes in Czech and Belgian pancreatic cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4430. <https://doi.org/10.3390/cancers13174430>.
62. Dong X, Wang L, Taniguchi K et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270–280. <https://doi.org/10.1086/346094>.
63. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(5):401–407. <https://doi.org/10.1002/pros.23484>.
64. Wu Y, Yu H, Zheng SL et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(8):607–615. <https://doi.org/10.1002/pros.23505>.
65. Ged Y, Chaim JL, DiNatale RG et al. DNA damage repair pathway alterations in metastatic clear cell renal cell carcinoma and implications on systemic therapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000230. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000230>.
66. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1228–1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>.
67. Pekova B, Dvorakova S, Sykorova V et al. Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019;8(6):796–805. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0069>.
68. Zhao Y, Yu T, Chen L et al. A Germline CHEK2 mutation in a family with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2020;30(6):924–930. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0774>.
69. Federico AD, Gelsomino F, De Biase D, Ardizzoni A. Should we test cancer susceptibility genes in routinely used multigene panels? A case of synchronous lung adenocarcinoma and breast cancer associated with germline CHEK2 mutation. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(4):e283–e284. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.011>.
70. Mastronikolis S, Adamopoulou M, Papouliakos S et al. Mutational landscape in uveal melanoma. *J BUON*. 2021;26(4):1194–1197.
71. Stubbins RJ, Korotev S, Godley LA. Germline CHEK2 and ATM variants in myeloid and other hematopoietic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(4):94–104. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00663-7>.
72. Wood ME, McKinnon W, Garber J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer. *Breast J*. 2020;26(8):1528–1534. <https://doi.org/10.1111/tbj.13969>.
73. Tung NM, Robson ME, Venz S, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4274–4282. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>.
74. Angius G, Tomao S, Stati V et al. Prexasertib, a checkpoint kinase inhibitor: from preclinical data to clinical development. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(1):9–20. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03950-y>.

Сведения об авторах

Марина Анатольевна Голотюк

– научный сотрудник, 79041615797@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2607-2777>

Артем Андреевич Бережной

– научный сотрудник, aberezhnoy55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5813-6758>

Наталья Владимировна Казанцева

– заведующая патологоанатомическим отделением, nvkazantseva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-0495>

Александр Владимирович Дорофеев

– доктор медицинских наук, avdonco@gmail.com.

Татьяна Игоревна Борзунова

– студентка, tan.borzunova@gmail.com

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 19.09.2022; одобрена после рецензирования 28.02.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about authors

Marina A. Golotyuk

– Researcher, 79041615797@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2607-2777>

Artem A. Berezhnoi

– Researcher, aberezhnoy55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5813-6758>

Natalia V. Kazanceva

– Head of Pathology Department, nvkazantseva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-0495>

Alexander V. Dorofeev

– Doctor of Science (Medicine), avdonco@gmail.com.

Tatiana I. Borzunova

– Student, tan.borzunova@gmail.com

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 19.09.2022; approved after reviewing 28.02.2023; accepted for publication 02.05.2023.

Кардиалгии и обмороки – актуальная проблема педиатрии

Андрей Викторович Созонов¹✉, Софья Анатольевна Царькова²,
Юлия Александровна Трунова³

¹ Детская городская клиническая больница № 11, Екатеринбург, Россия

^{2,3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ sozonov-av@yandex.ru

Аннотация

Введение. Кардиалгии являются распространенной причиной обращения за медицинской помощью в практике педиатра и детского кардиолога. Сочетание кардиалгий и обмороков у детей могут представлять угрозу для здоровья, приводя к возможной травматизации, являясь фактором страха и беспокойства в таких семьях. Недостаточные сведения о патофизиологических основах развития кардиалгий и обмороков у детей, отсутствие четких критериев, позволяющих их прогнозировать и профилактировать, явились основанием для подробного изучения литературы, касающейся этого вопроса. **Цель работы** – систематизировать современные литературные данные о причинах кардиалгий и обмороков у детей и определить направления дальнейшего изучения проблемы для усовершенствования наблюдения педиатрами и детскими кардиологами. **Материалы и методы.** Проведен поиск научных статей по ключевым словам кардиалгии (pediatric chest pain) и обморок (syncope) у детей в базах данных Pubmed, UpToDate 2022, Customer Service, РИНЦ. Для анализа отобрано 60 публикаций. **Результаты и обсуждение.** Кардиалгия – боль в области сердца, которая в сочетании с обмороками может являться симптомом большого количества заболеваний, что определяет различный подход со стороны врачей-специалистов, занимающихся проблемами лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, и требует специальной диагностики. Для кардиалгий характерен полиморфизм как жалоб и субъективных ощущений, так и объективных данных. Все это обусловлено разнообразием этиопатогенеза данного симптома. Заключение. Кардиалгии являются актуальной проблемой в педиатрической практике. Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких лет информацию по диагностике кардиалгий и обмороков у детей и определяет траекторию дальнейшего изучения проблемы.

Ключевые слова: кардиалгия, обморок, дети, подростки

Для цитирования: Созонов А.В., Царькова С.А., Трунова Ю.А. Кардиалгии и обмороки – актуальная проблема педиатрии. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):137–144. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-137-144>

© Созонов А.В., Царькова С.А., Трунова Ю.А., 2023

© Sozonov A.V., Tsarkova S.A., Trunova Y.A., 2023

Pediatric chest pain and synopsis is a current problem of pediatrics

Andrey V. Sozonov¹✉, Sofya A. Tsarkova², Yuliya A. Trunova³

¹ Children's City Clinical Hospital № 11, Ekaterinburg, Russia

^{2,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ sozonov-av@yandex.ru

Abstract

Introduction Cardialgia is a common reason for seeking medical care in the practice of the pediatrician and pediatric cardiologist. The combination of cardialgia and syncope in children can pose a health risk, leading to possible injuries, and is a factor of fear and anxiety in these families. Insufficient information on the pathophysiological basis of the development of cardialgia and syncope in children and the absence of clear criteria for their prognosis and prevention were the reasons for a detailed study of the literature related to this issue. **The aim of the work** was to systematize the current literary data on the causes of cardialgia and syncope in children and to determine directions for further study of the problem to improve monitoring by pediatricians and pediatric cardiologists. **Materials and methods** We searched for scientific articles using the keywords pediatric chest pain and syncope in the Pubmed, UpToDate 2022, Customer Service, and RSCI databases. Sixty publications were selected for analysis. **Results and discussion** Cardialgia is pain in the heart region, which in combination with fainting can be a symptom of a large number of diseases, which determines the different approach of medical specialists involved in the treatment of diseases of the cardiovascular system, and requires a special diagnosis. Cardialgia is characterized by polymorphism of both complaints and subjective sensations, and objective data. All this is caused by a variety of etiopathogenesis of this symptom. **Conclusion** Cardialgia is a current problem in pediatric practice. This literature review summarizes the information accumulated over several years on the diagnosis of cardialgia and syncope in children and determines the trajectory of further study of the problem.

Keywords: cardialgia, pediatric chest pain fainting, children, adolescents

For citation:

Sozonov AV, Tsarkova SA, Trunova YA. Pediatric chest pain and synopsis is a current problem of pediatrics. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):137–144. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-137-144>

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год за пределами Российской Федерации регистрируется более 7 млн. посещений отделений неотложной помощи и 27 млн. посещений врача общей практики по поводу жалоб пациентов на боль в грудной клетке [1–14]. При этом боль в груди у детей является не менее частой причиной посещения педиатров, детских кардиологов и педиатрических отделений неотложной помощи. По частоте выявления они стоят на третьем месте после абдоминальных и головных болей [15–20]. Одной из причин обращения родителей в детский кардиологический центр Детской городской клинической больницы № 11 г. Екатеринбурга также являются жалобы детей на боли в области сердца (кардиалгии), – до 62 % причина обращений в год к детскому кардиологу [21].

Наряду с жалобами на кардиалгии дети часто указывают на наличие у них обмороков (синкопе). Обморок (синкоп) – транзиторная потеря сознания вследствие общей гипоперфузии головного мозга, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным восстановлением. Вазовагальные синкопы, в зависимости от реакции артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в момент потери сознания, классифицируются по вариантам как вазо-

депрессорные, кардиоингибиторные и смешанные и являются одной из наиболее распространенных, но в тоже время и недостаточно изученных проблем в педиатрической практике [22–26]. Это объясняется многими причинами, которые могут провоцировать приступы потери сознания.

С целью верификации причин синкопальных состояний и для исключения риска возникновения внезапной сердечной смерти этим детям требуется достаточно широкий спектр лабораторных и инструментальных исследований.

Цель работы – систематизация современных литературных данных о причинах кардиалгий и обмороков у детей и определение направления дальнейшего изучения проблемы для усовершенствования наблюдения педиатрами и детскими кардиологами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научных статей по ключевым словам кардиалгии (pediatric chest pain) и обморок (syncope) у детей в базах Pubmed и UpToDate, Customer Service, в базе данных РИНЦ. Из поисковой выдачи для обобщения извлечено 60 публикаций. Отбор публикаций происходил по соответствию изучаемой проблеме. Глубина поиска составила 20 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространённость и характеристика кардиалгий у детей

Термин «кардиалгия», используемый отечественными специалистами, соответствует понятию «боль в грудной клетке несердечного происхождения» в зарубежной литературе и трактуется как повторяющаяся боль в грудной клетке, не связанная с болезнями сердца [13–17]. В некоторых источниках кардиалгия описывается как «необъяснимая боль в грудной клетке» [27].

Обращения по поводу кардиалгий значительно повышают нагрузку на учреждения здравоохранения и составляют более половины всех случаев боли в грудной клетке у пациентов отделений неотложной помощи и более 80% случаев у пациентов поликлиник [21–26, 28]. Доля детей, обратившихся к врачу по поводу боли в груди, не связанных с болезнями сердца, на протяжении всей жизни составляет 33% и увеличивается с каждым годом [29]. Подавляющее большинство случаев болей в груди у здоровых детей также имеют некардиальную этиологию.

В детский городской кардиологический центр г. Екатеринбурга ежегодно обращается более 11 тысяч детей. У большинства из них (50–83 % в различных возрастных группах) причиной обращения к детскому кардиологу являются боли в области сердца, аналогичная ситуация описана в литера-

турных источниках [27].

По данным российских авторов боли в области сердца у взрослых пациентов преимущественно связаны с тремя основными причинами: ишемической болезнью сердца (ИБС), вертеброгенно-мышечной патологией и психовегетативными расстройствами [2, 4, 5, 30]. В отличие от взрослых, у которых боль в груди может сигнализировать о серьезной сердечной проблеме, у детей наиболее часто такие боли обусловлены патологией опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, заболеваниями легких, психогенными причинами, а также расцениваются как идиопатические [1–3, 31]. Болевые ощущения в области сердца у детей носят в основном колющий характер (86,9 %), локализованы в области верхушки сердца (96,1 %), провоцируются стрессовой ситуацией (79,6 %), не иррадируют, не связаны с физической нагрузкой, уменьшаются или исчезают при отвлечении внимания ребенка, а также после приема седативных препаратов [32].

Причины кардиалгий у педиатрических пациентов многообразны, среди них в разных долях представлены заболевания опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, дыхательной, эндокринной систем, психогенные (эмоциональные) / психиатрические, другие состояния, идиопатические боли и непосредственно кардиологическая патология (табл. 1).

Таблица 1

Причины возникновения кардиалгий в детской популяции по опубликованным данным

Публикации	Количество детей участвовавших в исследовании	Причины кардиалгии, (%)							
		Эндокринные	Кардиологические	Патология ЖКТ	Патология опорно-двигательного аппарата	Идиопатические боли	Патология дыхательной системы	Психогенные (эмоциональные) / психиатрические	Другие состояния
L. Chen et al., 2022 [33]	3477	-	6,70	0,30	30,80	52,10	10,01	0,06	0,03
R. Pissarra et al., 2022 [34]	798	-	1,10	5,30	33,00	24,40	12,80	21,60	0,37
L. Chen et al., 2021 [35]	7251	-	8,00	0,60	29,10	53,00	9,10	0,16	0,04
E. Aygun et al., 2020 [36]	782	-	1,00	-	33,00	37,60	-	28,40	-
V. Gesuete et al., 2020 [37]	761	-	1,00	-	-	99,00	-	-	-
S. Mohan et al., 2019 [38]	1687	-	6,60	2,70	-	19,40	17,10	-	17,50
J.B. Anderson et al., 2016 [39]	109	-	5,50	-	-	94,50	-	-	-
J.H. Chun et al., 2015 [40]	517	-	3,80	2,90	8,80	73,60	9,30	1,40	-
A. Sert et al., 2013 [41]	280	-	0,30	-	37,10	29,20	-	-	-
A. Sert et al., 2012 [42]	380	-	0,30	-	37,10	34,20	-	-	-
J.L. Lee et al., 2012 [43]	67	-	5,00	-	-	95,00	-	-	-
S.F. Saleeb et al., 2011 [44]	3700	-	1,00	3,00	36,00	52,00	7,00	-	-
С.В. Ким, 2010 [45]	103	4,80	18,40	14,20	4,80	56,80	-	1,00	-
M.M. Massin et al., 2004 [46]	168	-	5,00	4,00	5,00	64,00	13,00	9,00	-
A. Yildirim et al., 2004 [47]	300	-	8,00	4,70	1,60	63,40	3,00	18,70	-
B.H. Rowe et al., 1990 [48]	325	-	2,00	-	15,00	12,00	19,00	5,00	21,00

Необходимо отметить, что причины кардиалгий у детей и их соотношение в приведенных исследованиях существенно отличаются, свидетельствуя о неспецифичности большинства из них. В анализируемых данных истинные кардиологические причины в педиатрической практике встре-

чаются от 0,3 % до 18,4 %. Большинство исследований продемонстрировали сердечную этиологию всего у 1–8 % детей и подростков с болью в груди, при этом наиболее частыми причинами были суправентрикулярные аритмии или перикардит. У 0,24 % пациентов регистрировалась кардиаль-

ная патология, обуславливающая повышенный риск внезапной смерти, в том числе миокардит, аномальное коронарное происхождение из неправильного синуса Вальсальвы, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатии [31, 32, 49]. Именно для исключения сердечных заболеваний и связанных с ними жизнеугрожающих состояний пациенты направляются к детскому кардиологу.

Таким образом, анализ литературных публикаций за последние 20 лет показал, что единых подходов к диагностике кардиалгий у детей нет. Косвенным подтверждением этого является существенная разница среди представленных в публикациях причин болей в груди и их соотношения, в том числе идиопатических (от 12 % до 99 %, по данным разных авторов). Также до настоящего времени не разработано единого алгоритма тактики наблюдения за детьми с кардиалгиями, однако все авторы, прежде всего, предлагают исключать заболевания сердечно-сосудистой системы.

Кардиалгии и обмороки у детей

Наряду с жалобами на кардиалгии дети часто указывают на наличие у них обмороков (синкопе), которые в настоящее время определяются как внезапная потеря сознания и постурального тонуса в результате преходящего снижения глобальной церебральной

перфузии с внезапным началом, короткой продолжительностью и полным восстановлением [18–20, 50].

Обмороки являются серьезной клинической проблемой, на которую приходится 3 % обращений и 1 % госпитализаций в отделения неотложной помощи, в том числе педиатрические [51]. До 1/3 населения в какой-то момент жизни испытывают обмороки, из них 15 % испытывают обмороки до 21 года. Синкопе является очень распространенным расстройством с бимодальной частотой у детей и подростков, примерно в 15 % случаев наблюдается один или несколько обмороков до конца подросткового возраста [52, 53]. Чаще всего обмороки возникают в возрастной группе 15–19 лет, по крайней мере, с одним эпизодом у половины всех подростков (нижний диапазон – 10–20 %, верхний диапазон – 50 %) Обмороки менее часты у детей младшего возраста или младенцев (≤ 5 лет) [54]. Кроме того, обморок имеет гендерную предрасположенность и чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Обморок может являться проявлением различных процессов происходящих в организме и поэтому его следует рассматривать как симптом, а не заболевание и классифицировать в соответствии с первопричиной.

Классификация обмороков у детей представлена в таблице 2.

Таблица 2

Причины возникновения синкопальных состояний у детей по опубликованным данным [8, 55, 56, 57, 58]

Рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе	
Вазовагальные	– Индуцируемые эмоциональным стрессом (боль, страх, боязнь крови и медицинских манипуляций и др.), в том числе респираторно-аффективные приступы у детей раннего возраста – Индуцируемые ортостазом
Ситуационные	Кашель, чихание, гастроинтенциальная стимуляция (глотание, дефекация, мочеиспускание, боли в животе), постнагрузочные, постпрандиальные (после приема пищи, богатой быстросваиваемыми углеводами, чаще у пожилых лиц), другие (смех, игра на духовых инструментах, поднятие тяжестей)
Синокаротидные синкопе	
Атипичные формы	Без очевидных триггеров и/или с атипичной клиникой
Синкопе вследствие ортостатической гипотензии	
Первичная вегетативная (автономная) недостаточность	Чистая вегетативная (автономная) недостаточность, сложная системная амиотрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной (автономной) недостаточностью, деменция с тельцами Леви
Вторичная вегетативная (автономная) недостаточность	Вегетативная (автономная) недостаточность как следствие диабета, амилоидоза, уремии, повреждения спинного мозга
Вызванная медикаментами ортостатическая гипотензия	Вазодилататоры, диуретики, фенотиазиды, алкоголь, антидепрессанты
Гиповолемия	Кровотечение, диарея, рвота и т.д.
Кардиальные (кардиоваскулярные) синкопе	
Аритмия как первичная причина	Брадикардия: – дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии), – заболевания проводящей системы сердца, ведущие к нарушению атрио-вентрикулярного проведения
	Тахикардия: – нарушение работы имплантируемых антиаритмических устройств; – тахикардия: – суправентрикулярная, – желудочковая (идиопатическая, вторичная на фоне структурных заболеваний сердца или каналопатий); – лекарственно индуцируемая брадикардия или тахикардия
Структурные заболевания	Сердечные: клапанные болезни сердца, острый инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, опухоли сердца, болезни перикарда, аномалии коронарных артерий Другие: эмболия легочной артерии, острое расслоение аорты, легочная гипертензия

Типичными чертами вазовагального обморока являются ярко выраженные продромальные симптомы, включая потемнение в глазах, заложенность, звон в ушах, головокружение, а также бледность, кратковременную потерю сознания и минимальные остаточные симптомы в виде слабости в постсинкопальном периоде.

Ортостатический обморок часто вызывается длительным пребыванием в положении стоя или резким переходом из горизонтального положения вертикальное, особенно после ночного сна.

Признаки кардиогенного обморока включают острый коллапс, часто при физической нагрузке и с небольшим количеством предупреждающих симптомов, предшествующих событию [6–12, 59].

Наиболее частой причиной потери сознания у детей (до 75–80 % случаев) являются рефлекторные обмороки, протекающие доброкачественно и не являющиеся причиной внезапной смерти пациента. Исследование D. Hurst с соавт., которое представляет собой крупнейшую опубликованную серию анализа педиатрических обмороков, поступивших в отделение неотложной помощи, подтверждает, что впервые диагностированные сердечные причины синкопальных эпизодов встречаются редко [60]. Тем не менее, обморок, диагностированный как рефлекторный, без конкретной основной причины, может негативно повлиять на жизнь детей и подростков.

Установить причину и механизм развития синкопе у 70 % больных с обмороками неясного происхождения позволяет проба с пассивным ортостазом – тилт-тест, что делает этот метод диагностики также актуальным у пациентов с комбинацией жалоб – кардиалгиями и обмороками. Последние публикации Ying Wang с соавт. [27] говорят о необходимости проведения дополнительного исследования – тилт-теста у детей с необъяснимой болью в груди. Исследование показало, что у 36 % детей с необъяснимой болью в груди был положительный результат на тилт-тесте, что указывает на то, что у некоторых детей с кардиалгиями могут быть тесно связаны с вегетативной дисфункцией и тилт-тест помогает устранить причину необъяснимой боли в груди. Авторы считают, что дети с кардиалгиями без органического сердечно-сосудистого заболевания должны своевременно пройти обследование на тилт-тесте, чтобы помочь уточнить этиологический диагноз.

В своей работе авторы проводили исследование с использованием нитроглицерина, применение которого в педиатрической практике в диагностических целях является проблематичным, в связи с отсутствием аннотации для пациентов младше 18 лет. Кроме возраста, использование нитроглицерина лимитировано показателями систолического артериального давления (САД) у пациента с гипотензией (САД ниже 90 мм рт. ст.), развитие которой

возможно при проведении тилт-теста. Поэтому внедрение тилт-теста с применением нитроглицерина в педиатрическую практику является дискуссионным. В то же время, использование тилт-теста у детей с кардиалгиями и синкопальными состояниями может стать важным диагностическим методом исследования причин обмороков, что требует дальнейшего изучения его особенностей у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети часто обращаются в педиатрическое отделение или отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди (кардиалгии). В большинстве исследований показано, что дети, в отличие от взрослых пациентов с болью в груди, редко имеют в основе кардиалгий серьезную органическую патологию. Следует отметить, что, несмотря на небольшую распространенность серьезной сердечной патологии в детской популяции, боль в груди вызывает значительное беспокойство у пациентов, родителей и медицинских работников и часто приводит к малоэффективным, обширным и дорогостоящим обследованиям. Знание наиболее распространенных причин боли в груди у детей помогает определить диагностический алгоритм и необходимость проведения дополнительных тестов. Тем не менее, несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов кардиалгии, выявление пациентов с высоким риском ее возникновения, с целью дальнейшей профилактики, все еще представляет значительные трудности. Решение данного вопроса напрямую зависит от клинических и популяционных исследований в четко выделенных группах риска.

Подобно кардиалгиям, обмороки часто вызывают озабоченность и тревогу по поводу их возможной связи с патологией сердца и риском внезапной сердечной смерти, хотя наиболее в детской популяции распространены вазовагальные обмороки, имеющие обычно доброкачественное течение и хороший прогноз. Обследования таких пациентов проходят в условиях дневного или круглосуточного стационара и требуют значительных финансовых затрат от медицинского учреждения.

Предупреждение появления кардиалгий и/или обмороков у детей приведет к профилактике таких состояний у детей с одной стороны, с другой стороны сократит немалые финансовые затраты медицинских учреждений. В связи с этим актуальным является определение наиболее значимых факторов риска развития кардиалгий и обмороков у детей, и создание математической модели прогноза их возникновения, с последующей оценкой риска, разработкой научно-обоснованного персонализированного комплекса профилактических и лечебных мероприятий, что может явиться приоритетным направлением дальнейших исследований в этой области медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr*. 2013;163(3):896–901.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.001>.
2. Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. с соавт. Кардиалгия у детей: междисциплинарный подход. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(2):55–56.
Pshenichnaya EV, Borydyugova EV, Dubovaya AV et al. Cardialgia in children: an interdisciplinary approach. *Voprosy of pediatric dietetics = Voprosy detskoj dietologii*. 2016;14(2):55–56. (In Russ.).
3. Kim H, Eun LY. Assessment of cardiac function in syncopal children without organic causes. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(11):582–587. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01046>.
4. Banerjee MM, Ramesh Iyer V, Nandi D et al. Reliability of left ventricular hypertrophy by ECG criteria in children with syncope: Do the criteria need to be revised? *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):722–727. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1336-9>.
5. Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: role of cardiac output and total peripheral resistance. *Auton Neurosci*. 2014;184:24–26. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.07.004>.
6. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ et al. Reference values for pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging in pediatric echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002167. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002167>.
7. Verghese GR, Friedman KG, Rathod RH et al. Resource utilization reduction for evaluation of chest pain in pediatrics using a novel Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP) *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):jah3-e000349. <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000349>.
8. ESC (European Society of Cardiology) 2018 Guidelines for Diagnosis/Management of Syncope ESC Clinical Practice Guidelines
URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Syncope-Guidelines-on-Diagnosis-and-Management-of>.
9. Галактионова М.Ю., Воронина Н.В., Рахимова А.Л., Миронова О.И. Нейропротекторная терапия в лечении синдрома вегетативных дисфункций у детей и подростков. *Лечащий врач*. 2013;1:92–96.
Galaktionova M.Y., Voronina N.V., Rakhimova A.L., Mironova O.I. Neuroprotective therapy in the treatment of vegetative dysfunction syndrome in children and adolescents. *Treating Physician = Lechashhij vrach*. 2013;1:92–96. (In Russ.).
10. Barbic F, Dipaola F, Casazza G et al. Syncope in a working-age population: recurrence risk and related risk factors. *J Clin Med*. 2019;8(23):150. <https://doi.org/10.3390/jcm8020150>.
11. Школьникова М.А. Синкопальные состояния у детей: классификация и диагностика. *Здоровья України*. 2008;5(1):33–37.
Shkolnikova MA. Syncopal conditions in children: classification and diagnosis. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2008;5(1):33–37. (In Russ.).
12. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М : Медицинское информационное агентство ; 2000. 752 с.
Autonomic disorders: clinic, treatment, diagnosis. Ed. by AM Vein. М : Medical Information Agency ; 2000. 752 p. (In Russ.).
13. Руксин В.В. Краткое руководство по неотложной кардиологии. СПб : ИнформМед ; 2009. 415 с.
Ruxin VV. Concise Guide to Emergency Cardiology. SPb : InformMed ; 2009. 415 p. (In Russ.).
14. Мутафьян О.А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста. СПб : Фолиант ; 2013. 336 с.
Mutafyan OA. Emergency cardiology in children and adolescents. Spb : Foliant ; 2013. 336 p. (In Russ.).
15. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца. М : Литтерра ; 2006. 1328 с.
Oganov RG, Fomina IG. Heart Diseases. М : Litterra ; 2006. 1328 p. (In Russ.).
16. Патфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли. М : БИНОМ Лаборатория знаний ; 2007. 598 с.
Pathophysiology of Diseases of the Cardiovascular System. Edited by L. Lilly. М : BINOM Laboratory of Knowledge ; 2007. 598 p. (In Russ.).
17. Хоффман Дж. Детская кардиология. М : Практика ; 2006. 543 с.
Hoffman J. Pediatric Cardiology. М : Practice ; 2006. 543 p. (In Russ.).
18. Скуратова Н.А. Синкопальные состояния у детей. *Медицинские новости*. 2010;2:19–23.
Skuratova NA. Syncopal conditions in children. *Medical News = Medicinskie novosti*. 2010;2:19–23. (In Russ.).
19. Огороков А.Н., Базенко Н.П. Нейроциркулярная дистония. М : Медицинская литература ; 2004. 192 с.
Ogorokov AN, Bazenko NP. Neurocirculatory Dystonia. М : Medical literature ; 2004. 192 p. (In Russ.).
20. Воробьева О.В. Синкопальные состояния. *Клиническая неврология*. 2006;2:40–44.
Vorobyeva OV. Syncopal states. *Clinical Neurology*. 2006;2:40–44. (In Russ.).
21. Созонов А.В., Чередниченко А.М., Трунова Ю.А. Опыт применения тилт-теста у детей с кардиалгиями и обмороками. *Уральский медицинский журнал*. 2015;4:118–122.
Sozonov AV, Cherednichenko AM, Trunova SA Experience of using the tilt test in children with cardialgia and syncope. *Ural Medical Journal*. 2015;4:118–122. (In Russ.).
22. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М : МЕДпресс-информ ; 2004. С. 9–221.
Belozеров YuM. Pediatric Cardiology. М : MEDpress-inform ; 2004. pp. 9–221. (In Russ.).
23. Самсыгина Г.А., Щербак М.Ю. Кардиология и ревматология детского возраста. М : Медпрактика ; 2004. 145 с.
Samsygina GA, Shcherbakova MY. Cardiology and rheumatology of childhood. М : Medpraktika ; 2004. 145 p. (In Russ.).
24. Руксин В.В. Краткое руководство по неотложной кардиологии. СПб : ИнформМед ; 2009. 415 с.
Ruxin VV. Concise Guide to Emergency Cardiology. Saint Petersburg : InformMed ; 2009. 415 p. (In Russ.).
25. Мутафьян О.А. Детская кардиология. М : ГЭОТАР-Медиа ; 2009. 504 с.

- Mutafyan OA. Pediatric Cardiology. М : GEOTAR-Media ; 2009. 504 p. (In Russ.).
26. Макаров Л.М. Тилт-тест в оценке синкопальных состояний у детей и подростков. *Практическая медицина*. 2015;3–1(88):15.
- Makarov L.M. Tilt-test in the assessment of syncopal states in children and adolescents. *Practical Medicine = Prakticheskaja medicina*. 2015;3–1(88):15. (In Russ.).
27. Wang Y, Wang Sh, Zou R et al. The relationship between unexplained chest pain in children and head-up tilt test. *Front Pediatr*. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.901919>.
28. Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>.
29. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Рябоконт И.В. Кардиалгии у детей и подростков. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013;5(4):64–68.
- Kotova OV, Akarachkova ES, Vershinina SV, Ryabokon IV. Cardialgia in children and adolescents. *Diagnostic Issues in Pediatrics = Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(4):64–68. (In Russ.).
30. Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. с соавт. Кардиалгия у детей: междисциплинарный подход. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(2):55–56.
- Pshenichnaya EV, Bordyugova EV, Dubovaya AV et al. Cardialgia in children: an interdisciplinary approach. *Voprosy of pediatric dietetics = Voprosy detskoj dietologii*. 2016;14(2):55–56. (In Russ.).
31. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р. Боль в груди: в фокусе несердечные кардиалгии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(11):9–34.
- Belyaev AA, Kotova OV, Akarachkova ES, Artemenko AR. Chest pain: noncardiac cardialgia in focus. *Russian Medical Journal. Medical Review = Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2018;2(11):9–34. (In Russ.).
32. Saleeb SF, Li WY, Warren SZ, Lock JE. Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. *Pediatrics*. 2011;128:e1062–1068. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0408>.
33. Chen L, Duan H, Li G, Li X. The etiology of chest pain in children admitted to cardiology clinics and the use echocardiography to screen for cardiac chest pain in children. *Front Pediatr*. 2022;10:882022. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.882022>.
34. Pissarra R, Pereira M, Amorim R et al. Chest pain in a pediatric emergency department: clinical assessment and management reality in a third-level Portuguese hospital. *Porto Biomed J*. 2022;7(3):e150. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.000000000000150>.
35. Chen L, Duan H, Li X et al. The causes of chest pain in children and the criteria for targeted myocardial enzyme testing in identifying the causes of chest pain in children. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:582129. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.582129>.
36. Aygun E, Aygun ST, Uysal T et al. Aetiological evaluation of chest pain in childhood and adolescence. *Cardiol Young*. 2020;30(5):617–623. <https://doi.org/10.1017/S1047951120000621>.
37. Gesuete V, Fregolent D, Contorno S et al. Follow-up study of patients admitted to the pediatric emergency department for chest pain. *Eur J Pediatr*. 2020;179:303–308. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03495-5>.
38. Mohan S, Nandi D, Stephens P et al. Implementation of a clinical pathway for chest pain in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(11):778–782. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000861>.
39. Anderson JB, Willis M, Lancaster H et al. The evaluation and management of pediatric syncope. *Pediatr Neurol*. 2016;55:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.018>.
40. Chun JH, Kim TH, Han MY et al. Analysis of clinical characteristics and causes of chest pain in children and adolescents. *Korean J Pediatr*. 2015;58(11):440–445. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.11.440>.
41. Sert A, Aypar E, Odabas D, Gokcen C. Clinical characteristics and causes of chest pain in 380 children referred to a paediatric cardiology unit. *Cardiol Young*. 2013;23(3):361–367. <https://doi.org/10.1017/S1047951112000881>.
42. Sert A, Aypar E, Odabas D, Gokcen C. Clinical characteristics and causes of chest pain in 380 children referred to a paediatric cardiology unit. *Cardiol Young*. 2013;23(3):361–367. <https://doi.org/10.1017/S1047951112000881>.
43. Lee JL, Gilleland J, Campbell RM et al. Health care utilization and psychosocial factors in pediatric noncardiac chest pain. *Health Psychol*. 2013;32(3):320–327. <https://doi.org/10.1037/a0027806>.
44. Saleeb SF, Li WY, Warren SZ, Lock JE. Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1062–1068. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0408>.
45. Ким С.В. Некоторые аспекты кардиалгий в практике врача-педиатра. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2010;2(26):35–37.
- Kim S.V. Some aspects of cardialgia in the practice of a pediatrician. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2010;2(26):35–37. (In Russ.).
46. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C et al. Chest pain in pediatric patients presenting to an emergency department or to a cardiac clinic. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(3):231–238. <https://doi.org/10.1177/000992280404300304>.
47. Karakurt C, Karademir S, Oguz D et al. International Chest Pain in Children. *Pediatrics*. 2004;19(3):179.
48. Rowe BH, Dulberg CS, Peterson RG et al. Characteristics of children presenting with chest pain to a pediatric emergency department. *CMAJ*. 1990;143(5):388–394.
49. Sanatani S, Chau V, Fournier A et al. Canadian Cardiovascular Society and Canadian Pediatric Cardiology Association position statement on the approach to syncope in the pediatric patient. *Can J Cardiol*. 2017;33:189–198. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.006>.
50. Choi SH, Eun LY, Kim NK et al. Myocardial tissue Doppler velocity in child growth. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24(1):40–47. <https://doi.org/10.4250/jcu.2016.24.1.40>.
51. Medow MS, Merchant S, Suggs M et al. Postural heart rate changes in young patients with vasovagal syncope. *Pediatrics*.

2017;139(4):e20163189. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3189>.

52. Caballero L, Kou S, Dulgheru R et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1031–1041. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev083>.

53. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ*. 2015;24(3):224–233. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003>.

54. Miyake CY, Motonaga KS, Fischer-Colbrie ME et al. Risk of cardiac disease and observations on lack of potential predictors by clinical history among children presenting for cardiac evaluation of mid-exertional syncope. *Cardiol Young*. 2016;26(5):894–900. <https://doi.org/10.1017/S1047951115001481>.

55. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И. Тилт-тест в оценке синкопальных состояний у молодых лиц. *Медицинский алфавит*. 2018;1(4):15–21.

Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II. Tilt-test in evaluation of syncopal states in young persons. *Medical Alphabet = Medicinskij alfavit*. 2018;1(4):15–21. (In Russ.).

56. Wieling W, Krediet P, van Dijk N et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(3):157–165. <https://doi.org/10.1042/CS20060091>.

57. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during headup tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(9 Pt 1):2205–2212. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb04238.x>.

58. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(1):227. <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9099-6>.

59. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М : Медицинское информационное агентство ; 2000. 752 с.

Autonomic disorders: clinic, treatment, diagnosis. Edited by A.M. Vein. M : Medical Information Agency ; 2000. 752 p. (In Russ.).

60. Hurst D, Hirsh DA, Oster ME et al. Syncope in the pediatric emergency department – Can we predict cardiac disease based on history alone? *J Emerg Med*. 2015;49(1):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.068>.

Сведения об авторах

А.В. Созонов

– заведующий городским детским кардиологическим центром, врач функциональной диагностики, sozonov-av@yandex.ru

С.А. Царькова

– доктор медицинских наук, профессор, tsarkova_ugma@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Ю.А. Трунова

– кандидат медицинских наук, trunovaj@bk.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 15.11.2022; одобрена после рецензирования 22.12.2022; принята к публикации 02.05.2023.

Information about authors

A.V. Sozonov

– Head of the city children’s cardiology department, Doctor of functional diagnostics, sozonov-av@yandex.ru

S.A. Tsarkova

– Doctor of Medical Sciences, Professor, tsarkova_ugma@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Yu.A. Trunova

– PhD in medicine, trunovaj@bk.ru

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 15.11.2022; approved after reviewing 22.12.2022; accepted for publication 02.05.2023.

Исторические предпосылки формирования системы контроля качества судебно-медицинских экспертиз

Оксана Борисовна Долгова^{1✉}, Павел Олегович Ромодановский²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
✉ obdolgova@gmail.com

Аннотация

Введение. Проблема качества судебно-медицинских экспертиз существовала на протяжении всей истории судебной медицины, что определяет актуальность контроля качества экспертиз. **Цель работы** – оценка и анализ в историческом аспекте литературных данных и положений нормативных документов о контроле качества судебно-медицинских экспертиз, определении дефектов и их профилактике на всех этапах судебно-медицинской экспертизы. **Материалы и методы.** Выполнен поиск литературных источников по данной проблематике в базах данных PubMed, ResearchGate и электронной библиотеке Elibrary. Глубина поиска – 151 год. В обзор включены 56 источников. **Результаты и обсуждение.** Впервые право судебного медика на ошибку признано в XIX веке, врачи привлекались к судебной ответственности за ошибки. Экспертные ошибки актуальны в настоящее время, выводами экспертов не удовлетворены суды, следствие и прокуратура. Значение контроля качества экспертиз на государственном уровне определено в 1951 г. Первые меры по улучшению экспертиз приняты в 1962 году. В 1978 года сформулированы положения по оформлению заключения эксперта, указано на возможность сомнительного заключения. В 1991 г. изложены требования к оформлению документов. В 2003 года представлен порядок организации повторных комиссионных экспертных исследований после некачественных первичных. Однако в настоящее время в нормативных документах отсутствуют критерии дефектов экспертиз и меры профилактики дефектов. В РФ в 2019 году утвержден план мероприятий по совершенствованию производства экспертиз, что определяет актуальность изучения вопросов организации контроля качества экспертиз и профилактики экспертных ошибок. **Заключение.** С момента создания в Российской Федерации государственного бюро судебно-медицинской экспертизы были разработаны и использовались критерии качества судебно-медицинской экспертизы на основании выявления дефектов работы врача – судебно-медицинского эксперта. Формирование последовательных этапов контроля на основании унифицированных критериев оценки экспертной деятельности позволит сделать объективный вывод о качестве судебно-медицинской экспертизы.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, контроль качества экспертиз, исторические предпосылки, нормативно-правовые документы

Для цитирования: Долгова О.Б., Ромодановский П.О. Исторические предпосылки формирования системы контроля качества судебно-медицинских экспертиз. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):145–155. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-145-155>

© Долгова О.Б., Ромодановский П.О., 2023
© Dolgova O.B., Romodanovsky P.O., 2023

Historical preconditions for the formation of a quality control system for forensic examinations

Oksana B. Dolgova¹✉, Pavel O. Romodanovsky²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov

✉ obdolgova@gmail.com

Abstract

Introduction The problem of the quality of forensic examinations has existed throughout the history of forensic medicine, which determines the relevance of quality control of examinations. **The purpose of the work** was to evaluate and analyze, from a historical perspective, the literature and the provisions of regulatory documents on quality control of forensic examinations, the definition of defects and their prevention at all stages of forensic examination. **Materials and methods** A literature search on the subject was performed in the PubMed, ResearchGate, and Elibrary databases. The depth of the search is 151 years. Fifty-six sources were included in the review. **Results and discussion** For the first time the right of a forensic physician to err was recognized in the 19th century, doctors were prosecuted for mistakes. Expert errors are relevant nowadays, the conclusions of experts are not satisfied by courts, investigation and prosecutor's office. The significance of quality control of expert examinations at the state level was determined in 1951. The first measures to improve expert examinations were adopted in 1962. In 1978, provisions were formulated for the execution of the expert report, the possibility of a dubious conclusion was pointed out. In 1991, the requirements for the execution of documents were outlined. In 2003 a procedure for organizing repeated commission expert examinations after poor-quality primary ones was presented. Currently, however, the regulatory documents lack criteria for defective examinations and measures to prevent defects. In the Russian Federation in 2019 a plan of measures to improve the production of expert examinations is approved, which determines the relevance of studying the issues of organization of quality control of expert examinations and prevention of expert errors. **Conclusion** Since the establishment of the State Bureau of Forensic Medicine in the Russian Federation, criteria for the quality of forensic examination based on the identification of defects in the work of a forensic doctor have been developed and used. The formation of successive stages of control based on unified criteria for evaluating the expert work will allow to draw an objective conclusion about the quality of forensic examination.

Keywords: forensic medical examination, quality control of examinations, historical background, regulatory documents

For citation:

Dolgova OB, Romodanovsky PO. Historical preconditions for the formation of a quality control system for forensic examinations. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):145–155. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-145-155>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема качества судебно-медицинских экспертиз существовала на протяжении всей истории судебной медицины и практического применения научных знаний в рамках экспертизы, поскольку заключение судебно-медицинского эксперта всегда, как в России, так и в любой другой стране мира, являлось и является основой процессуальных решений в отношении обвиняемых, подсудимых, пострадавших и других участников следственных и судебных действий. В связи с этим актуальными являются вопросы контроля качества судебно-медицинских экспертиз в государственной судебно-медицинской экспертной службе с учетом законодательно определенной независимости суждений судебно-медицинского эксперта, необходимости обоснованности, аргументированности,

ясности, четкости и достоверности экспертных выводов.

Цель работы – оценка и анализ в историческом аспекте литературных данных и положений нормативных документов о контроле качества судебно-медицинских экспертиз, определении дефектов и их профилактике на всех этапах судебно-медицинской экспертизы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск литературных источников по данной проблематике, в результате которого было отобрано 57 источников (научных статей, учебных пособий, авторефератов диссертаций) за период 1868–2019 гг. Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, ResearchGate, электронной библиотеке Elibrary по совокупности поисковых слов и словосочетаний: судебно-медицинская экс-

пертиза, контроль качества экспертиз, исторические предпосылки контроля качества, нормативно-правовые документы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетом судебно-медицинской экспертизы в Российской Федерации всегда являлось решение вопросов в интересах государственных правоохранительных и судебных структур. Судебно-следственные органы в первую очередь были заинтересованы в качестве судебно-медицинских экспертиз и производстве экспертиз в учреждениях, имеющих государственный статус, который бюро судебно-медицинской экспертизы получило в 1951 году. Через два года была впервые утверждена номенклатура судебно-медицинских экспертных должностей^{1,2} с включением в отдел экспертизы трупов непосредственно танатологического и судебно-гистологического отделений. С этого момента на государственном уровне особое значение приобрел контроль качества судебно-медицинской экспертной деятельности. В Инструкции о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР была представлена регуляция отдельных видов экспертиз, в том числе правила экспертизы трупа, а обязанность выполнения особо сложных экспертиз возложена на комиссию экспертов, поскольку не исключалось неправильное производство экспертизы (глава V, п. 59). Инструкция обязывала главного судебно-медицинского эксперта немедленно сообщить письменно о неправильном производстве экспертизы судебному или следственному органу для разрешения вопроса о назначении новой или дополнительной экспертизы. Несмотря на обязанность выявлять и сообщать о дефектах экспертизы, в Инструкции отсутствовали их четкие критерии.

В 1957 году МЗ СССР изданы первые «Правила взятия, фиксации, обработки, исследования, хранения и документации трупного материала, предназначенного для судебно-гистологического исследования»³, носившие не рекомендательный характер и обязывающие врачей – судебно-медицинских экспертов четко следовать инструкциям.

Первые меры по улучшению судебно-медицинской экспертизы были определены Приказом № 166 в 1962 году⁴, где отмечено, что в работе судеб-

но-медицинских экспертов наблюдаются отдельные недостатки, а именно имели место наружные осмотры трупов вместо полного исследования, недостаточно широко и полно применялись дополнительные методы исследования, несвоевременно выполнялись лабораторные исследования, а главные судебно-медицинские эксперты и начальники бюро судебно-медицинской экспертизы нерегулярно осуществляли контроль над качеством работы судебно-медицинских экспертов. С целью улучшения работы службы, наряду с решением проблем организации работы экспертов, новых направлений методической и научной работы, было приказано (п. 10) направлять в Научно-исследовательский институт судебной медицины (г. Москва) особо сложные, неясные в экспертном отношении случаи, проводить плановые обследования деятельности экспертов с представлением в вышестоящие судебно-медицинские учреждения акты судебно-медицинских экспертиз для контроля и методических указаний. В п.12 Приказа был представлен Порядок исследования трупов, однако без указания особенностей порядка производства экспертиз. Таким образом, отмечая возможность наличия дефектов судебно-медицинской экспертной деятельности, в Приказе отсутствовали четкие указания на то, что считать дефектами исследования и экспертизы трупа, и конкретные меры по профилактике дефектов.

21 июля 1978 года вступил в силу Приказ № 694 МЗ СССР⁵, в п. 2.3 которого имелось указание на возможность необоснованного заключения эксперта или сомнительной его правильности, что требовало назначения повторной экспертизы другим экспертам. Кроме того, сформулированы положения по оформлению заключения судебно-медицинского эксперта, где требования к выводам включали в себя обязательные ответы на поставленные вопросы, ясные, конкретные, без использования специальных медицинских терминов, обоснованные фактическими данными. Систематический контроль за правильностью проведения судебно-медицинских экспертиз (п. 6.3) и качеством судебно-медицинских экспертиз (п.7) возлагался на начальника бюро судебно-медицинской экспертизы области, республики, округа, а систематическая проверка первичных заключений эксперта и актов судебно-медицинского исследования с доведением до сведения эксперта – на заведующего отдела судебно-медицинской экспертизы трупов, который должен был обсуждать меры по устранению выявленных недостатков (п.6.5.). Критерии оценки те-

здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 10 апреля 1962 года.

⁵ Приказ от 21.06.1978 № 694 «Об утверждении инструкции о производстве судебно-медицинской экспертизы, положения о бюро судебно-медицинской экспертизы и других нормативных актов по судебно-медицинской экспертизе»: утвержден Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 21 июня 1978 года.

¹ Приказ от 14.07.1951 № 643 «О реорганизации судебно-медицинской экспертизы и утверждении штатных нормативов медицинского персонала Бюро судебно-медицинской экспертизы»: утвержден Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 14 июля 1951 года.

² Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР: утверждена Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 13 декабря 1952 года.

³ Правила взятия, фиксации, обработки, исследования, хранения и документации трупного материала, предназначенного для судебно-гистологического исследования: утверждены Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 16 февраля 1957 года.

⁴ Приказ от 10.04.1962 № 166 «О мерах улучшения судебно-медицинской экспертизы в СССР»: утвержден Министерством

лесных повреждений для объективного экспертного вывода в указанный период времени были представлены в Приказе № 1208 от 11.12.1978 г.⁶, где обязательным условием оформления экспертного документа являлись подробные и научно-обоснованные выводы (п.35) без уточнения объема выводов и формы научного обоснования.

Необходимость совершенствования деятельности службы, не всегда удовлетворяющее потребности суда и следствия качество судебно-медицинских экспертиз послужило поводом утверждения Приказа МЗ РСФСР № 35 от 27.02.1991 г.⁷, который ввел рекомендуемый перечень штатных должностей медицинского персонала бюро и определил экспертную нагрузку в зависимости от должности судебно-медицинского эксперта; приказ содержал положения, соответствие которым позволило бы повысить качество экспертиз, в том числе и за счет создания научно-учебно-производственных объединений.

Приказ № 131 МЗ РФ⁸ вступил в силу 22.04.1998 года, в нем было сформулировано содержание разделов Заключения эксперта, расширены требования к оформлению выводов, в том числе определена не только обязательность научного обоснования, но и ясность, конкретность, мотивированность, обоснованность конкретными данными (п. 25), указано, что судебно-медицинский эксперт несет ответственность (п. 7) за качественное составление судебно-медицинской документации, однако не конкретизированы критерии качества документов и меры ответственности за ненадлежащее ведение документации. Содействие в улучшении качества судебно-медицинской работы возложено на методический совет при бюро судебно-медицинской экспертизы. В Положении Приказа об отделе сложных комиссионных экспертиз был представлен перечень выполняемых экспертиз, указана обязанность сотрудника отдела оказывать консультативную и научно-методическую помощь судебно-медицинскому эксперту, а также обязанность участия в проверке качества экспертной работы отделений БСМЭ (п. 4), однако без уточнения конкретных действий в рамках проверки качества, критериев проверки и профилактики дефектов работы судебно-медицинских экспертов в дальнейшем. Совершенствование работы бюро по судебно-медицинскому обеспече-

нию правоохранительных органов и населения возложено на начальника судебно-медицинского экспертного учреждения (п. 6.1.1 Положения о начальнике бюро судебно-медицинской экспертизы) с систематической проверкой первичных заключений экспертов и актов судебно-медицинского исследования (п. 6.2.2.). Периодическое рецензирование документации по проведенным экспертизам вменялось в обязанность заместителя начальника бюро по экспертной работе (п. 7.5.2 Положения о заместителе начальника бюро по экспертной работе), а систематическая проверка первичных заключений эксперта и Актов судебно-медицинских исследований с доведением результатов проверки до сведения эксперта возлагалась на заведующего отделом (п. 5.5 Положения о заведующем отделом бюро судебно-медицинской экспертизы). Четких и единообразных критериев оценки качества экспертиз и исследований при этом не предлагалось.

В целях унификации требований к научно-методическому уровню судебно-медицинской экспертизы трупов и дальнейшему повышению качества экспертиз издан Приказ МЗ СССР от 09.07.1991 г. № 182⁹, положения которого определили «Правила судебно-медицинской экспертизы трупа», согласованные с основными потребителями продукта судебно-медицинской экспертной деятельности: Прокуратурой СССР, Верховным судом СССР, Министерством юстиции СССР, Министерством внутренних дел СССР и Комитетом Государственной безопасности СССР. В правилах подробно излагалась последовательность и объем исследования трупа при разных причинах смерти, требования к оформлению Заключения эксперта; впервые указывалось на необходимость исчерпывающе полно протоколировать все фактические данные, выявленные в процессе исследования трупа; подчеркивалась важность судебно-медицинского диагноза, который способствует правильному, последовательному и обоснованному составлению выводов, впервые в нормативном судебно-медицинском экспертном документе указывались принципы построения диагноза, подробно определялись объекты лабораторных исследований. Несмотря на унификацию требований к уровню судебно-медицинской экспертной деятельности в рамках исследования и экспертизы трупа, положения приказа не содержали критерии качества работы с указанным объектом.

До утверждения Приказа от 12.05.2010 г. № 346н¹⁰ в России работу судебно-медицинской служ-

⁶ Приказ от 11.12.1978 № 1208 «О введении в практику общесоюзных «Правил судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений»: утвержден Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 11 декабря 1978 года.

⁷ Приказ от 27.02.1991 № 35 «О дальнейшем развитии и совершенствовании судебно-медицинской экспертизы в РСФСР»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Советской Федеративной Социалистической Республики 27 февраля 1991 года.

⁸ Приказ от 22.04.1998 № 131 «О мерах по совершенствованию судебно-медицинской экспертизы»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации 22 апреля 1998 года.

⁹ Приказ от 09.07.1991 № 182 «О введении в практику «Правил судебно-медицинской экспертизы трупа»: утвержден Министерством здравоохранения Союза Советских Социалистических республик 09 июля 1991 года.

¹⁰ Приказ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации 12 мая 2010 года.

бы регламентировал Приказ от 24.04.2003 г. № 161¹¹. В нормативном документе впервые использовано понятие «экспертное исследование», были представлены общие положения экспертных исследований всех судебно-медицинских экспертных объектов, порядок, объем и особенности экспертного исследования трупа, а также (п. XII) порядок организации сложных комиссионных экспертных исследований по материалам уголовных и гражданских дел без уточнения действий экспертных комиссий при установлении дефектов первичных судебно-медицинских экспертных исследований трупа.

Впервые на Коллегии генеральной прокуратуры 4 марта 2010 г. Президент РФ указал на то, что «судебно-медицинские экспертные учреждения находятся в развалинах с базой на уровне 20–30-летней давности» [1], после чего вступил в силу действующий до настоящего времени нормативный документ, – Приказ от 12.05.2010 г. № 346н¹², регламентирующий деятельность службы с порядком организации и проведения экспертизы в современных условиях работы государственных судебно-экспертных учреждений РФ. Положения нормативного документа определили:

- необходимый объем осмотра трупа при наличии признаков насильственной смерти, трупов плодов и новорожденных, грудных детей, трупов неизвестных лиц, расчлененных и скелетированных трупов;

- место проведения экспертизы, необходимые для производства экспертиз нормативные документы, условия хранения объектов и условия, разрешающие начало работы с объектом в рамках экспертизы;

- четкую последовательность действий судебно-медицинского эксперта по планированию экспертизы, заполнению медицинских документов, в том числе оформления свидетельства о смерти, направлений на лабораторные исследования объектов, изъятых из трупа и его частей;

- последовательность и объем наружного исследования трупа и его частей, в том числе одежды и трупных изменений;

- последовательность и особенностей внутреннего исследования трупа;

- объекты для лабораторных и (или) инструментальных экспертных исследований, которые должны быть изъятые из трупа и сопроводительные документы для лабораторных исследований.

Действующими положениями Приказа Мини-

стерства здравоохранения и социального развития РФ от 07 ноября 2011 года № 1330н¹³ государственный контроль за порядком производства судебно-медицинских экспертиз возложен на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития для плановых и внеплановых проверок юридических лиц, осуществляющих производство судебно-медицинских экспертиз, соответствия их деятельности положениям законодательства Российской Федерации, в связи с чем целесообразным определена работа административного аппарата, созданного руководителем бюро судебно-медицинской экспертизы, с целью контроля качества экспертиз [2]. Несмотря на поставленную задачу, приказ не содержит положений с критериями контроля качества судебно-медицинских экспертиз для унификации и необходимой частоты контроля работы судебно-медицинских экспертов.

В настоящее время для обеспечения и оценки соблюдения порядков производства медицинских экспертиз в государственных судебно-медицинских экспертных организациях в системе здравоохранения РФ определена необходимость проведения внутреннего контроля с учетом специфики судебно-медицинской экспертной деятельности и перечня работ, указанных в лицензии на осуществление медицинской деятельности, в части принятия мер по пресечению и (или) устранению последствий и причин нарушений, выявленных в рамках государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности, ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности¹⁴. При этом для частных медицинских организаций, имеющих лицензию исключительно на судебно-медицинскую экспертную деятельность, а также для судебно-медицинской экспертной деятельности Следственного комитета РФ система внутреннего контроля не установлена, формы отчетности не представлены: отсутствуют положения о порядке организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, не установлены функции и порядок взаимодействия Комиссии (Службы) и (или) Уполномоченного лица, руководителей и (или) уполномоченных работников структурных подразделений в рамках организации и проведения внутреннего контроля, не сформулированы цели, задачи и сроки контроля, основания для проведения внутреннего контроля,

¹³ Приказ от 07.11.2011 № 1330н «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по контролю за порядком производства медицинской экспертизы»: утвержден Министерством здравоохранения и Социального развития Российской Федерации 07 ноября 2011 года.

¹⁴ Приказ от 07.06.2019 г. № 381н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации 07 июня 2019 года.

¹¹ Приказ от 24.04.2003 № 161 «Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации 24 апреля 2003 года.

¹² Приказ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ»: утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации 12 мая 2010 года.

права и обязанности лиц, участвующих в организации и проведении контроля, порядок регистрации и анализа результатов внутреннего контроля, порядок использования результатов контроля в целях управления качеством и безопасностью медицинской деятельности.

Результатом работы врача – судебно-медицинского эксперта является Заключение судебно-медицинского эксперта¹⁵, которое, как и любое другое доказательство, подлежит оценке с точки зрения достаточности, допустимости и достоверности [3], а если в Заключении эксперта усматриваются нарушения требования законов РФ, оно рассматривается как недопустимое доказательство, не имеющее юридической силы. Таким образом, в рамках внутреннего контроля деятельности бюро судебно-медицинской экспертизы одним из контролируемых видов работы становятся исследование и экспертизы как результат деятельности службы в целом. С другой стороны, отсутствуют четко определенные признаки как достаточности, так допустимости и достоверности, поскольку не всегда однозначно можно определить понимание указанных дефиниций для каждого из участников процесса следствия и суда.

Право судебного медика (врача-эксперта) на ошибку было признано в XIX веке, эта ошибка исправлялась врачебной управой, а в случае несогласия эксперта с заключением управы – Медицинским советом Министерства внутренних дел, который выполнял сложные первичные и повторные, в том числе проверочные, экспертизы¹⁶. С целью унификации судебно-медицинской экспертной документации Медицинским советом Министерства внутренних дел в 1828 г. была впервые утверждена форма протокола судебно-медицинского вскрытия трупа ПСЗ–2: № 2531¹⁷. Позже утвержден образец набора специальных инструментов для исследования мертвых тел, который с течением времени пересматривался и периодически вновь утверждался министром внутренних дел¹⁸. Оформление акта исследования трупа вменялось в обязанность в течение одних суток; хозяином осмотра (вскрытия трупа) являлся следователь, который нес ответственность за правильность действий, составлял протокол и подписывал его своим именем; в протокол заносился порядок осмотра трупа, подробные разъяснения врача присутствующим, замечания по ходу осмотра, вопросы, ответы, т.е. фактическая сторона следственного действия [4]. Врач-эксперт

¹⁵ Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации: с изм. и доп. на 1 июня 2009 года: ст. 88, ст. 75, ч. 14.

¹⁶ Собрание циркуляров и инструкций МВД, 1868 г.

¹⁷ Указ именной сенату от 19.12.1828 «Наставление врачам при судебно-медицинском осмотре и вскрытии мертвых тел с приложением судебно-медицинской таблицы о ядах». Собрание циркуляров и инструкций МВД. 1868 г.

¹⁸ Вестник общественной гигиены, судебной и практической медицины. Издание Управления главного врачебного инспектора МВД Петрограда. 1909.

параллельно составлял собственный протокол вскрытия трупа, протоколы сверялись, в дальнейшем скреплялись печатями и хранились вместе [5].

Первые данные о документировании осмотра места обнаружения трупа с участием судебно-медицинского эксперта в рамках следственного осмотра появились в XVIII веке и были отражены в докладе «Об учреждении медицинских управ Медицинской коллегии» [6], а начало публичных выступлений врачей судебно-медицинских экспертов в судебных заседаниях положила судебная реформа 1864 г.; перекрестный допрос эксперта участниками судебного процесса стал серьезной проверкой заключения, обязательным элементом подтверждения которого служили научные данные. С образованием в 1866 году врачебных отделений губернских правлений стала выполняться оценка качества судебно-медицинской документации уездными и городскими врачами; врачи привлекались к судебной ответственности за допущенные ошибки при выполнении судебно-медицинских экспертиз. В 1917 году был создан совет врачебных коллегий, при котором сформировался Ученый совет и секция судебно-медицинских экспертиз [7].

Устав Врачебный (ст. 1335) требовал от судебного медика отличать достоверное от вероятного, что предполагало объективность и доказательность увиденного: «Поелику открытие истины составляет главный предмет стараний судебного врача, то при составлении осмотра обязан он различать то, что никакому сомнью не подлежит, от того, что только вероятно»¹⁹.

Но, несмотря на требования объективности и доказательности с использованием достижений современной судебно-медицинской науки, отмечались дефекты работы судебного медика с трупом. Так 23.05.1902 г. губернаторы получили из Министерства внутренних дел циркуляр № 1214 «По вопросу об устройстве при врачебных управлениях лабораторий для санитарно-гигиенических и судебно-медицинских исследований», где констатировался факт исследований, выполняемых не должным образом с невозможностью их проверки²⁰.

Экспертные ошибки актуальны и в настоящее время, требуют устранения и предупреждения в дальнейшем [8, 9], поскольку от качества выполнения, объективности и обоснованности судебно-медицинских экспертных выводов зависит правильность квалификации преступных действий и, в конечном итоге, судебное решение. Экспертные

¹⁹ Сводъ Законовъ Россійской Имперіи: Уставъ врачебный. Санкт-петербургъ. 1892. Т. 13. 341 с.

²⁰ По вопросу об устройстве при врачебных управлениях лабораторий для санитарно-гигиенических и судебно-медицинских исследований. Циркуляр министра внутренних дел губернаторам. Вестник общественной гигиены, судебной и практической медицины. 1902.

ошибки в настоящее время рассматриваются как результат добросовестного заблуждения эксперта при исполнении профессиональных обязанностей, а также могут быть следствием сознательного нарушения требований методик исследования при условии искреннего добросовестного сознательного желания эксперта отступить от действующих норм и правил исключительно для пользы дела; при этом ошибки могут корениться в сложностях экспертного содержательного или оценочного познания – гносеологические: логические и предметные (фактические), процессуальные ошибки заключаются в нарушении экспертом процессуального режима и процедуры экспертного исследования – выход эксперта за пределы его компетенции, выражение экспертной инициативы в не предусмотренных законом формах, обоснование выводов не результатами исследования, а материалами дела [10].

Анализ повторных судебно-медицинских экспертиз показал, что органы следствия и суды не удовлетворены выводами экспертов, поскольку зачастую выводы представляются в абстрактной форме, без детального изложения механизмов повреждений в рамках конкретных версий происшествий, объективных условий и обстоятельств события преступления; эти недостатки становятся поводом для назначения дополнительных, повторных, комиссионных, комплексных экспертиз, материалы которых не всегда позволяют восполнить утраченную информацию и обективизировать выводы, что отрицательно сказывается на качестве, сроках расследования, мотивирует на поиск более рациональных и доступных средств, повышающих эффективность судебно-медицинской диагностики [11].

Выявляет проблемы экспертиз и прокуратура, связывая их с тем, что ряд вопросов остаются не раскрытыми, поскольку следователь не может по результатам экспертизы сделать однозначный вывод об исследуемых обстоятельствах или вывод не полный; прокуроры выявляют и проблемы, связанные с некомпетентностью эксперта, экспертные выводы нередко состоят из большого количества специальных терминов, непонятных юристам, выводы отличает расплывчатость, эксперты уклоняются от ответов на вопросы о причинно-следственных связях; в последующем нарушаются права потерпевших на доступ к правосудию в разумный срок в связи с тем, что вопросы не решаются в ходе допроса эксперта, назначаются дополнительные и повторные экспертизы [12, 13].

Одними из первых в системе здравоохранения Российской Федерации необходимость повышения качества работы врача обосновали судебные медики - совершенствование оплаты труда посредством экономического стимулирования работы врача судебно-медицинского эксперта с целью оптимизации судебно-медицинской экспертной дея-

тельности в целом [14–17], предложив оригинальный вариант на базе Воронежского БСМЭ, после чего аналогичная практика была представлена в Липецкой, Ивановской, Калужской, Тульской и Тюменской областях [18]: предложенный механизм дифференцированной оплаты труда сотрудников полностью исключал уравнительную оплату, определялся в размерах, адекватных полезному труду, реализовывался в соответствии с конечным результатом, – экспертизы были разделены по степени сложности, расчет оплаты учитывал интеллектуальные, физические, эмоциональные возможности сотрудников, заинтересованность в конечном результате; определяла надбавку к должностному окладу математическая модель с апробированным функционалом программного обеспечения. Важным критерием материального стимулирования качества экспертной деятельности являлся временной показатель – оценка методическим советом бюро работа судебно-медицинского эксперта за месяц, по итогам работы врач определялся в состав установленной группы сложности (наиболее сложные, средней сложности и менее сложные экспертизы). Судебно-медицинский эксперт в первой группе получал надбавку к должностному окладу в размере 1/3, во второй группе – 1/10. Надбавка не выплачивалась в том случае, когда эксперт не полностью выполнял один или несколько показателей, перевод из группы в группу устанавливался по результатам работы за квартал [19, 20]. Таким образом, выполнялась оценка работы конкретного врача, однако не учитывалось качество экспертизы трупа в целом, поскольку не выполнялась оценка качества работы с одним конкретно взятым объектом на всех этапах, в том числе при осмотре трупа на месте обнаружения, а также не учитывалось изменение экспертных выводов первичной экспертизы на основании выводов повторной судебно-медицинской экспертизы. Определена негативная сторона исторически сложившейся модели управления судебно-медицинской службой в РФ, поскольку в контроле качества работы судебных медиков недостаточна роль самих экспертов, то есть неэффективен самоконтроль, отсутствует связь результатов труда и его оплаты и, как следствие, неэффективны механизмы стимулирования экспертов работать качественно; для управления качеством работы в настоящее время предложено создание условий для привлечения в профессию молодых потенциально активных врачей, акцент ведущей роли самоконтроля и внедрение дифференцированной оплаты труда специалистов в зависимости от его объема и качества [20].

Ступенчатая система контроля качества экспертной деятельности предложена и апробирована на уровне регионального бюро судебно-медицинской экспертизы в варианте трех составляющих: контроль всех выполненных экспертиз заведующим отделом (отделением), контроль 30 % экс-

пертиз заместителем начальника бюро по экспертной работе, контроль особо сложных экспертных случаев экспертной комиссией, что позволило на уровне судебно-медицинских экспертных организаций применять меры материальных поощрений и взысканий, регулировать выплаты стимулирующего характера с целью повышения качества работы судебно-медицинского эксперта [21].

Внедрен в систему работы судебно-медицинского эксперта на региональном уровне переход к эффективному контракту, который предполагает ежемесячный жесткий 100 % контроль всей экспертной продукции, требующий от судебно-медицинского эксперта высокого качества и соблюдения нормативных работы сроков, что обеспечивает высокую и постоянную заинтересованность каждого сотрудника бюро судебно-медицинской экспертизы в повышении объема работы при сохраненном высоком качестве и появления реальных экономических рычагов управления персоналом [18].

Оплата труда имеет немаловажное значение для качества деятельности отдельно взятого врача судебно-медицинской службы как мотивационный фактор, что в условиях бюджетного финансирования возможно при поддержке со стороны структур, являющихся «заказчиками» деятельности службы – Следственного комитета, судов и полиции [22], однако реализация такой материальной поддержки в настоящее время не осуществляется, поскольку закон РФ обязывает выполнить экспертизы в полном объеме, без дополнительной со стороны правоохранительных органов и судов оплаты труда эксперта за превышение экспертной нагрузки.

Проблема правильности выполнения судебно-медицинских экспертиз существует и в зарубежных странах. В Великобритании оценка качества выполняется на основании анонимного анкетирования начальников коронерских юрисдикций (отделов) по результатам проверки ими протоколов аутопсий и сопроводительных документов. В среднем один руководитель представляет результаты проверки 12 протоколов [23, 24]: опубликованы выводы о недостаточном объеме гистологического материала, направленного на исследование, поскольку не более 55 % случаев смертельных исходов исследуется с объемом микроскопии, а также о проблемах организации направления кусочков внутренних органов для гистологического описания – санкционирования исследования и его финансирования²¹ [25], об актуальности изменения законодательства по вопросам хранения и утилизации биообъектов, поскольку после окончания расследования с коронера снимается ответственность за объекты в связи с прекращением его полномочий как должностного лица [26, 27], и при-

ятия «Закона о человеческой ткани»²², который обеспечил сохранность биообъектов не патологами и коронерами, а родственниками умершего, которому принадлежат ткани. В отличие от европейского законодательства, надежность сохранности биологических объектов в России определяется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации, в соответствии с положениями которого хранение биологического материала обеспечивают отделения бюро судебно-медицинской экспертизы, в которых проводились судебно-медицинские экспертизы и исследования. В целом, анализ качества исследования судебно-медицинских объектов – трупов в Великобритании выявил, что среди патологов судебно-медицинские эксперты имели самый высокий процент (9 %) недопустимых по качеству вскрытий, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы качества судебно-медицинских экспертиз в стране и в мире [28].

В РФ в 2019 году утвержден план мероприятий («дорожная карта») по совершенствованию организации производства судебно-медицинских экспертиз²³, который определил, в том числе и с целью повышения качества судебно-медицинских экспертиз, необходимость установления потребностей судебно-медицинских экспертиз в федеральных округах, разграничение компетенций по производству судебно-медицинских экспертиз между государственными судебно-экспертными организациями Минздрава России и организациями органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья, разработку современной модели экспертной службы с делением судебно-медицинских экспертных организаций по критериям 4 уровней, внесение изменений в Федеральный закон «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исторически с целью объективного решения правовых вопросов правильность и полнота судебно-медицинских экспертиз определялась положениями документов государства.

С момента создания в Российской Федерации государственного бюро судебно-медицинской экспертизы актуальной являлась разработка и использование в практической работе критериев качества судебно-медицинской экспертизы на основании выявления дефектов работы врача – судебно-медицинского эксперта.

В настоящее время в научной, методической, учебной литературе не представлены унифициро-

²¹ Royal College of Pathologists Specialist Advisory Committee for Histopathology, Personal Communication

²² Department of Health, Consultations on Regulations to made under the Human Tissue Act 2004, July 2005.

²³ Распоряжение Правительства РФ от 27.12.2019 г. № 3225-р «Об утверждении плана мероприятий (дорожной карты) по совершенствованию организации и производства судебно-медицинских и судебно-психиатрических экспертиз в Российской Федерации»: утверждено Правительством РФ 27 декабря 2019 г.

ванные критерии системной оценки деятельности врача – судебно-медицинского эксперта на всех этапах его работы, в том числе с трупом, а также с медицинскими документами, включая оценку Заключения эксперта при производстве первичной экспертизы [19, 29, 30].

В действующих нормативных документах, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, не определены действия структурных подразделений бюро, а также порядок действия руководителей структурных подразделений и руководителей бюро судебно-медицинской экспертизы в случае установления дефектов первичной экспертизы по результатам повторной, несмотря на то, что повторная комиссия экс-

пертиза позволяет выполнить формально-логический анализ первичного заключения по установлению правильности логической формы выводов эксперта, аргументации и отсутствия противоречий между данными исследования и выводами, а также другими обстоятельствами, подлежащими доказыванию [31].

Необходимость контроля качества судебно-медицинских экспертиз на сегодняшний день требует формирования последовательных этапов контроля, позволяющих сделать вывод о качестве экспертизы на всех этапах работы с объектом – от момента начала осмотра на месте его обнаружения до формулировки экспертных выводов в Заключении эксперта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Наумов Э.С., Ломов В.Е., Заславский Г.И. О состоянии бюджетного финансирования государственных судебно-медицинских экспертных учреждений Северо-Западного федерального округа. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2011;18(1):25–30.
2. Naumov ES, Lomov VE, Zaslavsky GI. On the state of budget financing of state forensic medical institutions of the North-West Federal District. *Scientific notes of I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2011;18(1):25–30. (In Russ.).
3. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Контроль за порядком производства судебно-медицинских экспертиз – важный этап повышения качества. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2014;2–3(54–55):7–11.
4. Barinov EN, Romodanovsky PO. Control of order of production of forensic medical examinations – the important stage of rising of their quality. *Problems of expertise in medicine = Problemy jekspertizy v medicene*. 2014;2–3(54–55):7–11. (In Russ.).
5. Солодун Ю.В. Требования достаточности заключения судебно-медицинской экспертизы в уголовном процессе. *Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика*. 2016;1(22):43–46.
6. Solodun Y.V. Requirements of sufficiency of the conclusion of forensic-medical examination in criminal proceedings. *Forensic medicine: issues, problems, expert practice = Sudebnaja medicina: voprosy, problemy, jekspertnaja praktika*. 2016;1(22):43–46. (In Russ.).
7. Фрейберг Н.Г. Врачебно-санитарное законодательство в России: изд. 2-е, дополненное и переработанное. СПб; 1908. 25 с.
8. Freiberg N.G. Medical and Sanitary Legislation in Russia: ed. 2nd edition, revised and enlarged. SPb; 1908. 25 c. (In Russ.).
9. Назаров В.Ю. Формирование городской судебно-медицинской экспертной службы Санкт-Петербурга. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Москва. 2009. 42 с.
10. Nazarov VY. Formation of the city forensic medical expert service of St. Petersburg. D. thesis. D. in medical sciences. Moscow. 2009. 42 p. (In Russ.).
11. Бутовский Д.И., Исаева Л.М., Кильдюшов Е.М. с соавт. Исторические аспекты участия врача-специалиста в области судебной медицины в осмотре трупа на месте его обнаружения. *Медицинская экспертиза и право*. 2013;1:49–55.
12. Butovsky DI, Isaeva LM, Kildyushov EM et al. Historical aspects of the participation of a forensic doctor in the examination of a corpse at the place of its discovery. *Medical expertise and law = Medicinskaja jekspertiza i pravo*. 2013;1:49–55. (In Russ.).
13. Лялина Е.А. Комплексная оценка дефектов ведения медицинской документации на качество судебно-медицинских экспертиз. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Новосибирск. 2010. 23 с.
14. Lyalina EA. Complex assessment of defects of medical records on the quality of forensic medical examinations. Autoref. dissertation. D. in medical sciences. Novosibirsk. 2010. 23 p. (In Russ.).
15. Самойличенко А.Н. Аналитический обзор состояния судебно-медицинской экспертизы по делам о половых преступлениях РФ. Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертизы. Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием. Москва. 2012. С. 38–43.
16. Samoilichenko A.N. Analytical review of the state of forensic medical examination in cases of sexual crimes in the Russian Federation. Actual problems of forensic-medical expertise. Collection of abstracts of scientific-practical conference with international participation. Moscow. 2012. pp. 38–43. (In Russ.).
17. Теньков А.А. Ошибки судебно-медицинских экспертов и пути их предотвращения. Практическое руководство в трех томах. Курск: Издательство КГМУ; 2012–2014. 1646 с.
18. Tenkov A.A. Mistakes of forensic experts and ways to prevent them. Practical guide in three volumes. Kursk: Publishing house of KSMU; 2012–2014. 1646 p. (In Russ.).
19. Клевно В.А. Понятие и классификация экспертных ошибок. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2012;55(2):36–38.
20. Klevno VA. The notion and classification of expert malpractice. *Forensic medical expertise = Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 2012;55(2):36–38. (In Russ.).
21. Павлова Е.В. Типичные недостатки предварительного расследования при назначении и производстве судебных экспертиз. *Законность*. 2017;9(995):21–26.
22. Pavlova EV. Typical shortcomings of preliminary investigation at appointment and production of judicial examinations. *Legality = Zakonnost'*. 2017;9(995):21–26. (In Russ.).

12. Камчатов К.В. Проблемные вопросы порядка производства судебно-медицинских экспертиз: взгляд прокуроров. Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вехи истории Российского центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования». Москва ; 2021. Т. 1. С. 242–250. Kamchatov KV. Problems of the order of forensic examinations: a view of prosecutors. Proceedings of the All-Russian Scientific-Practical Conference with international participation “Milestones of History of Russian Center of forensic-medical expertise. To the 90th Anniversary from the Day of its Formation”. Moscow ; 2021. Val. 1. pp. 242–250. (In Russ.).
13. Донцов В.Г. Долевое влияние элементов системы интенсивного функционирования судебно-медицинской службы региона на конечные результаты. Современные вопросы дерматовенерологии: юбилейный сборник научных трудов. Курск ; 1993. С. 58–59. Dontsov VG. Proportional influence of elements of the system of intensive functioning of the forensic medical service in the region on the final results. *Sovremennye voprosy dermatovenerologii: jubilee collection of scientific works*. Kursk ; 1993. pp. 58–59. (In Russ.).
14. Донцов В.Г. Механизм дифференциальной оплаты труда в условиях интенсификации медицинской деятельности. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 1994;2:41–44. Dontsov VG. Mechanism of differential labor payment in conditions of intensification of medical activity. *Problems of Social Hygiene, Public Health, and History of Medicine*. 1994;2:41–44. (In Russ.).
15. Донцов В.Г. Подходы к формированию современных технологий производства экспертиз и регулирования экспертного процесса. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1995;2:27–29. Dontsov VG. Approaches to the formation of modern technologies of expertise and regulation of the expert process. *Forensic medical expertise = Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 1995;2:27–29. (In Russ.).
16. Донцов В.Г. Технологические алгоритмы – универсальный инструмент системы интенсивного функционирования судебно-медицинской службы региона. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1995;4:31–33. Dontsov VG. Technological algorithms – a universal tool of the system of intensive functioning of the regional forensic service. *Forensic medical expertise = Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 1995;4:31–33. (In Russ.).
17. Кильдюшов Е.М., Ерофеев С.В. Реализация эффективного контракта и стимулирующих систем оплаты труда в бюро судебно-медицинской экспертизы России. Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «История Российского центра судебно-медицинской экспертизы в лицах и фактах, к 85-летию со дня образования». Москва ; 2016. Т. 1. С. 116–122. Kildyushov EM, Erofeev SV. Implementation of effective contract and stimulating systems of labor remuneration in the Russian Forensic Medical Bureau. Proceedings of the All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation “History of Russian Center of forensic-medical expertise in persons and facts, to the 85-th anniversary since the establishment”. Moscow ; 2016. Val. 1. pp. 116–122. (In Russ.).
18. Донцов В.Г. Разработка и обоснование направлений совершенствования судебно-медицинской службы региона в современных социально-экономических условиях. Автореф. дисс. докт. мед наук. Москва. 1995. 32 с. Dontsov VG. Development and substantiation of directions for improving the forensic medical service of the region in modern socio-economic conditions. Autoref. dissertation. D. in medical sciences. Moscow. 1995. 32 p. (In Russ.).
19. Донцов В.Г. Разработка и обоснование основных направлений совершенствования судебно-медицинской службы региона в современных социально-экономических условиях: Дис. ...докт. мед. наук. Москва. 1995. С. 127–164. Dontsov VG. Development and substantiation of the main directions of perfection of the forensic medical service of the region in modern socio-economic conditions: D. Sci. D. in medical sciences. Moscow. 1995. pp. 127–164. (In Russ.).
20. Ковалев А.В., Лобан И.В. Управление государственной судебно-медицинской деятельностью в России как научная проблема: краткий исторический анализ и перспективы исследования. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018;61(5):4–13. Kovalev AV, Loban IV. Management of state forensic activity in Russia as a scientific problem: brief historical analysis and research prospects. *Forensic medical expertise = Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 2018;61(5):4–13. (In Russ.).
21. Сергеев А.В., Плюхин С.В. Трехступенчатый внутренний контроль качества медицинской помощи в БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Актуальные вопросы производства судебно-медицинской экспертизы новорожденных и детей. Труды научно-практической конференции, посвященные 65-летию образования БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики». Чебоксары. 2019. С. 60–69. Sergeev AV, Plyukhin SV. Three-stage internal control of the quality of medical care in the Republican Bureau of Forensic Medicine, Ministry of Health of the Chuvash Republic. Current issues of forensic medical examination of newborns and children. Proceedings of the Scientific-Practical Conference on the 65th Anniversary of the Education at the “Republican Bureau of forensic-medical examination of the Ministry of Health of the Chuvash Republic”. Cheboksary. 2019. pp. 60–69. (In Russ.).
22. Колкутин В.В., Наумов Э.С., Ломов В.Е. с соавт. О состоянии бюджетного финансирования государственных судебно-медицинских экспертных учреждений Российской Федерации. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2011;6:46–51. Kolkutin VV, Naumov ES, Lomov VE et al. On the state of budget financing of state forensic medical institutions of the Russian Federation. *Forensic medical expertise = Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 2011;6:46–51. (In Russ.).
23. Roberts ISD, Benamore RE, Peebles C et al. Technical report: diagnosis of coronary artery disease using a minimally invasive autopsy: evaluation of a novel method of post-mortem coronary CT angiography. *Clin Radiol*. 2011;66(7): 645–650. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2011.01.007>.
24. Sarwar S, Shafi M. National confidential enquiry into patient outcome and death. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2007;17:278–279. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2007.07.006>.

25. Smith J. The Shipman Inquiry. Third report — death certification and the investigation of deaths by coroners. Crown Copyright. 2003. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/the-shipman-inquiry-third-report-death-certification-and-the-investigation-of-deaths-by-coroners>.
26. The Report of the Royal Liverpool Children's Inquiry. 2001. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/250934/0012_ii.pdf
27. Human Tissue Act. 2004. 12. Human Tissue Authority URL: www.hta.gov.uk
28. Макаров И.Ю., Куприна Т.А., Фетисов В.А. с соавт. Коронерская аутопсия в Великобритании: проблемы качества исследований, стандартизации, аудита, финансирования и пути их решения. Судебно-медицинская экспертиза. 2018;3:54–59.
- Makarov IY, Kuprina TA, Fetisov VA et al. The coroner's autopsies in the Great Britain: the problems related to the quality of the studies, standardization, auditing, financial support and the approaches to their solution. *Forensic medical expertise = Sudebno-meditsinskaja jekspertiza*. 2018;3:54–59. (In Russ.).
29. Лобан И.Е., Исаков В.Д., Лаврентюк Г.П. Внутренний контроль качества судебно-медицинской деятельности. Материалы расширенной научно-практической конференции «Судебно-медицинская экспертиза Санкт-Петербурга XX–XXI веков: традиции, интеграция научных знаний и технологий, профессиональная этика» (21–22 сентября 2018 года). С-Пб. 2018. С. 32–41.
- Loban IE, Isakov VD, Lavrentyuk GP. Internal quality control of forensic medical activity. Materials of the extended scientific-practical conference “Forensic-medical expertise of St. Petersburg XX–XXI centuries: traditions, integration of scientific knowledge and technologies, professional ethics” (September 21–22, 2018). S-Pb. 2018. pp. 32–41. (In Russ.).
30. Кислов М.А., Крупин К.Н. Необходимость внедрения системы внутреннего контроля качества в государственных судебно-экспертных учреждениях. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: *реабилитация, врач и здоровье*. 2017;2(26):119–123.
- Kislov MA, Krupin KN. The need for implementation of the internal quality control system in the state forensic expert institutions. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ: Rehabilitation, Doctor and Health = Vestnik medicinskogo instituta REAVIZ: rehabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2017;2(26):119–123. (In Russ.).
31. Солодун Ю.В. Судебно-медицинская экспертиза трупа и оценка заключения в ходе судебного следствия. Сборник трудов VIII всероссийского съезда судебных медиков с международным участием «Достижения Российской судебно-медицинской науки XX–XXI столетия: к столетию со дня образования современных судебно-медицинских школ». Москва. 2018. Том 1. С. 99–101.
- Solodun YV. Forensic examination of a corpse and assessment of the conclusion during a judicial investigation. Proceedings of the VIII All-Russian Congress of forensic medicine with international participation “Achievements of Russian forensic science of XX–XXI centuries: to the centenary of modern forensic schools”. Moscow. 2018. Vol. 1. pp. 99–101. (In Russ.).

Сведения об авторах**О.Б. Долгова**

– кандидат медицинский наук, доцент,
obdolgova@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

П.О. Ромодановский

– доктор медицинских наук, профессор,
p.romodanovskiy@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9421-8534>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 17.11.2022;
одобрена после рецензирования 21.12.2022;
принята к публикации 03.07.2023.

Information about authors**O.B. Dolgova**

– PhD in medicine, Associated Professor,
obdolgova@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

P.O. Romodanovsky

– Doctor of Medical Sciences, Professor
p.romodanovskiy@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9421-8534>

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 17.11.2022; approved
after reviewing 21.12.2022; accepted for publication
03.07.2023.

Подписано в печать: 20.06.2023. Дата выхода: 30.06.2023.
Формат 60x84 1/8. Усл.печ.л. 19,5.
Тираж 100 экз. Заказ № 3080. Свободная цена.
Адрес редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Отпечатано в типографии ИП Копыльцов П.И.
394052, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.
Тел.: 89507656959. E-mail: Kopyltsow_Pavel@mail.ru

