

Научный вестник

Омского государственного
медицинского университета

№ 3 (15). Том 4

2024

Научный вестник

Омского государственного медицинского университета

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Сетевое издание.

ISSN 2782-3024 (online)

Журнал основан в 2020 году.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ЭЛ № ФС77-79095.

Периодичность: 4 раза в год.
Учредитель: ФГБОУ ВО «ОмГМУ»
Минздрава России.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, краткие сообщения, клинические случаи, рецензии, а также российские и зарубежные рекомендации, консенсусы, меморандумы и декларации по наиболее важным проблемам медицины. Журнал распространяется бесплатно.

К публикации принимаются статьи, поданные только через личный кабинет автора. Авторы должны быть предварительно ознакомлены с инструкциями и договором публичной оферты: www.science-med.ru.

Точка зрения авторов статей может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора, выпуск и распространение данного издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, разрешено в соответствии со Статьей 1274. ГК РФ.

Главный редактор

НИКОЛАЕВ Николай Анатольевич

доктор медицинских наук, доцент (Омск, Россия)

Ответственный секретарь

АНДРЕЕВ Кирилл Андреевич (Омск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.А. ЛИВЗАН (председатель), чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. (Омск, Россия); **О.В. КОРПАЧЕВА** (зам. председателя), д.м.н., проф. (Омск, Россия); **Д.С. БОРДИН**, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **В.Д. ВАГНЕР**, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **О.М. ДРАПКИНА**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **В.П. КОНЕВ**, д.м.н., профессор (Омск, Россия); **А.В. КОНОНОВ**, д.м.н., проф. (Омск, Россия), **Т. ЛЮКЕ**, проф. (Бохум, Германия); **И.В. МАЕВ**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **Г.И. НЕЧАЕВА**, д.м.н., проф. (Омск, Россия); **О.Б. ОСПАНОВ**, д.м.н., проф. (Астана, Казахстан), **Т. ШЕФЕР**, проф. (Бохум, Германия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. **В.А. Акулинин**; д.м.н., доц. **О.В. Антонов**; д.м.н., проф. **В.А. Ахмедов**; д.м.н., проф. **С.В. Баринов**; к.фарм.н., доц. **Е.С. Василевская**; д.м.н., проф. **И.А. Викторова**; д.м.н., проф. **Н.В. Говорова**; д.м.н., доц. **Э.Ш. Григорович**; д.м.н., проф. **Ж.В. Гудинова**; д.м.н., доц. **Е.Н. Деговцов**; д.м.н., доц. **Г.Г. Дзюба**; д.м.н., доц. **И.В. Друк**; д.м.н., доц. **А.В. Индугный**; д.м.н., проф. **О.Ю. Кореннова**; д.м.н., доц. **В.В. Корнякова**; к.пед.н., доц. **Е.Н. Котенко**; д.м.н., проф. **Ю.А. Кротов**; д.м.н., проф. **В.И. Ларькин**; д.м.н., проф. **О.И. Лебедев**; д.м.н., проф. **Л.М. Ломиашвили**; к.фарм.н., доц. **Е.А. Лукша**; д.ф.н., доц. **Л.А. Максименко**; д.м.н., проф. **А.В. Мордык**; д.м.н., проф. **Н.А. Морова**; к.м.н., доц. **С.Н. Московский**; д.ф.н., к.пед.н., доц. **М.Б. Мусохранова**; д.м.н., доц. **Ю.А. Новиков**; д.м.н., доц. **Н.В. Овсянников**; д.м.н., проф. **Е.Б. Павлинова**; д.м.н., доц. **О.А. Пасечник**; д.м.н., проф. **А.В. Пискаков**; д.м.н., доц. **О.В. Плотникова**; д.м.н., проф. **И.Н. Пугалова**; д.м.н., проф. **Н.В. Рудаков**; д.м.н., доц. **В.В. Русаков**; д.м.н., доц. **И.В. Савельева**; д.м.н., доц. **Г.И. Скрипкина**; д.м.н., проф. **В.Л. Стасенко**; д.м.н., проф. **А.А. Стафеев**; д.б.н., проф. **И.П. Степанова**; д.м.н., проф. **А.Ф. Сулимов**; д.м.н., проф. **Д.В. Турчанинов**; д.м.н., доц. **Г.М. Усов**; д.м.н., доц. **С.Г. Фоминых**; д.м.н., доц. **Т.П. Храмых**; к.м.н., доц. **Ю.Г. Худорошков**; д.м.н., проф. **А.Ю. Цуканов**

Редакция: 644050, Россия, Омск, Проспект Мира, 9, к. 41.

Сайт: www.science-med.ru

E-mail: nv@omgmu.ru

Телефоны:

Ответственный секретарь: +7(968)1031541

Главный редактор: +7(913)6782566



Оглавление

М.Ю. Рожкова, И.А. Викторова, А.М. Полтавцева, М.В. Петренко, Д.С. Иванова КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И КИШЕЧНЫМИ СИМПТОМАМИ: ОТ СРК ДО ДИВЕРТИКЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ	2
Колчин А.С., Овчинникова Е.Л., Плотникова О.В., Ширинская Н.В. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ АЭРОГЕННОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА	10
Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В., Савченко О.А., Чуенко Н.Ф. ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ ICR, УЧАСТВОВАВШИХ В КАЧЕСТВЕ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ	21
Вяльцин С.В., Семенова Н.В., Вяльцин А.С. СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ	36
Барашкова С.А., Березнева Е.Ю., Гребенникова Н.Б. КАЧЕСТВО ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ В КОНТЕКСТЕ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА	42
Мусохранова М.Б., Астафьева Э.Н. КУЛЬТУРНО-ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ГРЕКО- ЛАТИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ	46
Корнякова В.В., Анпилова Н.Г. О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛИЦАМ, ЗАНИМАЮЩИМСЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ И СПОРТОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ	53
Поповская К.В, Савченко О.А. ИСХОДЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	58
Смирнова А. П., Еремеева А. В. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БРУГАДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	63
Соломахина А.В., Мордык А.В. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ- АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА	77

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И КИШЕЧНЫМИ СИМПТОМАМИ: ОТ СРК ДО ДИВЕРТИКЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

М.Ю. Рожкова, И.А. Викторова, А.М. Полтавцева, М.В. Петренко, Д.С. Иванова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

М.Ю. Рожкова¹, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-149X>, SPIN-код :1128-3235

И.А. Викторова¹, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-2722>, SPIN-код: 5171-5592

А.М. Полтавцева¹, ассистент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-5342-9279

М.В. Петренко¹, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0009-0003-2077-0942

Д.С. Иванова¹, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>, SPIN-код: 3877-1500

Автор, ответственный за переписку:

Сведения об авторе, ответственном за переписку: Рожкова Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней занимаемая должность, поликлинической терапии и внутренних болезней ОмГМУ, marroj@mail.ru, 8-908-806-63-09.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-2-9

Резюме

Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой 62 лет, обратившейся на амбулаторный прием с клиническими проявлениями синдрома раздраженного кишечника.

В данной статье рассмотрено клиническое наблюдение за пациентом, у которого на фоне проявлений дисплазии соединительной ткани, сформировались множественные дивертикулы толстого отдела кишечника. Обсуждены вероятные причины данного состояния у пациентов старших возрастных групп.

Результаты. На основании анамнестических данных и результатов МСКТ органов брюшной полости пациентке поставлен диагноз дивертикулярная болезнь, назначено лечение.

Заключение. Углубленное обследование пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани позволяет установить дополнительные проявления этого заболевания и подобрать лечение, эффективно корректирующее его симптомы.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, дивертикулярная болезнь кишечника, дивертикулы кишечника, синдром раздраженной кишки.

CLINICAL FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AND INTESTINAL SYMPTOMS: FROM IRRITABLE BOWEL SYNDROME TO DIVERTICULAR DISEASE

M.Y. Rozhkova, I.A. Viktorova, A.M. Poltavtseva, M.V. Petrenko, D.S. Ivanova

Omsk State Medical University

The aim of the paper was to demonstrate the clinical observation of a 62-year-old patient who came to an outpatient appointment with clinical manifestations of irritable bowel syndrome.

In this article we consider the clinical observation of a patient with multiple diverticula of the large intestine against the background of connective tissue dysplasia. The probable causes of this condition in patients of older age groups are discussed.

Results. On the basis of anamnestic data and MSCT results of abdominal cavity organs the patient was diagnosed with diverticular disease and treatment was prescribed.

Conclusion. In-depth examination of patients with signs of connective tissue dysplasia allows to establish additional manifestations of this disease and to choose the treatment effectively correcting its symptoms.

Key words: connective tissue dysplasia, intestinal diverticular disease, intestinal diverticula, irritable bowel syndrome.

Введение.

Пациентка Н., 62 лет, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на боли в правом подреберье, подвздошных областях, изжогу периодически после погрешностей в диете. Стул нерегулярный с чередованием запоров и диареи, патологических примесей в стуле крови, гноя, слизи не обнаруживала. Аппетит сохранен, масса тела стабильная.

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение многих лет, когда начали беспокоить боли в кишечнике, вздутие живота. Наблюдалась с диагнозом «синдром раздраженного кишечника», принимала по этому поводу спазмолитики, прокинетики, антидепрессанты с небольшим положительным эффектом. До настоящего времени перенесла три полостные операции (экстирпация матки, яичников, рассечение спек малого таза) с развитием спаечной болезни органов брюшной полости. В 2020 году пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию, после чего боли в животе усилились, стали более интенсивными, стул стал учащенным до 5 раз в сутки, появилась примесь крови в стуле. В связи с чем пациентка была направлена на дообследование. При обследовании выявлены трансверзоптоз, долихосигма, дивертикулез ободочной

кишки. Постоянно принимает рифаксимин, препараты лакто- и бифидобактерий, назначенных пациентке для профилактики дивертикулита, эпизоды которого сопровождаются значительным усилением болей в животе.

Анамнез жизни: страдает миопией. Не курит. Алкоголь не употребляет. Травм не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не было. Наследственность отягощена со стороны отца: ЗНО кишечника, со стороны матери: артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Объективно: Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, телосложение астеническое. ИМТ 25 кг/м². Длинные тонкие руки и ноги с вычислением индексов долихостеномелии. Отношение размаха рук к росту: 183 см/174 см= 1,05, а также превышение нижнего сегмента по отношению к верхнему при измерении роста сидя (рост сидя 85 см, нижний сегмент= 174–85 = 87 см) позволяют диагностировать долихостеномелию.

Отмечается повышенная растяжимость кожи на тыле кисти и на предплечье (внутренняя сторона недоминирующей руки) – 4 см. Грудная клетка астеническая (узкая, длинная), отмечается килевидная деформация корпорокосального типа.

ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. ЧСС 82 в минуту, АД 130/70 мм.рт.ст. Щитовидная железа и лимфатические узлы без особенностей. При осмотре полости рта выявлены готическое небо, прогения, микрогнатия (гипоплазия верхней челюсти), скученность зубов. Живот мягкий, при поверхностной пальпации безболезненный. При пальпации по Гротту в зоне Шоффара умеренно болезненный, болезненность в точках Мейо-Робсона 1 и 2. Печень увеличена, край ее выступает на 1 см из-под реберной дуги, эластичный, безболезненный. Симптомы Кера, Ортнера, Мюсси отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отмечается поперечное и продольное плоскостопие с натоптышами под вторыми пальцами стоп. При исследовании мобильности суставов по Veihnton&Hogan [5] выявлены следующие признаки: наклон вперед (1 балл), переразгибание 5-х пальцев (2 балла), сгибание больших пальцев к предплечью

(2 балла), переразгибание коленей (0 баллов), переразгибание локтей (2 балла). Сумма составляет 7 баллов, что свидетельствует о выраженной гипермобильности суставов. Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани [4] (из Гентских критериев): 7 баллов (симптом запястья и большого пальца 3 балла, килевидная деформация грудной клетки 2 балла, плоскостопие 1 балл, уменьшенное соотношение верхнего сегмента к нижнему и увеличенное соотношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза 1 балл). Был диагностирован марфаноподобный фенотип при отсутствии «больших» признаков синдрома Марфана. Нельзя исключить наличие других синдромальных форм ДСТ (например, синдром Элерса-Данло), что требует дорогостоящего генетического анализа.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования

Таблица 1. Общий анализ крови от 06.03.2023

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Гематокрит	41,9	%	35-47
Гемоглобин	13,7	г/дл	11,7-16
Эритроциты	4,63	Млн/мкл	3,8-5,3
MCV (ср.объем эритроц.)	90,5	Фл	81-101
RDW (шир.распред.эритроц.)	13,2	%	11,6-14,8
MCH (ср. содер. Hb в эр.)	29,6	Пг	27-34
MCHC (ср. конц. Hb в эр.)	32,7	Г/дл	31-36
Тромбоциты	325	Тыс/мкл	150-400
Лейкоциты	6,21	Тыс/мкл	4,5-11
Нейтрофилы (общ. Число), %	51,0	%	48-78
Лимфоциты, %	39,8	%	19-37
Моноциты, %	5,8	%	3-11
Эозинофилы, %	2,8	%	1-5
Базофилы, %	0,6	%	<1,0
Нейтрофилы, абс.	3,17	Тыс/мкл	1,56-6,13
Лимфоциты, абс.	2,48	Тыс/мкл	1,18-3,74
Моноциты, абс.	0,36	Тыс/мкл	0,2-0,95
Эозинофилы, абс.	0,17	Тыс/мкл	<0,7
Базофилы, абс.	0,04	Тыс/мкл	<0,2
СОЭ	7	Мм/ч	<30

Таблица 2. Общий анализ мочи от 06.03.2023

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Цвет	соломенно-желтый	-	
Прозрачность	полная	-	
Относительная плотность	1016	г/л	1003-1035
pH	5,5	Ммоль/л	5-8
Глюкоза	отрицательно	Ммоль/л	<0,140
Кетоновые тела	отрицательно	Мкмоль/л	отрицательно
Уробилиноген	отрицательно	-	отрицательно
Лейкоцитарная эстераза	отрицательно	-	отрицательно
Билирубин	отрицательно	-	отрицательно
Гемоглобин	отрицательно	-	отрицательно
Нитриты	отрицательно	-	отрицательно
Эпителий плоский	не обнаружено	В п/зр.	<5
Эпителий переходный	не обнаружено	В п/зр.	<1
Эпителий почечный	не обнаружено	В п/зр.	отсутствует
Лейкоциты (микроскопия)	не обнаружено	В п/зр.	<5
Эритроциты (микроскопия)	не обнаружено	В п/зр.	<2
Цилиндры	не обнаружено	В п/зр.	отсутствуют
Соли	не обнаружено	-	отсутствуют
Слизь	незначит.	-	отсут./незн.кол.
Бактерии	не обнаружено	-	отсутствуют
Дрожжевые грибы	не обнаружено	-	отсутствуют

Таблица 3. Динамика изменений биохимического анализа крови

Показатель	Результат 02.10.2023	Результат 06.03.2023	Единицы измерения	Референсный интервал
АЛАТ	46	18	Ед/л	<31
АСАТ	30	18	Ед/л	<31
Билирубин общий	10,6	9,9	Мкмоль/л	3,4-20,5
Глюкоза	5,7	6,3	Ммоль/л	4,1-6,0
Креатинин	101	107	Мкмоль/л	49-90
Мочевая кислота	335	321	Мкмоль/л	150-350
Общий белок	70	73	Г/л	64,83
Холестерин	3,79	7,50	Ммоль/л	<5,0



Рис. 1. Диффузные изменения паренхимы почек. Двухсторонний нефроптоз

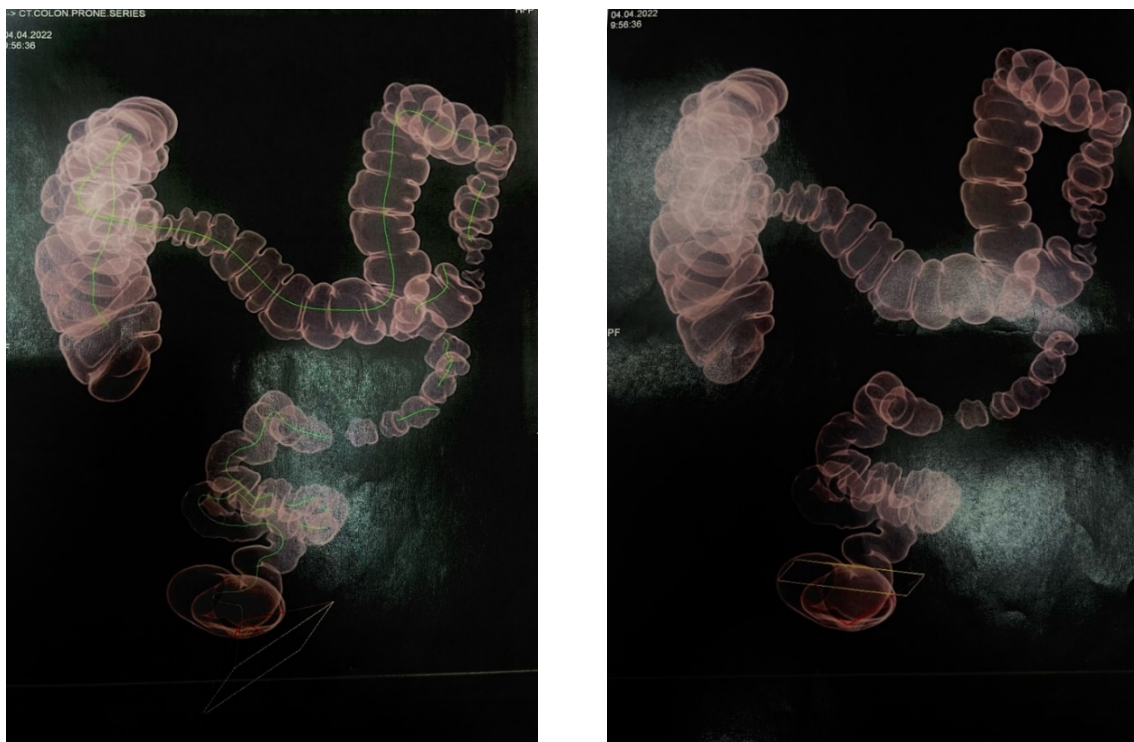


Рис. 2. Трансверзоптоз, конгломерат из спаянных между собой отделов ободочной кишки в области печеночного угла.

Электрокардиография от 05.01.2024

Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 84 уд/мин. ЭОС нормальная. Внутриведенное нарушение проводимости. Поворот сердца вокруг продольной оси левым желудочком вперед. Неспецифические изменения волны Т (сглаженная волна Т в прекардиальных отведениях). Одиночная желудочковая экстрасистола.

Эзофагогастродуоденоскопия от 25.11.2021

Заключение: Проксимальный диффузный дуоденит. Косвенные признаки дискинезии. Уреазный тест на *H. pylori* – отрицательный.

Ультразвуковое исследование абдоминальное от 09.03.2023

Заключение: УЗ признаки: Диффузных изменений в печени, поджелудочной железе. Застоя в желчном пузыре. Уплотнение полостной системы и диффузных изменений в паренхиме

почек. Нефроптоз. Метеоризм. Атеросклероза аорты.

МСКТ виртуальная колоноскопия от 04.04.2022

КТ-признаки дивертикулов толстой кишки с проявлениями дивертикулита. КТ-признаки хронического колита. КТ-признаки умеренной долихосигмы, трансверзоптоза

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение является примером формирования дивертикулов кишечника на фоне предшествующей структурной неполноценности кишечника, обусловленной ДСТ. ДСТ – это генетически детерминированное состояние, обусловленное дефектом клеток и основного вещества соединительной ткани, которое определяет особенности строения органов и систем, отягощающее течение заболеваний [2].

Диагностированные у представленной пациентки признаки системной вовлеченности соединительной ткани составляют 7 баллов и, в основном, представлены неспецифическими для синдрома Марфана фенотипическими проявлениями. При этом присутствуют и висцеральные признаки ДСТ: ГЭРБ, удлинение петель кишечника, варикозное изменение сосудов нижних конечностей, что, безусловно, определяет особенности формирования кишечной трубки и составляет основу для развития патологического процесса. Нарушение структуры коллагена и эластина, входящих в состав стенки органов пищеварения, определяет подверженность деформации ее отделов. Это способствует растяжению брыжейки и смещению петель кишечника в более нижние отделы брюшной полости и малого таза, что было выявлено в данном клиническом случае (цекоптоз, трансверзоптоз, сигмоптоз), дополнительные петли сигмовидной кишки (долихосигма). В условиях узких размеров абдоминальной полости и редуцированной подвижности диафрагмы [3] на фоне ДСТ, петли кишечника испытывают сдавление, уменьшается возможность для физиологического расширения, что ведет к замедлению перистальтики, развитию повышенного внутрикишечного давления, как следствие, ишемии стенки кишки. Принимая во внимание, что в составе кишечной стенки присутствует разреженность волокон коллагена и эластина, эти факторы способствуют пролапсу слизистой оболочки в местах выхода сосудов через продольный мышечный слой в подслизистое сосудистое сплетение, и формируются кишечные дивертикулы. Стенка дивертикула представлена слизистой оболочкой, тонким соединительнотканым слоем, образующимся из дегенерировавших мышечного и подслизистого слоев [1]. Данное состояние зачастую протекает

длительно и бессимптомно до развития яркой клиники дивертикулита и может скрываться под маской функциональных расстройств, как это было замечено у нашей пациентки. Затем, нарушение тонуса кишечной трубки привело к задержке эвакуации содержимого дивертикулов и обструкции их шейки, что послужило причиной воспаления и появления интенсивной боли, развитию дивертикулита. В данном случае пациентка обратилась за неотложной медицинской помощью и получила терапию спазмолитиками, антибактериальными препаратами, проведена дезинтоксикационная терапия. Отсутствие медицинского вмешательства может повлечь за собой процессы, начиная от отека жировой клетчатки в месте дивертикула до возможного развития перфорации дивертикула и перитонита. После редукции в месте воспаления целостность кишечной стенки не восстанавливается, а формируется грануляционная ткань, которая постоянно контаминируется агрессивным содержимым просвета кишечника. Это определяет необходимость постоянного контроля за микрофлорой кишечника и назначения санлирующих кишечную флору препаратов - 7 дней каждого месяца пациентка получает кишечные антисептики. Прогрессирование и хронизация дивертикулита сопровождаются разрушением базальной мембраны, составляющей стенку дивертикула, и переходом воспалительного процесса на околокишечную клетчатку и формированием хронического вялотекущего воспаления в стенке кишечника. При дальнейшей контаминации содержимым кишечника воспаление рецидивирует, определяя периоды ремиссии и обострения. У пациентов с ДСТ также отмечается склонность к гиперсимпатикотонии, нарушение абдоминального кровообращения, что вместе с моторными расстройствами вызывает

прогрессирование кишечной ишемии, что приводит к ухудшению течения дивертикулярной болезни, увеличению частоты обострений.

Дополнительными факторами, способствующими прогрессированию данного состояния, является атеросклероз абдоминального отдела аорты и низкая физическая активность из-за ограничения функции опорно-двигательного аппарата, провоцирующие замедление пассажа из желчного пузыря, замедление перистальтики кишечника.

У пациентов старших возрастных групп, как наша пациентка, в анамнезе нередко встречается наличие перенесенных оперативных вмешательств, способствующих формированию спаечной болезни органов брюшной полости и малого таза с фиксацией

петель кишечника к брюшной стенке и между собой, которая у пациентов с ДСТ формируется чаще [2]. В данном случае метеоризм при фиксированной кишке проявляется избыточным раздражением брюшины и усиливает интенсивность абдоминальный боли.

Таким образом, кишечные проявления ДСТ, такие как нарушение формы и тонуса кишечника, ведут к развитию ишемии кишечной стенки, провоцирующей развитие дивертикулярной болезни. Спаечная болезнь органов брюшной полости и малого таза на фоне возрастных особенностей организма усугубляет дальнейшую кишечную ишемию, отягощает течение дивертикулярной болезни, способствует частым рецидивам дивертикулита и развитию осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., Зароднюк И.В., Ивашкин В.Т., Карпухин О.Ю., Кашников В.Н., Коротких Н.Н., Костенко Н.В., Куловская Д.П., Лоранская И.Д., Москалев А.И., Сажин А.В., Тимербулатов В.М., Трубачева Ю.Л., Фролов С.А., Шаповальянц С.Г., Шельгин Ю.А., Шифрин О.С., Ярцев П.А. Дивертикулярная болезнь. Колопроктология. 2021;20(3):10-27. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27>
2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. с соавт. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13(1-2): 137-210.
3. Нестеренко З. В. Морфофункциональная платформа формирования клинических симптомов целиакии у детей с дисплазией соединительной ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 129-135. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-129-135
4. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47: 476-485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
5. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. Genet Med 2021; 23(7): 1296-1304. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01132-x>

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ АЭРОГЕННОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА

Колчин А.С.¹, Овчинникова Е.Л.¹, Плотникова О.В.¹, Ширинская Н.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр»

Авторы:

Колчин А.С., к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России; <https://orcid.org/0000-0001-5149-1784>

Овчинникова Е.Л., к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9970-7617>; SPIN-код: 7377-8065

Плотникова О.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-0696-3516>

Ширинская Н.В., к.м.н., заместитель директора по вопросам медицинской статистики БУЗОО Омский медицинский информационно-аналитический центр; <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>.

Автор, ответственный за переписку

Овчинникова Елена Львовна, кандидат медицинских наук, ученое звание – доцент, должность – доцент кафедры гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес для переписки: Россия, 644050, г. Омск, ул. Проспект Мира, 9; e-mail: el-omsk@yandex.ru;

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-10-20

Резюме

Омская область входит в перечень 14 субъектов Российской Федерации, на территории которых, число дополнительных случаев всех причин смертности, связанных с загрязнением атмосферного воздуха превышает среднероссийское значение более, чем в 1,5 раза.

Цель работы состояла в ориентировочной оценке территориально-распределенных причинно-следственных связей между канцерогенными рисками здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух города Омска, и смертностью жителей города от злокачественных новообразований.

Материал и методы. Для работ по оценке риска здоровью были использованы данные федеральной государственной системы социально-гигиенического мониторинга и национальной экологической системы наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха за период 2009-2022 г.г. о среднегодовых концентрациях химических веществ. Для расчета фактических «грубых» и стандартизованных показателей смертности населения города Омска использовались данные социально-гигиенического мониторинга и территориального органа Росстата за период 2017-2022 г.г. Для стандартизации смертности по возрастному составу применялся прямой метод с использованием мирового стандарта ВОЗ. Территориальное распределение многолетних данных о канцерогенных рисках и смертности населения от ЗНО оценивалось в разрезе пяти административных округов, 8-ми стационарных постов наблюдения. Оценка различий показателей между территориями проводилась статистическими методами: дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни; применялись относительные риски смертности (RR) и корреляционный анализ.

Результаты. Установлено неравномерное распределение среднесуточных концентраций исследуемых канцерогенов и индивидуальных канцерогенных рисков

на территории города, определены относительно «чистые» и «грязные» микротерритории. На территориях с многолетними повышенными уровнями канцерогенного риска - уровень смертности от злокачественных новообразований был достоверно выше $RR=1,27$ (95% CI 1,252-1,288), в том числе по группе нозологий «лейкозы» (C91-C95).

Заключение. В стратегические программы по борьбе с онкологическими заболеваниями целесообразно включить алгоритмы надзора за территориями с повышенными уровнями смертности от ЗНО в условиях загрязнения среды обитания химическими канцерогенами с усилением межведомственного сотрудничества в этой сфере со стороны медицинских организаций, органов Роспотребнадзора, природоохранных ведомств и муниципальных органов власти.

Ключевые слова: канцерогенный риск здоровью, смертность от злокачественных новообразований, загрязнение атмосферного воздуха

DISTRIBUTION OF AEROGENIC CARCINOGENIC RISK LEVELS AND POPULATION MORTALITY FROM MALIGNANT NEOPLASMS ON THE TERRITORY OF OMSK CITY

Kolchin A.S.¹, Ovchinnikova E.L.¹, Plotnikova O.V.¹, Shirinskaya N.V.^{1,2}

¹ Omsk State Medical University

² Omsk Medical Information and Analytical Center”.

Omsk region is included in the list of 14 subjects of the Russian Federation, on the territory of which the number of additional cases of all causes of mortality associated with atmospheric air pollution exceeds the average Russian value by more than 1.5 times.

The aim of the work was to estimate tentatively the territorially distributed cause-and-effect relationships between carcinogenic risks to public health under the influence of chemical substances polluting the atmospheric air of the city of Omsk and the mortality of the city residents from malignant neoplasms.

Material and methods. The data of the federal state system of socio-hygienic monitoring and the national ecological system of atmospheric air pollution observation for the period 2009-2022 on average annual concentrations of chemical substances were used for health risk assessment. To calculate the actual “rough” and standardized mortality rates of the population of Omsk city, the data of socio-hygienic monitoring and the territorial body of Rosstat for the period 2017-2022 were used. To standardize mortality by age composition, a direct method using the WHO world standard was used. The territorial distribution of multi-year data on carcinogenic risks and mortality of the population from MND was assessed in the context of five administrative districts, 8 stationary observation posts. The assessment of differences between the territories was carried out by statistical methods: dispersion analysis, Student's criterion, Mann-Whitney test; relative risks of mortality (RR) and correlation analysis were used.

Results. Uneven distribution of average annual concentrations of the studied carcinogens and individual carcinogenic risks on the territory of the city was established; relatively “clean” and “dirty” micro-territories were determined. In the territories with long-term increased levels of carcinogenic risk - the mortality rate from malignant neoplasms was significantly higher $RR=1.27$ (95% CI 1.252-1.288), including the group of nosologies “leukemia” (C91-C95).

Conclusion. It is advisable to include algorithms of supervision over the territories with increased mortality rates from STDs under conditions of environmental pollution by chemical carcinogens in strategic programs to combat oncological diseases with the

strengthening of interagency cooperation in this area on the part of medical organizations, Rospotrebnadzor, environmental agencies and municipal authorities.

Keywords: carcinogenic health risk, mortality from malignant neoplasms, atmospheric air pollution

Список сокращений и терминов

АО – административный округ города Омска

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗВ – загрязняющие вещества

ЗНО – злокачественные новообразования

мкр. – микрорайон города Омска

МАИР (IARC) – международное агентство по изучению рака

ИРИС (IRIS EPA) – интегрированная система информирования о рисках Агентства по охране окружающей среды США

Субтерритория (микротерритория) города Омска – территория, имеющая официально утвержденные административные границы (административный округ, микрорайон)

Введение

В Омске сосредоточено более 300 канцерогеноопасных предприятий, загрязняющих атмосферный воздух и воздух рабочих мест: нефтеперерабатывающее производство, топливно-генерирующие предприятия, производство технического углерода, пластмасс, резины, каучука; асфальтобетонное производство. В основном, они расположены в Октябрьском, Советском и Центральном административных округах.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: среди 14 субъектов Российской Федерации, на территории которых, число дополнительных случаев всех причин смертности, связанных с загрязнением атмосферного воздуха превышало среднероссийское значение более, чем в 1,5 раза находится Омская область за счет областного центра. Основную долю дополнительных случаев смерти у всего населения страны формировала смертность от болезней органов дыхания (1,9 на 100 тыс. человек) и злокачественных новообразований (1,4 на 100 тыс. человек), что составляет 2,4 % и 0,73 % от фактической смертности населения по данным причинам соответственно.

Международное агентство по изучению рака (МАИР), еще в 2013 году, включило

загрязненный атмосферный воздух в список доказанных канцерогенных факторов для организма человека (группа 1), при этом ряд авторов считает, что атмосферный воздух является основным «способом» передачи канцерогенных ЗВ человеку [13].

Цель работы состояла в ориентировочной оценке территориально-распределенных причинно-следственных связей между канцерогенными рисками здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух города Омска и смертностью жителей города от злокачественных новообразований.

Материал и методы

Оценка аэрогенного индивидуального канцерогенного риска здоровью населения при воздействии загрязняющих веществ, поступающих из атмосферного воздуха проводилась в соответствии с Руководством (Р 2.1.10.3968-23). Для работ по оценке риска здоровью были использованы данные федеральной государственной системы социально-гигиенического мониторинга и национальной экологической системы наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха о среднегодовых концентрациях химических веществ за период 2009-2022 г.г. В анализ были включены канцерогены, которые отбирались на

всех 8-ми стационарных постах города Омска по полной программе наблюдения на протяжении 14-летнего периода: углерод (сажа), формальдегид, бензол, бенз(а)пирен.

Расчеты средних суточных доз химических веществ, поступающих в организм человека в течение всей жизни, проводились с использованием стандартных параметров в трех возрастных группах: дети младшей группы 0 - <6 лет, дети старшей группы 6 - <18 лет и взрослые 18 лет и старше. Риск, учитывающий все возрастные периоды жизни, был рассчитан на основе средневзвешенной пожизненной дозы.

Для расчета фактических «грубых» и стандартизованных показателей смертности населения в разрезе субтерриторий города Омска использовались данные социально-гигиенического мониторинга и территориального органа Росстата за период 2017-2022 г.г. Для стандартизации смертности по возрастному составу применялся прямой метод с использованием мирового стандарта ВОЗ.

Территориальное распределение многолетних данных о канцерогенных рисках и смертности населения от ЗНО оценивалось в разрезе пяти административных округов, 8-ми стационарных постов наблюдения и отдельных микрорайонов города Омска. Оценка различий показателей между территориальными образованиями проводилась статистическими методами: дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, доверительные интервалы показателей при нормальном распределении данных, критерий Манна-Уитни – при ассиметричном распределении данных; рассчитывались относительные риски смертности (RR); оценивалась связь между показателями с помощью корреляционного анализа с учетом достоверности коэффициента корреляции. Расчеты проводились в Excel 2013 с помощью надстройки «Пакет анализа».

Результаты

На протяжении всего периода наблюдения – среднегодовой уровень канцерогенного риска здоровью населения, в целом для города Омска, находился выше допустимого значения и оценивался как настораживающий [9].

В результате внутригородского территориального распределения средних многолетних значений индивидуального канцерогенного риска в разрезе стационарных постов наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха, установлено, что наибольший риск был характерен для Октябрьского административного округа, и в частности, для микрорайонов 40 лет Октября и поселка Кордный (зона размещения 28 стационарного поста). В Октябрьском округе – средний многолетний канцерогенный риск оценивался как настораживающий (т.е. более $1,0 \cdot 10^{-4}$) и формировался, в основном, за счет формальдегида и углерода (сажи). Также, настораживающий риск регистрировался в зоне размещения поста 26 (Советский АО, мкр. Заозерный) и был связан с повышенными многолетними концентрациями бенз(а)пирена и углерода (сажи). На остальных территориях канцерогенный риск оценивался как допустимый, а минимальные значения отмечались в Кировском административном округе (посты 1, 29) (Рис.1, Табл.1).

Было установлено неравномерное распределение среднемноголетних концентраций исследуемых ЗВ на территории города, т.е. существовали относительно «чистые» и «грязные» субтерритории. Например, для формальдегида и углерода территориальный фактор был более значимый, чем для бензола. (Табл.2).

Максимальные концентрации формальдегида, на протяжении всего периода наблюдения, чаще всего регистрировались на 28-ом посту (Октябрьский АО, пос. Кордный и мкр. 40 лет Октября), 7-ом посту (Октябрьский АО, пос. Чкаловский) и 27-

ом посту (северная часть Ленинского АО); максимальные концентрации углерода (сажи) были отмечены на 28-ом и 26-ом постах (Советский АО, мкр. Заозерный); максимальные концентрации бензола регистрировались на 2-ом посту (Центральный АО, северная и центральная часть) и 7-ом постах; бенз/а/пирена на 5-ом (Советский АО, пос. Нефтяники), 26-ом и 27-ом постах. Территории микрорайонов взяты исходя из положения, что радиус репрезентативности стационарного поста наблюдения составляет не менее 2,5 км, т.е. концентрации ЗВ в зоне размещения поста принципиально не меняются.

Превышения среднемноголетних концентраций основных риск-образующих канцерогенов (формальдегида и углерода) на протяжении всего периода наблюдения в зоне размещения 28 поста составляли 2,4 и 2,2 раза соответственно, по сравнению с постом 29 (Кировский АО, мкр. Солнечный) с достоверностью 95%-99% (Табл.3).

Влияние хронологического фактора на уровни концентрации ЗВ (снижение/увеличение концентрации с годами) было ярко выражено у бензола (отмечалась четкая динамика снижения) и отсутствовало у формальдегида и углерода (стабилизация уровней концентрации).

Многолетние уровни смертности населения городских жителей от ЗНО и канцерогенных рисков в разрезе административных округов представлены в таблице 4. Корреляционный анализ между территориальным распределением средних многолетних фактических показателей смертности городских жителей от ЗНО и многолетними уровнями канцерогенных рисков указывает на сильную и прямую связь ($R=0.72$). В соответствии с таблицей критических значений корреляции Пирсона, связь достоверна с вероятностью 95%. В тоже время, анализ достоверности различия

среднемноголетних показателей смертности от ЗНО (как фактических «грубых», так и стандартизованных) по административным округам не дал положительных результатов: показатели не имели существенных отличий. Стоит отметить, что в отдельные допандемийные годы регистрировались достоверные превышения фактических показателей от ЗНО в Октябрьском округе по сравнению с Кировским с вероятностью 68% - 95%; пандемийный период (2021-2022 г.г.) заметно снизил и выравнивал показатели смертности от ЗНО по округам.

Учитывая, что наибольший многолетний канцерогенный риск фиксировался в зоне размещения поста № 28, а наименьший в зоне постов № 1 и №29 (превышение в 1,8 раз), были проанализированы уровни многолетней смертности от ЗНО в микрорайонах Солнечный (пост № 29 размещен в центре микрорайона) и в микрорайонах 40 лет Октября и пос. Кордный (пост № 28 размещен на границе двух микрорайонов) (Табл.5). Относительно равные по площади и количеству проживающего населения микротерритории отличаются уровнями смертности населения от ЗНО. Превышение показателя многолетней смертности от ЗНО за 6-тилетний период в зоне размещения поста № 28 составляет 27,0% (достоверно с вероятностью 95%, $t_{\text{факт}}2,8 > t_{\text{крит}}1,96$). В результате дисперсионного анализа уровней смертности от ЗНО в зоне размещения двух постов также установлено достоверное влияние территориального признака на изменчивость показателей смертности ($F_{\text{факт}}(13,1) > F_{\text{крит}}(6,6)$; $p < 0,05$).

Относительный риск (RR) смертности от ЗНО для населения, проживающего в зоне размещения поста №28, по сравнению с наиболее «чистой» зоной размещения поста №29 составил 1,27 (95% CI 1,252-1,288).

Анализ структуры смертности по причине ЗНО в разрезе локализаций на двух исследуемых микротерриториях, в

большинстве случаев, не выявил значимых различий. Для более «грязной» территории было характерно увеличение количества смертей по всем основным причинам смертности от ЗНО (нозологическим группам), а также регистрировалось большее разнообразие нозологий. В структуре смертности двух микротерриторий наибольший удельный вес занимали ЗНО органов пищеварения (42,0%), на втором месте – ЗНО органов дыхания и грудной клетки (16%-20%), на третьем – ЗНО женских половых органов и молочной железы (7,5%-9,5%), далее – ЗНО мужских половых органов (5,0%-6,2%), ЗНО мочевых путей (4,0%-6,2%), ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (4,0%-5,0%).

В ранжированном перечне причин смерти (удельные веса) по отдельным локализациям - первые пять мест, одинаково для двух территорий занимают: рак бронхов и легкого, рак желудка, ободочной кишки, поджелудочной железы и молочной железы. Дальнейшее распределение локализаций отличается: на территории с повышенным канцерогенным риском регистрируются более высокие удельные веса рака печени, рака мочевого пузыря, лейкозов и рака яичника. Для группы нозологий «лейкозы» (C91-C95) было установлено достоверное (95%) отличие относительных показателей между двумя исследуемыми территориями более, чем в 10 раз (табл.5).

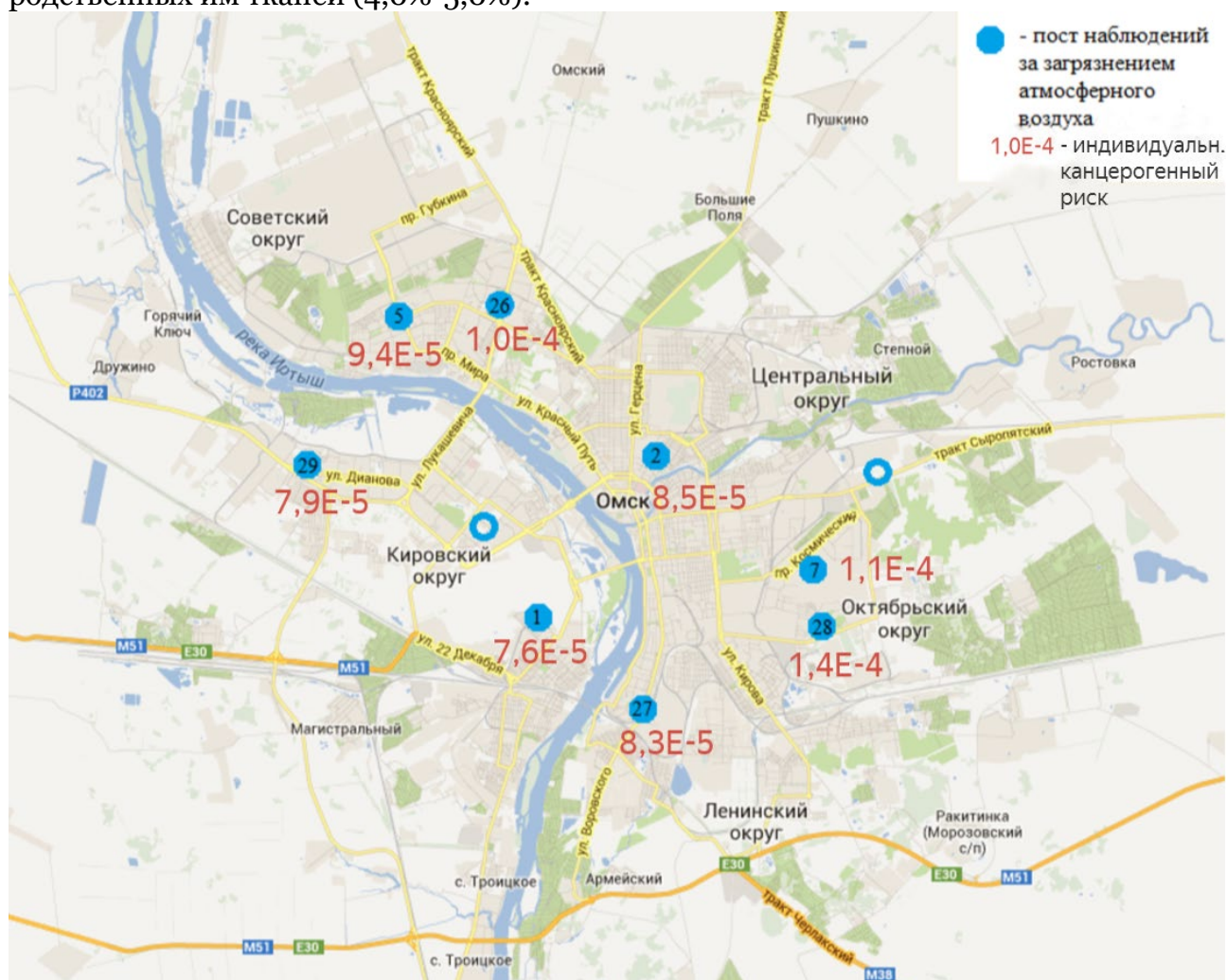


Рис.1. Суммарные индивидуальные канцерогенные риски, рассчитанные по средним многолетним концентрациям канцерогенных веществ, загрязняющих атмосферный воздух, в разрезе стационарных постов наблюдения; г. Омск, период наблюдения 2009-2022 г.г..

Таблица 1. Таблица 1. Индивидуальные канцерогенные риски, рассчитанные по средним многолетним концентрациям канцерогенных веществ, загрязняющих атмосферный и структура рисков (в %) в разрезе двух постов (28 и 29) на территории г. Омска за период 2009-2022 г.г.

Загрязняющие вещества	Стационарный пост № 29 (КАО)		Стационарный пост № 28 (ОАО)	
	Канцерогенный индивидуальный риск	Структура рисков (доля ЗВ в формировании суммарного риска)	Канцерогенный индивидуальный риск	Структура рисков (доля ЗВ в формировании суммарного риска)
Бенз/а/пирен	3,40E-07	0,43%	5,42E-07	0,38%
Бензол	2,88E-05	36,53%	2,68E-05	18,81%
Формальдегид	3,27E-05	41,49%	7,82E-05	55,01%
Углерод (Сажа)	1,70E-05	21,55%	3,67E-05	25,79%
Суммарный риск	7,87E-05	100%	1,42E-04	100%

Таблица 2. Анализ влияния территориального и временного факторов на уровень среднегодовых концентраций канцерогенных веществ, загрязняющих атмосферный воздух города Омска. (Результаты двухфакторного дисперсионного анализа среднегодовых концентраций загрязняющих веществ, находящихся в атмосферном воздухе города Омска (территория/годы) по мониторируемым веществам (2009-2022 г.г.)).

Загрязняющие вещества	Факторы влияния	Анализ по стационарным постам		Анализ по административным округам	
		Доля влияния фактора (%)	Достоверность влияния (параметры)	Доля влияния фактора (%)	Достоверность влияния (параметры)
Бенз/а/пирен	территория	11,9	Fфакт (13,8)>Fкрит (2,1); p≤0,05	12,0	Fфакт (5,9)>Fкрит (2,5); p≤0,01
	годы	48,0	Fфакт (8,3)>Fкрит (1,8); p≤0,01	61,7	Fфакт (9,3)>Fкрит (1,9); p≤0,01
Бензол	территория	10,1	Fфакт (5,9)>Fкрит (2,2); p≤0,01	2,9	Fфакт (4,9)>Fкрит (2,5); p≤0,01
	годы	76,2	Fфакт (39,0)>Fкрит (2,1); p≤0,01	89,3	Fфакт (46,1)>Fкрит (1,9); p≤0,01
Формальдегид	территория	21,6	Fфакт (4,8)>Fкрит (2,1); p≤0,01	27,7	Fфакт (7,8)>Fкрит (2,5); p≤0,01
	годы	недостаточно (влияние отсутствует)		42,5	Fфакт (2,3)>Fкрит (1,9); p≤0,05
Углерод (Сажа)	территория	22,4	Fфакт (4,9)>Fкрит (2,2); p≤0,01	недостаточно (влияние отсутствует)	
	годы	18,7	Fфакт (1,9)>Fкрит (1,8); p≤0,05	недостаточно (влияние отсутствует)	

Таблица 3. Уровни среднемноголетних концентраций ЗВ в разрезе двух постов (№28 и №29) на территории г. Омска за период 2009-2022 г.г.

Загрязняющие вещества (ЗВ)	Номера стац. постов (админ. округа)	Уровни среднемноголетних концентраций ЗВ (мг/куб.м)	Оценка достоверности различий показателей			Превышение макс/мин (разы)
			ошибка средних показателей (m)	Доверительный интервал (95%)	критерий Стьюдента	
Формальдегид	28 (ОАО)	0,0115	±0,0027	0,0060:0,0169	t факт (39,6) > t крит (3,7); 0,0001	2,40
	29 (КАО)	0,0048	±0,0005	0,0038:0,0057		
Углерод (Сажа)	28 (ОАО)	0,016	±0,0028	0,0103:0,0217	t факт (3,02) > t крит (2,8); 0,001	2,20
	29 (КАО)	0,0074	±0,00035	0,0067:0,0081		

Таблица 4. Средние многолетние уровни канцерогенного риска при воздействии загрязненного атмосферного воздуха и средние многолетние фактические и стандартизованные показатели смертности населения города Омска от ЗНО в разрезе административных округов; период 2017-2022 г.г.

Показатели	Административные округа				
	Кировский АО	Ленинский АО	Октябрьский АО	Советский АО	Центральный АО
Средние многолетние показатели канцерогенного риска и оценка уровней* (2009-2022)	7,76E-05 (допустимый)	8,32E-05 (допустимый)	1,25E-04 (настораживающий)	9,99E-05 (допустимый)	8,55E-05 (допустимый)
Средние фактические показатели смертности населения от ЗНО (на 100 тыс. населения) (2017-2022)	195,5±8,7	193,7±9,7	203,1±11,0	192,2±8,6	188,3±8,4
Средние стандартизованные показатели смертности населения от ЗНО (2017-2022)	108,9±5,13	100,1±5,44	101,4±6,00	99,8±4,83	98,1±4,77

*оценка уровней канцерогенного риска в соответствии с классификацией Р 2.1.10.3968-23

Таблица 5. Сравнительные характеристики и показатели двух исследуемых микротерриторий.

Характеристики территорий	Микрорайон Солнечный (пост № 29)	Микрорайоны 40 лет Октября и поселок Кордный (пост № 28)
Площадь территории микрорайонов, кв.км	1,16	1,20
Численность исследуемого населения, чел.	2300	2892
Уровни средних многолетних канцерогенных рисков при воздействии загрязненного атмосферного воздуха (2009-2022 г.г.)	7,87E-05	1,42E-04
Количество умерших от ЗНО за период 2017-2022 (абс.)	201	321
Показатель смертности населения от ЗНО за 6 лет на 100 тыс.населения	8739,1±588,9	11099,6±584,1

Показатель смертности населения от лейкозов (С91-С95) за 6 лет на 100 тыс. населения	43,5±32,5	414,9±119,5
--	-----------	-------------

Обсуждение

Анализ распределения многолетних концентраций загрязняющих веществ с канцерогенными свойствами и уровней индивидуальны канцерогенных рисков в пределах городской селитебной зоны подтвердил предположение о влиянии территориального фактора на изменчивость показателей. При этом статистическая значимость территориального фактора существенно повышалась при распределении рисков по стационарным постам наблюдения; при распределении по административным округам – снижалась. Территориальный анализ многолетних уровней канцерогенного риска позволил выделить условно «чистые» и «грязные» микротерритории в границах города.

Похожие исследования проводились в различных регионах и ряд авторов указывали на неравномерность распределения аэрогенного канцерогенного риска на территориях промышленных городов и формирование «грязных» территорий [3,10,12].

Так, Суржигов Д.В. с соавторами отмечали настораживающий уровень канцерогенного риска в Новокузнецке, который, в основном, формируется за счет бензола, бенз/а/пирена и формальдегида и выделяли отдельные селитебные зоны с повышенным риском вблизи промышленных узлов [15].

Наличие причинно-следственных связей между территориально-распределенными канцерогенными рисками здоровью и показателями заболеваемости и смертности от рака на территориях промышленных городов подтверждали многие исследователи [1,2]. В научных работах Ефимовой Н.В. было установлено, что пациенты онкодиспансера при сравнении с данными группы лиц, не имеющих диагноза ЗНО, чаще (в 1,1 раза) проживали на территории с

настораживающими уровнями канцерогенного риска; относительный риск развития ЗНО у лиц, длительно находящихся в условиях воздействия химических канцерогенов составил $RR = 1,41$ ($CI\ 1,02 - 1,94$), $p < 0,05$ [6].

Некоторые авторы указывали в своих исследованиях конкретные величины вкладов загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами в онкологическую заболеваемость у трудоспособного населения: от 13% до 20% [7,8], при этом утверждали, что негативные последствия канцерогенного эффекта могут проявиться во временной период до 7 лет [12]. Горский А.И. с соавторами получили статистически значимые вклады комплексного атмосферного техногенного выброса в заболеваемость раком лёгкого - 2,2% (0,7; 5,2) для мужчин и 3,7% (0,5; 6,7) для женщин [4].

Во многих современных отечественных и зарубежных научных публикациях приведены результаты исследований причинно-следственных связей между хроническим воздействием отдельных приоритетных поллютантов и развитием ЗНО; уточнены характерные локализации и морфологические особенности рака [16,18,20,21,22,23]. Епринцев С.А. с соавторами получили в своих исследованиях сильные корреляционные зависимости при воздействии загрязнения атмосферы бенз(а)пиреном и формальдегидом на показатель интегральной смертности населения от злокачественных новообразований, а также смертности населения от лейкемии [5].

По данным МАИР и ИРИС доказано наличие связи между хроническим аэрогенным воздействием формальдегида и риском развития плоскоклеточного рака верхних дыхательных путей, а также указывается на возможную связь с лейкозами [17,19]. Гигиеническая оценка канцерогенного риска с учетом территориальных

особенностей - весьма важное направление в области профилактики злокачественных новообразований [11].

Заключение

На территориях с настораживающими уровнями канцерогенного риска уровень смертности от злокачественных новообразований был достоверно выше $RR=1,27$ (95% CI 1,252-1,288), в том числе по группе нозологий «лейкозы» (C91-C95).

В стратегические программы по борьбе с онкологическими заболеваниями целесообразно включить алгоритмы надзора за территориями с повышенными уровнями заболеваемости и смертности от ЗНО в условиях загрязнения среды обитания химическими канцерогенами с усилением межведомственного сотрудничества в этой сфере со стороны медицинских организаций, органов Роспотребнадзора, природоохранных ведомств и муниципальных органов власти.

Резервы снижения смертности населения по причине ЗНО, ассоциированной с канцерогенным

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белых Л. И., Будько Т.И. Бенз(а)пирен в атмосфере и его канцерогенные риски для здоровья населения городов Южного Прибайкалья. XXI век. Техносферная безопасность 2020; 5-3(19): 243-252. DOI 10.21285/2500-1582-2020-3-243-252
2. Боев В.М., Кряжева Е.А., Бектяшева И.К. [и др.] Сравнительная гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения проживающего, на территориях с различным уровнем заболеваемости раком молочной железы. Уральский медицинский журнал 2019; 4(172): 9-13. DOI 10.25694/URMJ.2019.04.06
3. Валеев Т. К., Тихонов В. Н., Сулейманов Р. А. Опыт гигиенической оценки канцерогенного риска для здоровья населения, проживающего на территориях с развитой нефтяной отраслью. Тенденции развития науки и образования 2021. 79-1: 6-8. DOI 10.18411/trnio-11-2021-01
4. Горский А. И., Туманов К. А., Чекин С. Ю., Иванов В. К. Вклад атмосферных техногенных выбросов в заболеваемость раком лёгкого в Российской Федерации. Гигиена и санитария 2023; 102 (2): 106-112. DOI 10.47470/0016-9900-2023-102-2-106-112
5. Епринцев С. А., Куролап С. А., Клепиков О. В., Шекоян С. В. Оценка воздействия техногенного загрязнения воздушной среды на

загрязнением воздуха включают более точечные санитарно-гигиенические, профилактические и реабилитационные мероприятия на территориях «риска» с учетом знания патогенетических механизмов действия основных риск-образующих ЗВ.

Вопросы первичной профилактики злокачественных новообразований и проблемы раннего выявления рака возможно решать более конструктивно не только в условиях активного взаимодействия врачей первичного звена с онкологами, но и в условиях более плотного информационного межведомственного взаимодействия с органами Роспотребнадзора.

Ограничения исследования были связаны с применением статистических методов исследования; отсутствием оценки стандартизованных показателей смертности от ЗНО на изучаемых микротерриториях в зонах размещения стационарных постов; неполным перечнем канцерогенов, включенных в оценку канцерогенного риска здоровью ввиду ограниченных возможностей мониторинговых систем.

- медико- демографические процессы крупных урбанизированных регионов. Геополитика и экогеодинамика регионов 2020; 6 (3):43-50. DOI 10.37279/2309-7663-2020-6-3-43-50
6. Ефимова Н. В., Мыльникова И.В. Оценка вклада онкогенных факторов в риск развития злокачественных новообразований у городского населения трудоспособного возраста. Анализ риска здоровью 2021; 3: 99-107. DOI 10.21668/health.risk/2021.3.09
7. Жуйкова Л. Д., Чойнзонов Е. Л., Ананина О. А. [и др.]. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор). Вопросы онкологии. 2020; 66 (3): 239-246. DOI 10.37469/0507-3758-2020-66-3-239-246
8. Заридзе Д. Г., Мукерия А. Ф., Шаньгина О. В. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей. Успехи молекулярной онкологии 2016; 3 (2): 8-17. DOI 10.17650/2313-805X-2016-3-2-8-17
9. Крига А.С., Никитин С.В., Овчинникова Е.Л. [и др.] О ходе реализации федерального проекта "Чистый воздух" на территории города Омска. Анализ риска здоровью 2020; 4:31-45. DOI 10.21668/health.risk/2020.4.04
10. Попельницкая И.М., Крылова В.А., Шилина Н.Г. [и др.] Анализ динамики

- индивидуальных ингаляционных канцерогенных рисков здоровью населения г. Красноярск. Мониторинг. Наука и технологии 2022; 2(52): 54-59. DOI 10.25714/MNT.2022.52.006
11. Пузырев В. Г., Халфиев И. Н., Музаффарова М. Ш. [и др.] Оценка сравнительной канцерогенной опасности в условиях воздействия факторов промышленной экологии. Медицина и организация здравоохранения 2022;7(2):60-68. DOI 10.56871/3326.2022.12.17.008
12. Ракитский В.Н., Стёпкин Ю.И., Клепиков О.В., Куролап С.А. Оценка канцерогенного риска здоровью городского населения, обусловленного воздействием факторов среды обитания. Гигиена и санитария 2021; 100 (3): 188-195. DOI /10.47470/0016-9900-2021-100-3-188-195
13. Салигаскаров И. И., Бакиров А. Б., Степанов Е. Г. Гигиеническая оценка канцерогенных рисков и анализ влияния факторов среды обитания на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного города (обзор литературы). Медицина труда и экология человека 2023; 4(36): 95-107. DOI 10.24412/2411-3794-2023-10407
14. Соленова Л. Г. Современные подходы к оценке влияния загрязнения окружающей среды на онкологический риск. Успехи молекулярной онкологии 2020; 7 (1):17-22. DOI 10.17650/2313-805X-2020-7-1-17-22
15. Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А., Голиков Р.А. Опыт применения статистико-математических технологий для оценки влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения в крупном промышленном центре. Гигиена и санитария 2021. 100 (7):663-667. DOI 10.47470/0016-9900-2021-100-7-663-667
16. Bonfiglio R., Scimeca M., Mauriello A. The impact of environmental pollution on cancer: Risk mitigation strategies to consider. Science of the Total Environment 2023; 902: 166219. DOI 10.1016/j.scitotenv.2023.166219
17. International Agency for Research on Cancer. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100:9–562
18. Jabran M. Rangraze I. Unravelling the complex interplay: environmental mixtures and breast cancer risk. Siberian Journal of Oncology 2024;23(2):111-116. DOI 10.21294/1814-4861-2024-23-2-111-118
19. Kang D.S., Kim H.S., Jung JH. [et al]. Formaldehyde exposure and leukemia risk: a comprehensive review and network-based toxicogenomic approach. Genes and Environ 2021; 43:13 (2021). DOI 10.1186/s41021-021-00183-5
20. Li D., Shi J., Liang Di. [et al.]. Lung cancer risk and exposure to air pollution: a multicenter North China case-control study involving 14604 subjects. BMC Pulmonary Medicine 2023; 23 (1):182. DOI 10.1186/s12890-023-02480-x
21. Marcinkiewicz A., Ochotnicka A., Borowska-Waniak K. [et al.] The impact of air pollution on the occurrence of lung cancer: a literature review. Archiv EuroMedica 2023;13(5). DOI 10.35630/2023/13/5.507
22. Nikmanesh Y., Mohammadi M. Ja., Yousefi H. [et al.]. The effect of long-term exposure to toxic air pollutants on the increased risk of malignant brain tumors. Reviews on Environmental Health 2023; 38(3):519-530. DOI 10.1515/reveh-2022-0033
23. Vopham T., Jones R. R. State of the science on outdoor air pollution exposure and liver cancer risk. Environmental Advances 2023;11:100354. DOI 10.1016/j.envadv.2023.100354

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ ICR, УЧАСТВОВАВШИХ В КАЧЕСТВЕ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Савченко О.А.¹, Новикова И.И.¹, Плотникова О.В.², Савченко О.А.², Чуенко Н.Ф.¹

¹ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-7871>; e-mail: Savchenko0a1969@mail.ru

Новикова Ирина Игоревна - д.м.н., профессор, директор ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X> e-mail: novikova_ii@niig.su

Плотникова Ольга Владимировна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-3516>; e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>; e-mail: Olgasav1978@mail.ru

Чуенко Наталья Фёдоровна – научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1961-3486>, e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; Savchenko0a1969@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-21-35

Цель исследования – проследить возрастную динамику показателей (30-60-90 суток) у лабораторных мышей линии ICR (массой 45-50 гр., половозрелого возраста – 6 мес.), содержащихся в стандартных комфортных условиях и не подвергавшихся стрессовым воздействиям факторов производственной среды, для установления референсных (референтных) значений биохимических показателей крови.

Материал и методы: При установлении референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) использовались методы теоретического и практического исследования: клинический, биохимический методы исследования, а также формализация, обобщение, сравнение и системный анализ. Объектом исследования являлись лабораторные мыши ICR (CD-1), в количестве 130 особей разного пола, половозрелого возраста 5-5,5 мес., массой 45-50 гр., у которых определялись гематологические и плазменные биохимические эталонные значения в 90-дневной динамики, для установления референсных значений показателей крови в исследованиях по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных условиях.

Результаты и их обсуждение. Данные полученных референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у 6 месячных аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) в возрастной динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента свидетельствуют, о вариативности биохимического состава крови, и

начинающихся с 8 месячного возраста процессах старения (основанных на изменениях биохимических показателей крови и результатах собственного гистологического исследования тканей мышцы на 90-е сутки наблюдения. Проведенное исследование позволит глубже понять процессы, приводящие к изменению биологического возраста и развитию преждевременного старения по анализу полученных референсных (референтных) значений биохимического состава крови и других показателей, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни.

Заключение. Полученные данные в ходе 90-дневную наблюдения за возрастной динамикой (6, 7, 8, 9 месяцы жизни мыши) биохимических показателей крови у лабораторных мышей линии "ICR", при сравнении со значительной вариабельностью литературных данных, позволяют рекомендовать их использовать в качестве референсных значений. Дальнейшее изучение возрастной динамики биохимических показателей крови и физиологических процессов, происходящих в организме у лабораторных животных, будет способствовать изучению механизмов, направленных на предупреждение преждевременного старения у рабочего контингента.

Ключевые слова: лабораторные мыши ICR (CD-1); кровь; биохимические показатели; референсные значения; эксперимент, факторы производственной среды

AGE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF LABORATORY MICE OF THE ICR LINE, WHO PARTICIPATED AS A CONTROL GROUP IN STUDIES ON THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS

O.A. Savchenko¹, I.I. Novikova¹, Plotnikova O.V.², O.A. Savchenko², Chuenko N.F.¹

¹Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor

²Omsk State Medical University

Annotation. The aim of the study was to trace the age dynamics of indicators (30-60-90 days) in laboratory mice of the ICR line (weighing 45-50 g, sexually mature age – 6 months), contained in standard comfortable conditions and not subjected to stressful effects of environmental factors, to establish reference (reference) values of biochemical blood parameters.

Material and methods: In determining the reference (reference) values of biochemical blood parameters in outbred (nonlinear) laboratory mice ICR (CD-1), methods of theoretical and practical research were used: clinical, biochemical research methods, as well as formalization, generalization, comparison and system analysis. The object of the study was laboratory mice ICR (CD-1), in the number of 130 individuals of different sexes, mature age 5-5.5 months, weighing 45-50 g., in which hematological and plasma biochemical reference values were determined in 90-day dynamics, to establish reference values of blood parameters in studies of physiological and pathological reactions potentiated by the influence of physical and chemical factors of the production environment under model conditions.

The results and their discussion. The data of the obtained reference values of biochemical blood parameters in 6-month-old outbred (nonlinear) laboratory mice ICR (CD-1) in age dynamics on the 30th, 60th and 90th days of the experiment indicate the variability of the biochemical composition of the blood, and the aging processes starting from the age of 8 months (based on changes in biochemical parameters blood and the results of our own histological examination of mouse tissues on the 90th day of observation).

Conclusion. The data obtained during a 90-day observation of the age dynamics (6, 7, 8, 9 months of mouse life) of biochemical blood parameters in laboratory mice of the "ICR" line, when compared with significant variability in the literature data, allow us to recommend

their use as reference values. The conducted research will allow a deeper understanding of the processes leading to a change in biological age and the development of premature aging by analyzing the obtained reference values of the biochemical composition of blood and other indicators affecting health and life expectancy.

Keywords: laboratory mice ICR (CD1); blood; biochemical parameters; reference values; experiment, factors of the production environment

Введение. Этические и технические проблемы, возникающие при проведении долгосрочных исследований на человеке, делают актуальным использование в качестве экспериментальной модели аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1), которые становятся одним из ведущих объектов (моделей) исследований, находящихся широкое применение в современной медицине, токсикологии, фармакологии, ветеринарии, биологии, геронтологии. Качество (здоровье) лабораторных животных во многом определяет результат научного эксперимента [1].

Аутбредные (нелинейные) лабораторные мыши ICR (CD-1) относятся к аутбредным мышам-альбиносам и обладают гетерозиготностью или генетической изменчивостью, что считается их преимуществом. Мыши ICR (CD-1) служат материалом для исследований в области токсикологии онкологии, тератологии, и способствуют в изучении причин старения организма, а также воздействия на организм вакцин и медицинских препаратов, оценки безопасности и эффективности, хирургических операций, исследования ложной беременности. Некоторые их мутации закрепились и стали доминирующими, что применили при выведении инбредных линий. Нелинейных мышей ICR (CD-1), в отличие от линейных, разводят путём скрещивания неродственных особей или методом аутбридинга – скрещивание неродственных особей различных линий, пород или видов, чтобы получить гибридное потомство с более выраженными, чем у родителей, доминантными признаками, при этом рецессивные – не главенствующие, исчезают [2]. Белые мыши широко

используются в лабораторных целях, так как имеют следующие характеристики:

1) схожие анатомические и физиологические особенности с человеком, а также успешное секвенирование их генома, позволяющее выполнять моделирование патологий;

2) относительно короткий репродуктивный цикл, который обеспечивает доступ к воспроизводству большого количества особей за короткий промежуток времени;

3) относительно короткий срок жизни мыши, по сравнению с человеческой жизнью (1 день жизни человека составляет 40 дней жизни мыши), что позволяет моделировать и изучать процессы преждевременного старения.

Одним из главных недостатков у мышей является их небольшой размер, что затрудняет выполнение ряда процедур, таких как введение объектов исследования, отбор образцов крови и мочи, некоторые аспекты necropsy [3]. Нормальные величины лабораторных показателей определяют в ходе опытных клинических исследований на основании результатов измерения исследуемого анализа в большой популяции здоровых объектов исследования, специально отобранных и сгруппированных по возрасту, полу или другим биологическим и иным факторам. Полученные данные приводят к среднему значению, учитывая при этом статистически возможные стандартные отклонения его величины. В связи с этим правильнее говорить не о «норме» лабораторного показателя, а о диапазоне, в котором располагаются нормальные (референтные) величины. Поэтому, в настоящее время ставший уже привычным в оценке результатов лабораторного исследования термин «норма» используется реже. Вместо него

говорят о референсных (референтных) значениях и результаты, полученные для конкретного объекта исследования, сравнивают с так называемым референтным интервалом (диапазоном).

В литературе имеется значительное количество данных по определению биохимических показателей крови у мышей, однако их использование в качестве референсных затрудняется, во-первых, тем, что в разных работах использованы линейные животные и разного возраста, во-вторых, тем, что часто приводятся данные по животным, подвергавшимся экспериментальным воздействиям, в-третьих отсутствует возрастная динамика показателей (30-60-90 суток) у отдельно взятой группы аутбредных мышей.

Референтные интервалы – это пределы значений исследуемых показателей, рассчитанные на определенном количестве животных, группируемых по определенным признакам (возраст, пол и т.д.), со стандартизацией некоторых факторов – депривация по воде/еде, определенный вариант способа забора исследуемого биообразца, метод исследования и др. Они представляют диапазон, в котором располагаются нормальные величины. Важным аспектом референтных интервалов является то, что на них влияет множество факторов, таких как генетика, порода, методы содержания и условия окружающей среды.

Референтные интервалы необходимы для сопоставления значений исследуемых животных со значениями, полученными ранее (фоновые показатели здоровья), для определения развивающейся патологии, для аналитического дрейфа (значения изменяются / становятся нестабильными с течением времени), для мониторинга состояния здоровья животных.

Эталонные интервалы включают средние 95 % данных и исключают 5 % результатов клинически здоровых животных – 2,5 % в верхней части и 2,5 % в нижней части.

Гауссово (нормальное) распределение: когда данные нормально распределены, т.е. распределены симметрично относительно среднего значения, контрольный интервал рассчитывается с использованием методов параметрической статистики как среднее значение ± 2 стандартного отклонения (SD), которое охватывает 95% наблюдений здоровых животных:

$X_{\text{ср}} \pm 1,96 \times \text{SD}$ – для нормального распределения.

В большинстве случаев для создания эталонных интервалов из негауссовых данных используют непараметрические статистические методы, в частности процентиля. Верхний百分иль 97,5 и нижний百分иль 2,5 используют в качестве верхнего и нижнего пределов опорного интервала (включает также средние 95% данных, как и данные Гаусса).

Негауссово (ненормальное) распределение: для данных, которые не являются гауссовским (например, перекошены или искривлены), данные могут быть математически преобразованы, например, к логарифмам. Контрольный интервал рассчитывается с использованием процентилей: 2,5-97,5 процентиля (%₀) – для ненормального распределения [4].

В результате применения методики установления референтных интервалов до 5 % нормальных животных могут иметь значения, выходящие за пределы (на 2,5 % выше и на 2,5% ниже) референтного интервала для данного теста. Когда на одном и том же животном проводят многочисленные тесты, шансы получить один или несколько слегка «ненормальных» результатов на животном, которое на самом деле является нормальным, возрастают ($p = 1 - 0,95^n$). Для 12 тестов $p = 0,46$; для 21 теста $p = 0,66$. Таким образом, если у вас есть панель из 20 тестов, вполне вероятно, что по крайней мере один из них будет аномальным из-за случайности или «нормальности» по сравнению с патологией.

Небольшие отклонения за пределы референтного интервала могут не иметь

клинического значения. Другими словами, клинически здоровые животные могут иметь слегка сниженные или повышенные концентрации исследуемого параметра по сравнению с контрольным интервалом, но на самом деле значения для этого животного являются нормальными.

Значения за пределами референтного интервала могут не являются клинически значимыми, при небольшом отклонении от установленного референтного интервала, или если изменение не сопровождается другими лабораторными результатами или клиническими признаками, которые могли бы быть связаны с конкретным патологическим процессом, т.е. отсутствие доказательств причин изменения, связанных с заболеванием, или если наблюдалась преаналитическая переменная (например, животное было стрессировано при заборе крови, влияла сезонность и половое влечение).

Референтные интервалы устанавливаются каждой лабораторией самостоятельно, т.к. зависят от преаналитического этапа, пробоподготовки, приборов, на которых проводился анализ, реагентов и т.д. По этой причине референтные интервалы могут значительно различаться в разных лабораториях. Когда исследуемый параметр не имеет контрольного интервала, предоставленного лабораторией, необходимо полагаться на литературные данные, если они доступны, в качестве руководства для интерпретации результатов испытаний. Тем не менее, опубликованные «нормальные» значения могут не соответствовать результатам, полученным в лаборатории

Сдвиг референтных интервалов также может зависеть от: способа/места забора биообразца (хвостовая вена, артерия, сердце), количества заборов крови у одного животного (повышение уровня лейкоцитов), наличия/отсутствия анестезии (напр. пропофол, золетил – снижение АЛТ, АСТ, общего белка у собак и кроликов), способа эвтаназии (ингаляционные средства,

неингаляционные средства, физические методы), условий содержания животных, эмоциональный фон (свет, температура, шум, влажность). Кроме того, нормальные величины для лабораторных животных должны соответствовать следующим современным требованиям:

1. Стандартизированные аналитические методы, на современном оборудовании.
2. Одинаковые методики и единицы измерения.
3. Стандартные условия содержания животных, условия окружающей среды, рацион питания, питьевой рацион.
4. Для сопоставления результатов, полученных в ходе наработки внутри лабораторных стандартов, необходимо использование литературных данных, особенно зарубежных, по отдельным линиям животных обоих полов, и только если контролируются все параметры эксперимента, можно сравнивать данные двух разных лабораторий.

Цель. Проследить возрастную динамику показателей (30-60-90 суток) у лабораторных мышей линии ICR (массой 45-50 гр., половозрелого возраста – 6 мес.), содержащихся в стандартных комфортных условиях и не подвергавшихся стрессовым воздействиям факторов производственной среды, для установления референсных (референтных) значений биохимических показателей крови.

Материал и методы. При установлении референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) использовались методы теоретического и практического исследования: клинический, биохимический методы исследования, а также формализация, обобщение, сравнение и системный анализ. Объектом исследования являлись аутбредные (нелинейные) лабораторные мыши ICR (CD-1), в количестве 130 особей разного пола, половозрелого возраста 5-5,5 мес., массой 45-50 гр., у

которых определялись гематологические и плазменные биохимические эталонные значения в 90-дневной динамики, для установления референсных значений показателей крови в исследованиях по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных условиях.

Лабораторные мыши содержались в виварии отдела токсикологии с санитарно-химической лабораторией ФБУН "Новосибирского Научно-исследовательского института гигиены" Роспотребнадзора в стандартных условиях в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 [5]. В период адаптации и последующего 90-дневного наблюдения, животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария (температура воздуха +22...+26°C, относительная влажность 40-75%, 12-часовой световой день). Вода и пища в свободном доступе [5; 6].

Подготовка животных к эксперименту проходила в несколько этапов:

1. Индивидуальное мечение: заполнение карточки (этикетки) на клетке и клеймения лабораторных животных способом прокола ушной раковины ярлыки (бирки), взвешивание и визуальный осмотр.

2. Оценка репродуктивного статуса лабораторных мышей: самцов – по аногенитальному расстоянию, самок – по содержанию вагинальных мазков. Участвующие в эксперименте животные находились в репродуктивно-активном состоянии.

3. Отбор проб крови (300 мкл из ретро-орбитального синуса) для определения фоновых значений биохимических и гематологических показателей. Пробы крови отбирались пастеровскими пипетками в гепаринизированные пробирки. Отбор проб производился в утренние часы до раздачи корма и уборки помещения. Во избежание влияния стрессующего эффекта процедуры на значения гематологических показателей, её длительность не превышала 2 мин. После

забора кровь от аутбредных мышей немедленно передавалась в специализированные биохимические лаборатории на исследование.

Основной задачей исследователей до начала эксперимента являлось определение методов исследования биологического материала в соответствии с избранным модельным организмом, объемом крови необходимым для определения показателей биохимического состава крови (холестерина общего сыворотки, триглицеридов, глюкозы, общего билирубина, общего белка, ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), азотистых соединений (мочевина, мочевая кислота, креатинин)) и предполагаемая частота забора проб (через 30 суток). Кроме того, не менее важными критериями выбора являлись навыки персонала и имеющееся в наличии лабораторное оборудование. Кроме того, показатели клеточного и биохимического состава крови в организме исследуемых лабораторных мышей подвержены колебаниям, в зависимости от количественных и качественных изменений физиологических процессов в разные дни и периоды суток, биологических ритмов (оказывают непосредственные влияния на колебания индивидуальных показателей крови, которые соответствуют форме и степени реактивности организма каждой мыши). Например, таких как смена периодов сна и бодрствования, физической активности, режима и времени кормления, что затрудняло интерпретацию полученных показателей. Время кормления, так же существенно влияло на содержание в крови липидов, сахара, холестерина и других показателей, поэтому забор крови осуществлялся у всех животных, утром после пробуждения, до основного кормления.

Определение биохимических показателей крови у лабораторных мышей выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора «LABIO 200», производства

Китай (компания Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., LTD), оборудованного блоками: анализа, управления и вывода. Для работы на анализаторе использовали стандартные наборы реактивов производства АО «Вектор-Бест».

Для исследования использовали 300 мкл крови взятую из ретро-орбитального синуса мыши, которую отбирали пастеровскими пипетками в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали 15 мин. при 3000 об./мин. для получения сыворотки, затем для приготовления плазмы, в пробирку предварительно добавлялся антикоагулянт (гепарин натрия соль, цинтрат натрия или 2% раствор EDTA). Полученная сыворотка (или плазма) переносилась во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор.

В сыворотке крови у 6 месячных модельных мышей (n=130; 65 самцов и 65 самок) ICR (CD-1) на базе лаборатории клиники ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора определяли активность аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, концентрацию креатинина, мочевины, глюкозы, триглицеридов, общего билирубина, общего холестерина, общего белка.

Исследования проводились в соответствии с действующими нормативно-методическими, руководящими документами и «Правилами проведения работ с

использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977), международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use animals» [7-9]. Статистический анализ был проведен в программе Statistica 8.0 (StatSoft). Сравнение референсных значений показателей крови и массы тела осуществлялось по критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Полученные показатели гематологического и плазменного биохимического анализа крови у 6 месячных мышей (0 суток – 6 месяцев (фон)), как и в 90-дневной динамике (30-60-90 суток – 7-8-9 месяцев) были распределены симметрично относительно среднего значения (табл. 1), контрольный интервал рассчитывался с использованием методов параметрической статистики, как среднее значение ± 2 стандартного отклонения (SD), которое охватывает 95% наблюдений здоровых животных ($X_{cp} \pm 1,96 \times SD$ – для нормального распределения). Сравнительные характеристики биохимических показателей крови мышей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Биохимические показатели крови 6-месячных мышей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента (7-8-9 месяцев), Ме (QL; QU)

Исследуемые биохимические показатели	Пол	Исследуемые показатели на стадиях и сроках воздействия (N – количество животных на каждой стадии)			
		Фон (6 мес.)	30-е сутки (7 мес.)	60-е сутки (8 мес.)	90-е сутки (9 мес.)
Холестерин сыворотки (CHOL), ммоль/литр	самка	1,56-1,74 (1,65)	1,07-2,54 (1,70)	1,70-1,79 (1,74)	1,57-2,06 (1,85)
	самец	1,14-2,32 (1,76)	1,14-2,54 (1,98)	1,41-2,06 (1,87)	1,17-2,09 (1,76)
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	6,10-8,20 (6,10)	5,35-6,80 (6,18)	5,50-6,28 (5,95)	4,30-7,40 (5,70)
	самец	5,80-8,40 (6,20)	5,40-7,35 (6,10)	5,10-6,78 (5,90)	4,10-6,50 (4,50)
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-1,63 (1,42)	1,98-2,21 (2,08)	1,73-1,62 (1,78)	1,82-2,02 (1,82)
	самец	1,02-1,67 (1,58)	1,90-2,08 (1,98)	1,79-2,01 (1,83)	1,18-1,92 (1,26)
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	218,5-231,0 (226,0)	228,0-319,5 (236,0)	125,0-292,2 (208,6)	290,0-314,0 (293,0)
	самец	218,5-230,5 (226,0)	190,0-292,5 (287,0)	190,2-298,0 (292,5)	243,0-298,0 (267,0)
Общий белок (BELOK), TP, г/л	самка	53,00-56,00 (53,58)	63,00-64,00 (63,00)	59,00-62,00 (61,00)	50,00-68,00 (50,00)
	самец	52,00-57,00 (53,00)	47,00-52,00 (52,00)	56,00-60,00 (60,00)	48,00-52,00 (49,50)
Креатинин (CREA), мкмоль/л	самка	23,00-31,00 (30,00)	33,00-35,50 (33,00)	33,00-38,00 (35,00)	25,00-36,00 (36,00)
	самец	19,00-29,50 (24,00)	21,00-24,00 (23,00)	23,00-26,00 (23,00)	24,00-27,00 (27,00)
Аланинамино-трансфераза (ALT), АлАт	самка	66,0-89,50 (83,00)	65,00-93,00 (85,00)	70,00-88,75 (75,00)	77,00-108,00 (86,00)
	самец	82,0-87,00 (83,00)	71,00-93,00 (85,00)	61,00-88,70 (71,00)	72,00-90,00 (85,00)
Аспаргатамино-трансфераза (AST), АсА	самка	147,5-181,5 (167,0)	131,0-188,0 (152,0)	121,0-188,0 (151,5)	141,0-162,0 (141,0)
	самец	160,5-189,0 (178,0)	165,0-175,5 (169,0)	122,2-208,5 (175,0)	127,0-162,0 (148,00)
Общий билирубин (BIL-T), мкмоль/л	самка	3,50-4,50 (4,00)	4,00-4,50 (4,00)	4,00-5,50 (4,00)	4,00-5,00 (4,00)
	самец	5,00-5,00 (5,00)	3,00-5,00 (4,00)	4,00-5,00 (5,00)	5,00-6,00 (5,00)
Мочевина (UA), ммоль/л	самка	4,05-7,10 (4,80)	3,40-6,70 (5,20)	4,90-6,20 (5,20)	5,20-8,80 (6,20)
	самец	4,85-7,10 (5,70)	4,00-7,20 (5,70)	4,45-7,15 (5,15)	4,40-8,10 (5,70)

Примечание. Количество животных: фон (65 самок и 65 самцов); 30-е сутки (15 самок и 15 самцов); 60-е сутки (10 самок и 10 самцов); 90-е сутки (5 самок и 5 самцов)

Таблица 2. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови мышцей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента, Me (QL; QU)

Параметры	Исследуемые показатели на стадиях воздействия (N – количество животных на каждой стадии)												
	Пол	30-е сутки			p*	60-е сутки			p*	90-е сутки			p*
		К 6 мес.	Ф, 7 мес.	К ₃₀ , 7 мес.		К 6 мес.	Ф, 8 мес.	К ₆₀ , 8 мес.		К 6 мес.	Ф, 9 мес.	К ₉₀ , 9 мес.	
общий СНОЛ, Холестерин сыворотки, ммоль/литр	самка	1,56-1,74 (1,65)	1,07-2,5 (1,70)	0,85	1,56- 1,74 (1,6)	1,70- 1,79 (1,74)	0,41	1,56-1,74 (1,65)	1,57- 2,06 (1,85)	0,35			
	самец	1,14-2,32 (1,76)	1,14- 2,54 (1,98)	0,95	1,14- 2,32 (1,76)	1,41- 2,06 (1,87)	0,85	1,14-2,32 (1,76)	1,17-2,09 (1,76)	0,75			
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	6,10-8,20 (6,10)	5,35- 6,80 (6,18)	0,06	6,10- 8,20 (6,10)	5,50- 6,28 (5,95)	0,06	6,10-8,20 (6,10)	4,30- 7,40 (5,70)	0,09			
	самец	5,80- 8,40 (6,20)	5,40- 7,35 (6,10)	0,11	5,80- 8,40 (6,20)	5,10- 6,78 (5,90)	0,45	5,80- 8,40 (6,20)	4,10-6,50 (4,50)	0,18			
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-1,63 (1,42)	1,98- 2,21 (2,08)	0,00*	1,18- 1,63 (1,42)	1,62- 1,78 (1,73)	0,04*	1,18-1,63 (1,42)	1,82-2,02 (1,82)	0,12			
	самец	1,02-1,67 (1,58)	1,90- 2,08 (1,98)	0,00*	1,02- 1,67 (1,58)	1,79- 2,01 (1,83)	0,00*	1,02-1,67 (1,58)	1,18-1,92 (1,26)	0,91			
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	218,5- 231,0 (226,0)	228,0- 319,5 (236,0)	0,007*	218,5- 231,0 (226,0)	125,0- 292,2 (220,0)	1,00	218,5- 231,0 (226,0)	290,0- 314,0 (293,0)	0,009*			
	самец	218,5- 230,5 (226,0)	190,0- 292,5 (287,0)	0,35	218,5- 230,5 (226,0)	190,2- 298,0 (292,5)	0,45	218,5- 230,5 (226,0)	243,0- 298,0 (267,0)	0,12			
Общий белок (BELOK), г/л	самка	53,00- 56,00 (53,58)	63,00- 64,00 (63,00)	0,00*	53,00- 56,00 (53,58)	59,00- 62,00 (61,00)	0,003*	53,00- 56,00 (53,58)	50,00- 68,00 (50,00)	0,92			
	самец	52,00- 57,00 (53,00)	47,00- 52,00 (52,00)	0,01*	52,00- 57,00 (53,00)	56,00- 60,00 (60,00)	0,05*	52,00- 57,00 (53,00)	48,00- 52,00 (49,50)	0,21			

(CREA), Креатинин мкмоль/л	самка	23,00– 31,00 (30,00)	33,00– 35,50 (33,00)	0,00*	23,00– 31,00 (30,00)	33,00– 38,00 (35,00)	0,00*	23,00– 31,00 (30,00)	25,00– 36,00 (36,00)	0,08
	самец	19,00– 29,50 (24,00)	21,00– 24,00 (23,00)	0,48	19,00– 29,50 (24,00)	23,00– 26,00 (23,00)	0,23	19,00– 29,50 (24,00)	24,00– 27,00 (27,00)	0,18
Аланинамино- трансфераза (ALT), АЛАТ	самка	66,0– 89,50 (83,00)	65,00– 93,00 (85,00)	0,66	66,0– 89,50 (83,00)	70,00– 88,75 (75,00)	0,57	66,0– 89,50 (83,00)	77,00– 108,00 (86,00)	0,047*
	самец	82,0– 87,00 (83,00)	71,00– 93,00 (85,00)	0,65	82,0– 87,00 (83,00)	61,00– 88,70 (71,00)	0,45	82,0– 87,00 (83,00)	72,00– 90,00 (85,00)	0,35
Аспартамино- трансфераза (AST), АСТ, АсА	самка	147,5– 181,5 (167,0)	131,0– 188,0 (152,0)	0,42	147,5– 181,5 (167,0)	121,0– 188,0 (151,5)	0,36	147,5– 181,5 (167,0)	141,0– 162,0 (141,0)	0,35
	самец	160,5– 189,0 (178,0)	165,0– 175,5 (169,0)	0,32	160,5– 189,0 (178,0)	122,2– 208,5 (175,0)	0,88	160,5– 189,0 (178,0)	127,0– 162,0 (148,0)	0,047*
Общий билирубин (BIL- T), мкмоль/л	самка	3,50–4,50 (4,00)	4,00– 4,50 (4,00)	0,36	3,50– 4,50 (4,00)	4,00– 5,50 (4,00)	0,26	3,50–4,50 (4,00)	4,00– 5,00 (4,00)	0,60
	самец	5,00– 5,00 (5,00)	3,00– 5,00 (4,00)	0,006*	5,00– 5,00 (5,00)	4,00– 5,00 (5,00)	0,36	5,00– 5,00 (5,00)	5,00– 6,00 (5,00)	0,18
Мочевина ммоль/л	самка	4,05–7,10 (4,80)	3,40– 6,70 (5,20)	0,49	4,05– 7,10 (4,80)	4,90– 6,20 (5,20)	0,57	4,05–7,10 (4,80)	5,20– 8,80 (6,20)	0,40
	самец	4,85–7,10 (5,70)	4,00– 7,20 (5,70)	0,76	4,85– 7,10 (5,70)	4,45– 7,15 (5,15)	0,49	4,85–7,10 (5,70)	4,40– 8,10 (5,70)	0,35

Примечание. Количество животных: фон (65 самок и 65 самцов); 30-е сутки (15 самок и 15 самцов); 60-е сутки (10 самок и 10 самцов); 90-е сутки (5 самок и 5 самцов); * – сравнение двух групп переменных по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

В контрольной группе статистически значимых изменений уровней холестерина в динамике на 30-е сутки (у самок 1,70 (1,07; 2,54) и самцов 1,98 (1,14; 2,54)), 60-е сутки (у самок 1,74 (1,70; 1,79)

и самцов 1,87 (1,41; 2,06)), и 90-е сутки (у самок 1,85 (1,57; 2,06) и самцов 1,76 (1,17; 2,09)) эксперимента, по сравнению с фоновыми значениями (у самок 1,65 (1,56; 1,74) и самцов 1,76 (1,14; 2,32)) не зарегистрировано ($p \geq 0,05$). Показатели

глюкозы имели однонаправленную тенденцию к снижению, но без статистически значимых изменений в контрольной группе ($p \geq 0,05$), на 30-е сутки (у самок 6,18 (5,35; 6,80) и самцов 6,10 (5,40; 7,35)), 60-е сутки (у самок 15,95 (5,50; 6,28) и самцов 5,90 (5,10; 6,78)), и 90-е сутки (у самок 5,70 (4,30; 7,40) и самцов 14,50 (4,10; 6,50)) эксперимента, по сравнению с фоновыми значениями (у самок 6,10 (6,10; 8,20) и самцов 6,20 (5,80; 8,40)). Уровень триглицеридов крови у самок имел статистически достоверную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$), на 30-е сутки 2,08 (1,98; 2,21) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,00$), и на 60-е сутки 1,73 (1,62; 1,78) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,04$), на 90-е сутки различия были статистически недостоверны 1,82 (1,82; 2,02) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,12$), у самцов данный показатель так же находился выше референсных значений с незначительной волнообразной активностью на 30-е сутки 1,98 (1,90; 2,08) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,00$), и на 60-е сутки 1,83 (1,79; 2,01) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,00$), на 90-е сутки различия были статистически недостоверны 1,26 (1,18; 1,92) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,91$). Уровень мочевой кислоты у самок имел достоверную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$) на 30-е сутки 236,0 (228,0; 319,5) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=0,007$), на 60-е сутки 220,0 (125,0; 292,2) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=1,00$) разница в показателях была недостоверна, и на 90-е сутки различия в показателях между группами были статистически достоверны 293,0 (290,0; 314,0) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=0,009$), у самцов данный показатель имел статистически недостоверную тенденцию к увеличению,

сопровождающуюся незначительной колебательной активностью ($p \geq 0,05$). Общий белок имел волнообразную колебательную активность к увеличению ($p \leq 0,05$) у самок на 30-е сутки 63,00 (63,00; 64,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,00$), и 60-е сутки 61,00 (59,00; 62,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,003$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 50,00 (50,00; 68,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,92$), у самцов наблюдалась аналогичная тенденция к увеличению на 30-е сутки 52,00 (47,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,01$), и 60-е сутки 60,00 (56,00; 60,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,05$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 49,50 (48,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,21$). Уровень креатинина крови имел достоверную однонаправленную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$) у самок на 30-е сутки 33,00 (33,00; 35,50) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,00$), и 60-е сутки 35,00 (33,00; 38,00) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,003$), и статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки 36,00 (25,00; 36,00) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,08$), у самцов наблюдалась аналогичная тенденция к увеличению на 30-е сутки 52,00 (47,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,01$), и 60-е сутки 60,00 (56,00; 60,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,05$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 49,50 (48,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,21$).

АЛАТ имел тенденцию к повышению на 90-е сутки у самок 86,00 (77,00; 108,00) по сравнению с фоновыми значениями 83,00 (66,0; 89,50) ($p=0,047$), у самцов мышей к 90-м суткам опыта наблюдалась однонаправленная, но статистически недостоверная тенденция к повышению АЛАТ крови 85,00 (72,00; 90,00) по сравнению с фоновыми значениями 83,00 (82,0; 87,00) ($p=0,35$).

АСАТ на 90-е сутки у самцов наблюдалась тенденция к снижению ($p \leq 0,05$), 148,00 (127,0; 162,0) по сравнению с фоновыми значениями 178,0 (160,5; 189,0) ($p=0,047$), у самок на 90-е сутки наблюдалась однонаправленная, но статистически недостоверная тенденция к снижению 141,0 (141,0; 162,0) по сравнению с фоновыми значениями 167,0 (147,5; 181,5) ($p=0,35$).

Общий билирубин имел однонаправленную, но статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки у самок 4,00 (4,00; 5,00) по сравнению с фоновыми значениями 4,00 (3,50; 4,50) ($p=0,60$), у самцов мышей наблюдалась к 90-м суткам схожая статистически недостоверная тенденция к увеличению общего билирубина крови

5,00 (5,00; 6,00) по сравнению с фоновыми значениями 5,00 (5,00; 5,00) ($p=0,18$).

Уровень мочевины имел однонаправленную, но статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки у самок 4,00 (4,00; 5,00) по сравнению с фоновыми значениями 4,00 (3,50; 4,50) ($p=0,60$), у самцов мышей наблюдалась к 90-м суткам схожая статистически недостоверная тенденция к увеличению общего билирубина крови 5,00 (5,00; 6,00) по сравнению с фоновыми значениями 5,00 (5,00; 5,00) ($p=0,18$).

При анализе данных литературы, направленных на изучение биохимических показателей мышей (табл. 3), и сопоставление их с полученными значениями настоящего исследования показало, что рассчитанные диапазоны референсных интервалов сопоставимы с аналогичными, указанными в литературе, но присутствуют и расхождения.

Таблица 3. Референсные значения биохимических показателей крови (мышь), полученных в ходе 90-дневного исследования и данным указанным в литературе, Me (QL; QU)

Исследуемые биохимические показатели	Пол	Референсные значения биохимических показателей крови (мышь 6-9 мес.), полученные в ходе 90-дневного исследования, и данным, указанным в литературе			
		Результаты 90-дневного исследования		Результаты, полученные другими авторами	
		с учетом пола	без учета пола	с учетом пола	без учета пола
Холестерин сыворотки (CHOL), ммоль/литр	самка	1,07-2,54 (1,74) ^b	1,07-2,54 (1,79) ^a	1,5-3,7 (2,6) [4] ^f	нет данных
	самец	1,14-2,54 (1,84) ^b		1,6-2,8 (2,2) [4] ^f	
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	4,30-8,20 (5,98) ^b	4,10-8,40 (5,83) ^a	5,5-12,0 (8,6) [4] ^f	нет данных
	самец	4,10-8,40 (5,68) ^b		6,1-11,0 (8,6) [4] ^f	
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-2,21 (1,78) ^b	1,02-2,21 (1,72) ^a	0,64-1,92 (1,28) [4] ^f	0,9 ± 0,1 [10] ^d
	самец	1,02-2,08 (1,66) ^b		0,35-1,7 (1,1) [4] ^f	
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	125,0-319,5 (243,75) ^b	125,0-319,5 (255,94) ^a	нет данных	238,28 ± 20,97 [11] ^d
	самец	190,0-298,0 (268,13) ^b		нет данных	
Общий белок (BELOK), TP, г/л	самка	50,00-68,00 (56,90) ^b	47,00-68,00 (55,27) ^a	49,0-72,0 (60) [4] ^f ; 53,0-60,0 [12] ^e	63,3 ± 6,1 [10] ^d

	самец	47,00-60,00 (53,63) ^b		50-74 (62) [4] ^f ; 50,0-63,0 [12] ^c	
Креатинин (CREA), мкмоль/л	самка	23,00-38,00 (33,50) ^b	19,00-38,00 (28,88) ^a	26-67 (41) [4] ^f ; 30-40 [11] ^e	54,00 ± 5,60 [10] ^d ; 58 [14] ^c
	самец	19,00-29,50 (24,25) ^b		27-75 (48) [4] ^f ; 95 ± 40 [13] ^c	
Аланинамино- трансфераза (ALT), АЛТ, АлАт	самка	65,0-108,00 (82,25) ^b	61,0-108,00 (81,63) ^a	22-84 (44) [4] ^f	52,8 ± 5,1 [10] ^d
	самец	61,0-93,00 (81,00) ^b		26-89 (48) [4] ^f	
Аспаргатамино- трансфераза (AST), АСТ, АсА	самка	121,0-188,0 (152,88) ^b	121,0-208,5 (160,19) ^a	73-146 (109) [4] ^f	112,9 ± 11,6 [10] ^d
	самец	122,2-208,5 (167,5) ^b		59-140 (99) [4] ^f	
Общий билирубин (BIL-T), мкмоль/л	самка	3,50-5,50 (4,00) ^b	3,00-6,00 (4,38) ^a	0,86-3,3 (1,7) [4] ^f ; 8,6 ± 6,0 [13] ^c ; 2,7-4,6 [12] ^c	3,7 ± 0,3 [10] ^d
	самец	3,00-6,00 (4,75) ^b		0,86-3,14 (2,09) [4] ^f ; 6,8 ± 3,4 [13] ^c ; 2,7-5,3 [12] ^c	
Мочевина (UA), ммоль/л	самка	3,40-8,80 (5,35) ^b	3,40-8,80 (5,45) ^a	3,7-9,2 (6,4) [4] ^f ; 6,2 ± 2,7 [13] ^c	5,4 ± 0,6 [10] ^d
	самец	4,00-8,10 (5,56) ^b		3,9-8,3 (6,1) [4] ^f ; 6,3 ± 3,4 [13] ^c	

Примечание. Количество животных, использовавшихся в данном (90-дневном) исследовании: ^a – n (фон) = 65; ^b – n (30 суток) = 15. Количество животных, использовавшихся в исследованиях другими авторами: ^c – n = 30; ^d – n = 60; ^e – n = 90; ^f – n = 100.

Обсуждение. Данные биохимических анализов крови у 6 месячных аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) в возрастной динамики на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента [15] свидетельствуют, о вариативности биохимического состава крови, и начинающихся с 8 месячного возраста процессах старения (основанных на изменениях биохимических показателей крови и результатах собственного гистологического исследования тканей мышцы на 90-е сутки наблюдения в группе контроля (миокард – о развивающихся сосудистых нарушениях: неравномерное кровенаполнение, эритроцитарные тромбы в сосудах; легкие и почки – о развивающихся воспалительных изменениях: в легких – неравномерное кровенаполнение, участки ателектазов, гиалиноз стенок сосудов, бронхиолы

спазмированы, слизистая гофрирована, в просвете некоторых из них единичные лимфоциты и лейкоциты. Межальвеолярные перегородки утолщены на отдельных участках с лимфолейкоцитарной инфильтрацией, в почках – неравномерное кровенаполнение, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы с очаговой периваскулярной инфильтрацией; печень – о развивающейся дистрофии гепатоцитов: неравномерное кровенаполнение, полнокровие центральных вен и синусоидов, расширение центральных вен; селезенка – о развивающихся гиперпластических процессах: неравномерное кровенаполнение, умеренная гиперплазия лимфоидной ткани) по сравнению с фоновыми биохимическими и гистологическими данными.

О нарушениях функции печени и почек может свидетельствовать повышение в крови триглицеридов крови у самок в связи с малоподвижным образом жизни, стрессом (длительное отсутствие полового партнера), появлении в сосудах холестериновых бляшек, нахождении в пременопаузе, менопаузе, у самцов с малоподвижным образом жизни, стрессом (длительное отсутствие полового партнера), атеросклерозом сосудов; снижение общего белка у самцов на 30-е сутки, с прослеживающейся недостоверной тенденцией к снижению на 90-е сутки эксперимента, повышение уровня креатинина у самок вследствие потери массы, ускоренного выделения его почками на 60 и 90-е сутки эксперимента, у самцов данная тенденция также прослеживается, но она статистически недостоверна вследствие его нормального выведения почками, повышение АЛАТ у самок (совместно с повышением триглицеридов крови о признаках жирового гепатоза и цирроза печени), снижение уровня АСТ у самцов на 90-е сутки, и статистически недостоверной однонаправленной тенденцией к снижению у самок (о нарушениях функции почек, развитии цирротических изменениях в печени), повышение в крови уровня мочевой кислоты в крови у самок (о нарушениях функции почек, развитии почечной и сердечной недостаточности), у самцов наблюдалась однонаправленная тенденция, повышение в крови общего белка у самок на 30 и 60-е сутки, что может быть также связано с потерей жидкости вследствие менструации, у самцов уровень общего белка повышался на 60-е сутки и имел статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки, тенденция к увеличению

холестерина у самок к 90-м суткам (о нарушении липидного обмена и склонности к развитию атеросклероза), повышение креатинина у самок (и однонаправленное повышение у самцов о нарушении функции почек, острых или хронических повреждениях почек), тенденция к повышению мочевины у самок (с однонаправленным действием у самцов) на фоне 90-дневного наблюдения за животными группы контроля, может свидетельствовать об развитии признаков старения (упадке сил, быстрой утомляемости, гиподинамии, анемии, выпадении шерсти).

Заключение. Полученные данные в ходе 90-дневную наблюдения за возрастной динамикой (6, 7, 8, 9 месяцы жизни мыши) биохимических показателей крови у лабораторных мышей линии "ICR", при сравнении со значительной вариабельностью литературных данных, позволяют рекомендовать их использовать в качестве референсных значений. Проведенное исследование позволит глубже понять процессы, приводящие к изменению биологического возраста и развитию преждевременного старения по анализу полученных референсных (референтных) значений биохимического состава крови и других показателей, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни. Статья может представлять интерес для практических специалистов в области гигиены, геронтологии, физиологии, ветеринарии, а также научных работников и обучающихся вузов, контактирующих с лабораторными животными, как объектами научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с.
2. Лопатина М.В., Петрицкая Е.Н., Ивлиева А.Л. Динамика массы тела лабораторных мышей в

- зависимости от типа корма и режима кормления // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 2. С. 8. DOI: 10.29296/2618723x-2019-02-08.
3. Gad S.C. Chapter 2. Rodents model for toxicity testing and biomarkers // Biomarkers in toxicology. Academic Press, 2017. P. 7–69. DOI: [10.1016/b978-0-12-404630-6.00002-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-404630-6.00002-6).

4. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. № 3. С. 64–70. DOI: 10.29296/2618723x-2021-03-08.
5. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ, 2016. 10 с.
6. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ Министерства здравоохранения СССР от 10.03.1966 №163 [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/471810579> (дата обращения 11.10.2023)
7. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных форм: приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 №755 [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/456016716>. (дата обращения 11.10.2023)
8. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа // Лабораторная служба. 2013. №2. С. 19-63.
9. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th edition. Washington: National Academies Press, 2011. 246 p.
10. Аледо М.М., Калганов С.А. Биохимические показатели крови мышей при введении в рацион ГМ-кукурузы // В мире научных открытий: матлы III междунар. студ. науч. конф. (22-23 мая 2019). Т. V. В 2-х ч., ч. 1. Ульяновск: УлГАУ, 2019. С. 74–76.
11. Pan J., Zhang C., Shi M., Guo F., Liu J., Li L., Ren Q., Tao S., Tang M., Ye H., Ma L., Fu P. Ethanol extract of *Liriodendron chinense* (Hemsl.) Sarg barks attenuates hyperuricemic nephropathy by inhibiting renal fibrosis and inflammation in mice // Journal of Ethnopharmacology. 2021. Vol. 264. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113278.
12. Serfipilli L.M., Pallman D.R., Russell B. Serum clinical chemistry and hematology reference values in outbred stocks of albino mice from three commonly used vendors and two inbred strains of albino mice // Contemporary Topics in Laboratory Animal Science 2003. Vol. 42, № 3. P. 46-52.
13. Quimby F.W., Luong R.H. Clinical chemistry of the laboratory mouse // The mouse in biomedical research. Vol. 1. History, wild mice, and genetics / ed. by J.G. Fox, S. Barthold, M. Davisson, C.E. Newcomer, F.W. Quimby, A. Smith. Elsevier, 2007. P. 171-216. DOI: 10.1016/b978-012369454-6/50060-1.
14. Titlow W.B., Lee C.-H., Ryou C. Characterization of toxicological properties of L-lysine polymers in CD-1 mice // Journal of Microbiology and Biotechnology. 2013. Vol. 23. № 7. P. 1015-1022. DOI: 10.4014/jmb.1302.02055.
15. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620156 Российская Федерация. Характеристика физиологических и патологических реакций, потенцируемых воздействием физических (шум, вибрация) и химических факторов (ксилол, толуол, бензин, ацетон) производственной среды, в модельных условиях на лабораторных животных: №2023625110: заявл. 18.12.2023: опубл. 12.01.2024 / И.И. Новикова, О.А. Савченко, Н.Ф. Чуенко [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – EDN GTPFUM.

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Вяльцин С.В.¹, Семенова Н.В.², Вяльцин А.С.²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Авторы:

Вяльцин Сергей Валентинович – канд. мед. наук; доцент кафедры медицины катастроф ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

Семенова Наталья Владимировна - канд. мед. наук; доцент кафедры экстремальной и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Вяльцин Алексей Сергеевич - канд. мед. наук; доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Семенова Наталья Владимировна - канд. мед. наук; доцент кафедры экстремальной и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: natali1980-07-21@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-36-41

Аннотация. С каждым годом наблюдается рост болезней сердечно-сосудистой системы, как в детском, так и в подростковом возрасте (за последние 15 лет в России более чем в 2 раза). Вероятность развития осложнений и необратимых изменений в организме зачастую возникает из-за отсутствия квалифицированной, своевременной терапии. При этом постоянно повышается трудоемкость и сложность современных технологий диагностики и лечения болезней сердца. В настоящее время врожденные пороки сердца (ВПС) занимают ведущие позиции по распространенности среди других нарушений развития у детей и остаются главной причиной смерти. В Оренбургской области сохранялся высокий уровень распространенности врожденных пороков сердца. Распространенность врожденных кардитов и кардиомиопатий составила 0,5 ‰ и 0,8 ‰ соответственно, и не было достоверного улучшения ранней диагностики ВПС. Младенческая смертность от ВПС уменьшилась. Среди структуры врожденных пороков сердца преобладали пороки с обогащением малого круга кровообращения (МКК), такие как дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и общий артериальный проток. Пороки с обеднением малого круга кровообращения, такие как тетрада Фалло, стеноз легочной артерии и аномалия Эбштейна, занимали второе место, а пороки с нормальным кровотоком в малом круге кровообращения, такие как коарктация аорты, стеноз аорты и стеноз митрального клапана, находились на третьем месте. Сохранялся высокий процент поздно выявленных врожденных пороков сердца, приведших к летальности.

Ключевые слова: заболеваемость, врожденные пороки сердца, дети

STRUCTURE OF MORBIDITY OF CHILDREN WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN ORENBURG REGION

Vyaltsin S.V.¹, Semenova N.V.², Vyaltsin A.V.²

¹Orenburg State Medical University

²Omsk State Medical University

Annotation. Every year there is an increase in diseases of the cardiovascular system, both in childhood and in adolescence (over the past 15 years in Russia more than 2 times). The likelihood of complications and irreversible changes in the body often occurs due to the lack of qualified, timely therapy. At the same time, the complexity and complexity of modern technologies for diagnosing and treating heart disease is constantly increasing. Currently, congenital heart disease (CHD) is the leading cause of death among other developmental disorders in children. In the Orenburg region, a high prevalence of congenital heart defects remained. The prevalence of congenital carditis and cardiomyopathies was 0.5 ‰ and 0.8 ‰, respectively, and there was no significant improvement in early diagnosis of CHD. Infant mortality from CHD has decreased. Infant mortality from CHD has decreased. The structure of congenital heart defects was dominated by malformations with enrichment of the pulmonary circulation (MCC), such as ventricular septal defect, atrial septal defect and common ductus arteriosus. Vices with impoverishment of the pulmonary circulation, such as Fallot's tetrad, pulmonary artery stenosis, and Ebstein's anomaly, ranked second, and vices with normal blood flow in the pulmonary circulation, such as aortic coarctation, aortic stenosis, and mitral valve stenosis, ranked third. A high percentage of late-onset congenital heart defects leading to mortality persisted.

Keywords: morbidity, congenital heart disease, children

Введение. Одной из главных причин детской смертности во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы. В России сердечно-сосудистая патология является значимой проблемой, поскольку приводит к инвалидизации пациентов в будущем, а также к сокращению продолжительности жизни. Процент детей с заболеванием сердечно-сосудистой системы увеличивается с каждым годом. Распространенность сердечно-сосудистой патологии, как в детском, так и в подростковом возрасте за последние 15 лет в России увеличилась более чем в 2 раза. Вероятность развития осложнений и необратимых изменений в организме зачастую возникает из-за отсутствия квалифицированной, своевременной терапии. При этом постоянно повышается трудоемкость и сложность современных технологий диагностики и лечения болезней сердца. Артериальная гипертензия, нарушения ритма, атеросклероз, дистрофические изменения в миокарде: заболевания которые все чаще регистрируются в детском и подростковом возрастах, хотя недавно были характерны взрослым. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре распространенности болезней у детей составляет 2,3%. С возрастом показатели данной патологии

увеличивается, и уже в подростковом возрасте болезни сердечно-сосудистой системы начинают занимать лидирующие позиции. В году число зарегистрированных больных с болезнями сердца и сосудов составило в возрасте до 14 лет 703 567, в возрасте 15 - 17 лет — 840 179

Более высокая концентрация сердечно-сосудистых заболеваний у детей в возрасте 15-17 лет по сравнению с детьми до 14 лет подтверждает неблагоприятную тенденцию возрастного формирования этой патологии. К заболеваниям сердечно-сосудистой системы относятся ишемическая болезнь сердца (инфаркт и стенокардия, пороки сердца), сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз, гипертония (повышенное артериальное давление), гипотония (пониженное артериальное давление), облитерирующий эндартериит и варикозное расширение вен. Нарушения работы сердца и состояния сосудов приводит к функциональным изменениям в организме. Развиваются тахикардия (учащение ритма сердечных сокращений), аритмия (нарушение ритма сердечных сокращений), появляются одышка (вначале при физических нагрузках, а затем и в покое), отеки (вначале по вечерам у лодыжек, на стопах и голени, затем постоянно на

ногах, в последующем — со скоплением жидкости в «брюшной и плевральной полостях), цианоз (синюшная окраска ложных и слизистых покровов, являются следствием застоя бедной кислородом крови в расширенных капиллярах вен), боли в сердце, за грудиной, в области левой лопатки, отдающие в левую руку. Заболевания сердца и сосудов приводят к недостаточности кровообращения: система кровообращения уже неспособна транспортировать кровь в количестве, необходимом для нормального функционирования органов и тканей. Цель исследования: проанализировать ВПС в периоде новорожденности и детей старшего возраста.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее частую патологию сердечно-сосудистой системы у детей.
2. Оценить структуру заболеваемости патологии сердечно-сосудистой системы у детей отдельно у новорожденных и детей старшего возраста.
3. Охарактеризовать существующую организацию медицинской помощи детям с патологией сердечно-сосудистой системы.
4. Обозначить способы и меры профилактики и превентивной диагностики пороков сердечной сосудистой системы.

Материалы и методы исследования:

Годы исследования — 2014 г. и 2018 г. Общий объем выборки: 29292 женщин и 29292 новорожденных в 2014 году, 21769 женщин и 21769 новорожденных в 2018

году. Возрастная группа: женщины и новорожденные в возрасте от 0 до 29 дней. Метод исследования: проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования.

Использованные данные при обследовании беременных: результаты ультразвукового исследования, проведенного в декретированные сроки (11-14 недель, 18-21 неделя и 30-34 недели беременности). Использованные аппараты для ультразвукового исследования: Sonoscape P9V, Eko7 (Samsung Medison7) 2013, SonoAce-X8 (Samsung Medison) 2008. Методы обследования новорожденных: сбор анамнеза, общий осмотр, аускультация, пульсоксиметрия. Инструментальные исследования, проводимые при подозрении на патологию сердечно-сосудистой системы у новорожденных: электрокардиография (ЭКГ) с использованием аппаратов Medinova, эхокардиография (эхо-КГ) на аппаратах Vivid 7 (General Electric), Toshiba Aplio 400, Sonoscape S4opro, холтермониторирование ЭКГ (ХМ-Э) с использованием аппаратов фирмы Инкарт. Ретроспективный анализ реестра установленных врожденных пороков сердца первого года жизни новорожденных. Из проведенных исследований можно выделить следующие основные параметры и методики исследования: для распределения врожденных пороков сердца использовалась классификация Мардера (таблица 1).

Таблица 1. Классификация врожденных пороков сердца по Marder

Особенности гемодинамики	Наличие цианоза	
	нет	есть
Обогащение малого круга кровообращения (МКК)	Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП), аномальный дренаж легочных вен (АДЛВ), неполная форма атриовентрикулярного канала (АВК)	Транспозиция магистральных сосудов (ТМС), гипоплазия легочного ствола (ГЛС), общий артериальный ствол (ОАС), единственный желудочек (ЕЖС)
Обеднение малого круга кровообращения (МКК)	Изолированный стеноз легочной артерии (СЛА)	Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) + СЛА, тетрада Фалло (ТФ), трикуспидальная атрезия, болезнь Эбштгейна, ложный общий артериальный ствол (ОАС)
Препятствие кровотоку в большой круг кровообращения (БКК)	Стеноз аорты, коарктация аорты	—
Без существенных нарушений гемодинамики	Декстрокардия, аномалия расположения сосудов, сосудистое кольцо – двойная дуга аорты, болезнь Толочинова-Роже	—

Результаты исследования и их обсуждение/ В последние десятилетия, особенно в 90-е годы XX века, наблюдается постепенное увеличение заболеваемости детей в РФ по всем классам болезней, что подтверждается официальной статистикой. Особенно высока степень общесистемных поражений у детей младшего возраста, а также зарегистрирован рост врожденных и наследственных заболеваний. Величины постоянно увеличиваются хронических форм болезней, что приводит к тяжелым осложнениям, ограничивающим жизнедеятельность детей. Именно поэтому социальная защита детей становится все более неотъемлемой необходимостью. Докладывается о постоянном росте инвалидности среди детей в России. Среди причин инвалидности детей и подростков в значительной степени преобладают кардиологические заболевания врожденной природы. Именно эта проблема имеет большую социальную значимость. В настоящее время, понимание ВПС охватывает более широкий спектр, а именно, анатомическую деформацию сердца или крупных сосудов, которая возникает внутриутробно, независимо от времени

обнаружения. В настоящее время ВПС занимают ведущие позиции по распространенности среди других нарушений развития у детей и остаются главной причиной смерти. Прогнозируется, что распространенность ВПС будет дальше расти. Частично это связано с развитием диагностических методов, в особенности методов ультразвуковой диагностики, а также улучшением визуализационных техник. Изучение распространенности врожденных кардитов и кардиомиопатий было проведено на основе клинической эпидемиологии, с помощью программы statistica, версия 10.0. В исследовании были включены новорожденные со сроком гестации более 36 недель, а исключены недоношенные дети 35 недель гестации и менее. Результаты исследования показали, что распространенность врожденных пороков развития (ВПР) составила 17,10 % в 2014 году и 17,27 % в 2018 году. Обращает на себя внимание высокая распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) в Оренбургской области - 75% в 2014 году и 59% в 2018 году.

Четырехлетний мониторинг распространенности ВПС показал, что она оставалась на прежнем уровне - 12,9 % и 10,25 % в 2014 и 2018 годах соответственно. Улучшение пренатальной ультразвуковой диагностики пороков сердца и магистральных сосудов также было отмечено. Структура ВПС не отличается от результатов других исследований.

Наблюдается увеличение пороков с обогащением малого круга кровообращения с цианозом. Распространенность врожденных кардитов и кардиомиопатий составила 0,5 % и 0,8 % соответственно, и не было достоверного улучшения ранней диагностики ВПС. Младенческая смертность от ВПС уменьшилась, но значимых различий в процессе мониторинга не выявлено.

Таблица 2. Мониторинг распространенности врожденных пороков сердца у новорожденных детей Оренбургской области

Показатели	2014 год (N = 29292)		2018 год (N = 21769)		Значение критерия χ^2	Уровень значимости
	n	%	n	%		
Всего ВПР	501	17,10	506	17,27	24,0	p < 0,001
ВПС	379	12,94	301	10,28	0,7	p > 0,05
Выявлено на УЗИ	121	4,13	144	4,92	14,4	p < 0,001
Выявлено на УЗИ в сроке 22 и более недель	29	0,99	15	0,51	1,0	p > 0,05
Пропущено	250	8,53	157	5,36	2,6	p > 0,05
Обогащение МКК без цианоза	325	11,10	263	8,98	1,0	p > 0,05
Обогащение МКК с цианозом	14	0,48	2	0,07	4,8	p = 0,015
Обеднение МКК без цианоза	7	0,24	11	0,38	1,8	p > 0,05
Обеднение МКК с цианозом	8	0,27	5	0,17	0,0	p > 0,05
Препятствие кровотока в БКК	21	0,72	18	0,61	0,1	p > 0,05
Без нарушения гемодинамики	2	0,07	1	0,03	0,1	p > 0,05
Сочетанные ВПС	2	0,07	1	0,03	0,1	p > 0,05
Умерли до года	21	0,72	9	0,31	1,5	p > 0,05

В 2014 году было выявлено 369 детей с врожденными пороками сердца. В 2015 году этот показатель составил 371 ребенка, а в 2016 году - 356. Всем детям была проведена эхо-кардиография с доплеровским картированием на аппарате "Vivid -7" из Японии по стандартной методике.

В Оренбургской области каждый год регистрируется более 300 новых пациентов с врожденными пороками сердца, что составляет 24% от общего числа случаев. За 4 года наблюдается стабилизация данного показателя первичной заболеваемости в среднем на уровне 0,6 случая на 1 тысячу детского населения.

Наибольшее количество врожденных пороков сердца впервые выявлено у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. Большинство детей с впервые выявленными пороками сердца

проживают в сельской местности, их доля составляет 60%. Среди гендерных различий установлено, что мальчики чаще регистрируются с впервые выявленными врожденными пороками сердца (59%).

Среди структуры врожденных пороков сердца преобладают пороки с обогащением малого круга кровообращения (МКК), такие как дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и общий артериальный проток. Пороки с обеднением малого круга кровообращения, такие как тетрада Фалло, стеноз легочной артерии и аномалия Эбштейна, занимают второе место, а пороки с нормальным кровотоком в малом круге кровообращения, такие как коарктация аорты, стеноз аорты и стеноз митрального клапана, находятся на

третьем месте.

В структуре впервые выявленных пороков сердца с обогащением малого круга кровообращения на первом месте находятся дети с открытым артериальным протоком, на втором - с дефектом межпредсердной перегородки, а на третьем - с дефектом межжелудочковой перегородки.

Выводы. В Оренбургской области сохраняется высокий уровень распространенности ВПС. Четырехлетний мониторинг показал достоверный ее рост. Сохраняется высокий процент поздно выявленных

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Е. Л. Перинатальная кардиология : Настоящее и будущее. Часть II : Врожденные пороки сердца / Е. Л. Бокерия. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 3. – С. 5–10.
2. Вафин, А. Ю. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения : Опыт Республики Татарстан / А. Ю. Вафин, Е. Г. Игнашина. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 2. – С. 104–109.
3. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность / Е. В. Саперова, И. В. Вахлова. – Текст: непосредственный // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 2. – С. 126–133.
4. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Под ред. Бокерия Л.А. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2020. – 342с.

врожденных пороков сердца, приведших к летальности. Полученные результаты диктуют создание межрайонных центров пренатальной диагностики, совершенствование навыков диагностики ВПС, в том числе и критических врожденных пороков сердца. Для своевременной диагностики ВПС у детей следует внедрить проведение эхокардиографии в более ранние сроки. Полученные данные способствуют необходимости разработки системы мониторингования ВПС для их ранней диагностики и своевременной коррекции.

5. Мутафьян О.А. Детская кардиология. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. – 504 с.
6. Минайчева Л.И. Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в России: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация: – Томск; 2016.
7. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): - С.126–133.

КАЧЕСТВО ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ В КОНТЕКСТЕ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА

Барашкова С.А.¹, Березнева Е.Ю.¹, Гребенникова Н.Б.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Авторы:

Барашкова С.А. - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, SPIN-code: 3482-6050, ORCID: 0000-0002-7578-0625, e-mail: barsvet@gmail.com.

Березнева Е.Ю. - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, SPIN-code: 2783-2849, ORCID: 0000-0001-6414-5215, e-mail: katerina_358@mail.ru.

Гребенникова Н.Б. - федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», Омск, SPIN-код: 1831-0293, ORCID: 0000-0002-5372-9378, e-mail: grebennikova-nb@mail.ru.

Автор, ответственный за переписку:

Барашкова С.А. - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: barsvet@gmail.com.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-43-46

Статья раскрывает необходимость повышения качества подготовки специалистов в современной системе высшего медицинского образования в соответствии с требованиями Федеральных государственных образовательных стандартов в контексте компетентностного подхода. В качестве одного из направлений повышения качества профессиональной подготовки определено исследование и развитие личностной готовности к профессиональной деятельности студентов специальности Лечебное дело.

Ключевые слова: личностная готовность, компетентность, качество профессионального образования, профессиональная деятельность.

THE QUALITY OF TRAINING FOR MEDICAL DOCTORS WITHIN THE COMPETENCE APPROACH

Barashkova S.A.¹, Berezneva E.Yu.¹, Grebennikova N.B.²

¹Omsk State Medical University

²Omsk State University named after F.M. Dostoevsky

The article considers need for quality improvement in training of specialists in modern medical education system to satisfy Federal Educational Standards in the context of competence approach. And the research of the General Medicine speciality students` personal preparedness to professional activity is determined to be one of the directions in the quality improvement process.

Key words: personal readiness, competence, quality of professional education, professional activity.

Введение. В современной системе высшего медицинского образования в соответствии с требованиями Федеральных государственных образовательных стандартов реализуются компетентностные практикоориентированный и пациенториентированный подходы, которые требуют повышенного внимания к формированию у обучающихся личностной готовности к профессиональной деятельности. Компетентностный подход в современном профессиональном образовании является ответом на социальные вызовы. Основной целью высшего образовательного учреждения становится подготовка компетентного специалиста. Опираясь на концепцию И.А.Зимней, мы под компетентностью понимаем личностную черту, которая формируется и имеет определённую структуру. Компетентность включает следующие компоненты: знания содержания образовательной программы (когнитивный компонент); умения и опыт проявления в различных профессиональных ситуациях (поведенческий компонент); значимые ценности при осуществлении профессиональной деятельности (ценностно-смысловой компонент); эмоционально – волевую регуляцию процесса и результата проявления компетентности (регулятивный компонент); готовность к актуализации проявления компетентности в разнообразных ситуациях решения профессиональных задач (мотивационный компонент) [1].

Очевидно, что при реализации компетентностного подхода возникает необходимость в поисках и использовании новых методов исследования качества подготовки специалистов медицинского профиля. В настоящее время, при оценке качества профессионального образования акцентируется внимание не только на

профессиональную подготовку, но, в большей степени, на формирование личностных результатов профессионального образования [2].

Одним из показателей качества подготовки специалистов в контексте компетентностного подхода является их готовность осуществлять профессиональную деятельность. Профессиональная готовность рассматривается как компонент компетентности и представляет собой определённый уровень развития профессиональных и личностных качеств индивида, необходимый для выполнения функциональных обязанностей в полном объёме данной профессии. Э.Ф.Зеер включает в понятие готовности совокупность свойств личности, определяющих способность человека осуществлять свою профессиональную деятельность. Важным компонентом данного понятия он считает позитивное и ценностное отношение человека к его профессиональной деятельности, а также запас знаний, умений и навыков в соответствующей области [3].

Таким образом, профессиональная готовность может рассматриваться как сложное, целостное личностное образование, в состав которого включены: ценностные позиции и социально-значимые мотивы специалистов; система профессиональных знаний и умения осуществлять профессиональную деятельность. Следовательно, профессиональную готовность можно рассматривать как один из компонентов оценки качества подготовки специалистов в контексте компетентностного подхода. В рамках наших рассуждений профессиональная готовность включает три компонента: личностную, теоретическую и технологическую готовность. Следовательно, реализуя компетентностный подход в медицинском образовании, необходимо

учитывать и оказывать прямое или косвенное влияние на формирование личностной готовности студентов к врачебной деятельности. Следует отметить, что в образовании компетентность проявляется в взаимосвязи двух видов деятельности: образовательной и будущей профессиональной. Таким образом, формирование компетентности возможно только при проявлении заинтересованности и высокой степени самостоятельности студентов в процессе их личностного и профессионального становления.

Цель исследования – определение степени личностной готовности студентов к получению образования в контексте компетентностного подхода и к своей будущей профессиональной деятельности.

Материал и методы. Поскольку профессиональную готовность можно рассматривать как интеграцию трёх компонентов: личностного, теоретического и технологического, то и исследование следует проводить в три этапа.

На первом этапе нами проведено исследование личностной готовности студентов к профессиональной деятельности. Исследование проведено среди студентов шестого курса лечебного факультета ОмГМУ. Опрос проводился на основе методики Шаптенко П.А. и Ворониной Г.А., скорректированной в соответствии с требованиями образовательного стандарта [4]. В рамках применения данной методики респонденты предъявляли субъективную оценку степени своей личностной готовности к выполнению профессиональных функций. В качестве респондентов выступило 153 студента лечебного факультета, что составило 61,2% контингента выпускников одного года набора. Полученные в работе количественные данные обработаны с использованием программ "Microsoft Excel" и "Statistica 6.1" [5; 6], согласно требованиям, к проведению анализа медицинских данных [7]. Для проверки

на нормальность распределения совокупностей использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

Количественные данные представлены медианами значений с указанием нижнего и верхнего квартилей. Статистическую значимость различий между количественными данными в независимых выборках определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Предметом исследования явилась комплексная характеристика личностной готовности студентов к осуществлению профессиональной деятельности по выбранной специальности. В ходе исследования рассматривались следующие компоненты личностной готовности: гуманистическая профессиональная направленность; уровень общей культуры; социальная зрелость, коммуникативные качества, организаторские способности, перцептивные и рефлексивно-аналитические качества, креативность, состояние психического и физического здоровья.

Результаты исследования. При анализе материалов исследования получены следующие результаты. Достаточный и стабильный уровень личностной готовности студентов наблюдался по следующим компонентам:

- гуманистическая профессиональная направленность,
- коммуникативные качества,
- организаторские способности и качества,
- перцептивные и рефлексивно-аналитические качества,
- состояние психического и физического здоровья.

Некоторая нестабильность результатов наблюдалась по следующим компонентам:

- креативность;
- общий уровень культуры;
- социальная зрелость.

Таким образом, выявлена необходимость в формировании у студентов потребности в самосовершенствовании, в постоянном профессиональном,

творческом поиске. Для повышения уровня общей культуры следует повышать интеллектуальную активность, воспитывать интеллигентность, формировать научно-гуманистическое мировоззрение.

Для развития социальной зрелости необходимо воспитывать чувства патриотизма, высокой гражданской ответственности, бескорыстного отношения к осуществлению профессиональной деятельности.

Обсуждение полученных результатов. Таким образом, результаты исследования показали, что студенты в целом стремятся к саморазвитию и самообразованию, что свидетельствует об обдуманном профессиональном выборе. Это подтверждается проявлениями достаточно высокой активности студентов на учебных занятиях и при реализации социально-значимых волонтерских проектов.

Однако, существует необходимость в системной воспитательной работе, направленной на формирование гуманистической мировоззренческой позиции и социальной зрелости студентов. По нашему мнению, наличие выраженной гуманистической мировоззренческой позиции является необходимым условием для выполнения профессиональных функций, что и обеспечивает повышение личностной готовности и качества профессиональной

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимняя, И. А. Компетентностный подход. Каково его место в системе современных подходов к проблеме образования? (теоретико-методологический аспект) / И. А. Зимняя // Высшее образование сегодня. – 2006. – № 8. – С. 20-26.
2. Гладкова, М. Н. Профессиональное образование в условиях реализации личностно-ориентированного подхода / М. Н. Гладкова, А. В. Лапшова, Н. В. Фролова // Проблемы современного педагогического образования. – 2017. – № 57-5. – С. 50-56.
3. Зеер, Э. Ф. Концепция профессионального развития человека в системе непрерывного образования / Э. Ф. Зеер // Педагогическое образование в России. – 2012. – № 5. – С. 122-127.
4. Шептенко П.А., Воронина Г.А. Методика и технология работы социального педагога: Учеб.

подготовки специалистов медицинского вуза. Полученные результаты позволили разработчикам и владельцам основной профессиональной образовательной программы Лечебное дело объективно оценить необходимость корректировки матрицы компетенций, усиления образовательных технологий, направленных на формирование личностных характеристик обучающихся, а также обратить особое внимание на реализацию программы воспитания, включенную в состав основной профессиональной образовательной программы Лечебное дело.

Заключение. Таким образом, на основании анализа результатов исследования можно сделать следующие выводы:

1. Одним из показателей качества профессиональной подготовки студентов специальности Лечебное дело в контексте компетентностного подхода может быть уровень их личностной готовности к профессиональной деятельности.
2. Для повышения уровня личностной готовности к профессиональной деятельности необходимо уделить особое внимание реализации программы воспитательной работы, которая является компонентом основной образовательной программы.

пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / Под ред. В.А. Сластенина. - М.: Издательский центр «Академия», 2001. – 208с.

5. Боровиков, В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. - СПб. : Питер, 2001. - 656 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. «МедиаСфера» - 2000. - 312 с.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., Практика, 1998. — 459 с.

КУЛЬТУРНО-ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ГРЕКО-ЛАТИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

Мусохранова М.Б., Астафьева Э.Н.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Мусохранова Маргарита Борисовна, д.филос. н., доцент, заведующий кафедрой иностранных языков ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Астафьева Элина Николаевна, старший преподаватель кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Астафьева Элина Николаевна, старший преподаватель кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, elinaast@mail.ru, 8-923-768-54-74

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-46-52

Резюме. Целью статьи является выделение проблемы, связанной с культурно-историческим аспектом греко-латинской медицинской терминологии в процессе обучения, целью которого является формирование терминологической грамотности у обучающихся медицинского вуза. Эта проблема непосредственно связана с особенностями языка медицины, а также с пониманием взаимосвязи «термин↔объект». **Материал и методы.** С учетом того, что медицинские термины представляют собой лексический симбиоз древнегреческого и латинского языков, использование этимологического анализа терминов обусловило культурно-исторический подход в выборе и работе с разновременными источниками, авторы которых относятся преимущественно к древнегреческой, европейской и российской культурам. **Обсуждение.** В статье обозначаются особенности языка медицины, структурной единицей которого является термин как средство суждения, начинающееся с имени объекта (по Аристотелю). Особенностью языка медицины является тот факт, что лексический греко-латинский ресурс не пополняется новыми словами, так как культуры, использовавшие эти языки, сошли с исторической сцены, а носители этих языков оставили свое наследие в виде трактатов и других письменных памятников. Кроме того, лексический ресурс сохранен в соответствующих словарях (древнегреческо-русский, латинско-русский), где представлены значения этимонов медицинских терминов с указанием авторов, которые их употребляли. Иными словами, появление новых слов в этих древних языках невозможно, поэтому необходимо прививать обучающимся уважение к наследию прошлых культур и, соответственно, к уважению российской культуры, представленной носителями медицинского знания (М.В. Ломоносов, М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, В.Ф. Войно-Ясенецкий (Святитель архиепископ Лука Симферопольский и Крымский), Н.В. Склифосовский, С.П. Боткин и др.). **Заключение.** В статье актуализируется культурно-исторический аспект некоторых терминов, который представляет собой анализ содержания этимонов терминов, объясняющий причины терминологизации слов общеупотребительного древнегреческого и латинского языков и обосновывающий их переход в язык медицины. Учет культурно-исторического аспекта при обучении медицинской терминологии способствует развитию мотивации к дальнейшему обучению в вузе и соответствует пропедевтической роли дисциплины «Основы медицинской терминологии» в процессе медицинского образования.

Ключевые слова: особенности языка медицины, этимоны терминов, культурно-исторический аспект терминов, историческая обусловленность лексического греко-латинского ресурса

CULTURAL AND HISTORICAL ASPECT OF GREEK-LATIN MEDICAL TERMINOLOGY

Musokhranova M.B., Astafyeva E.N.

Omsk State Medical University

Annotation. The purpose of the article is to highlight the problem related to the cultural and historical aspect of Greek-Latin medical terminology in the learning process, the purpose of which is to form terminological literacy among students of a medical university. This problem is directly related to the peculiarities of the language of medicine, as well as to the understanding of the relationship between the "term↔object". **Material and methods.** Taking into account the fact that medical terms represent a lexical symbiosis of ancient Greek and Latin languages, the use of etymological analysis of terms has led to a cultural and historical approach in choosing and working with sources of different times, the authors of which relate mainly to ancient Greek, European and Russian cultures. **Discussion.** The article outlines the features of the language of medicine, the structural unit of which is the term as a means of judgment, beginning with the name of the object (according to Aristotle). The peculiarity of the language of medicine is the fact that the lexical Greek-Latin resource is not replenished with new words, since the cultures that used these languages have disappeared from the historical scene, and the speakers of these languages have left their legacy in the form of treatises and other written monuments. In addition, a lexical resource also preserved in the corresponding dictionaries (Ancient Greek-Russian, Latin-Russian), where the meanings of the etymons of medical terms are presented with an indication of the authors who used them, the lexical resource is preserved in the relevant dictionaries (Ancient Greek-Russian, Latin-Russian). In other words, the appearance of new words in these ancient languages is impossible, therefore it is necessary to instill in students respect for the heritage of past cultures and, accordingly, for respect for Russian culture represented by carriers of medical knowledge (M.V. Lomonosov, M.Ya. Mudrov, N.I. Pirogov, V.F. Voyno-Yasenetsky (St. Archbishop Luke of Simferopol and Crimean), N.V. Sklifosovsky, S.P. Botkin, etc.). **Conclusion.** The article actualizes the cultural and historical aspect of some terms, which is an analysis of the content of the etymons of terms, explaining the reasons for the terminologization of words in common ancient Greek and Latin languages and justifying their transition into the language of medicine. Taking into account the cultural and historical aspect in teaching medical terminology contributes to the development of motivation for further study at the university and corresponds to the propaedeutic role of the discipline "Fundamentals of medical Terminology" in the process of medical education.

Keywords: features of the language of medicine, etymons of terms, cultural and historical aspect of terms, historical conditionality of the lexical Greek-Latin resource

«Правильно обучать юношество – это не значит вбивать в головы собранную из авторов смесь слов, фраз, изречений, мнений, а это значит – раскрывать способность понимать вещи, чтобы именно из этой способности, точно из живого источника, потекли ручейки (знания)»

Я.А. Коменский

Введение. Общеизвестно, что общеупотребительный язык представляет собой продукт познавательной деятельности социальных сил [10], который используется для вербального и невербального общения с целью установления взаимопонимания как внутри социума, так и в межкультурной коммуникации. Язык медицины в отличие от общеупотребительного языка обладает рядом особенностей, которые неоднократно рассматривались ранее (перечислить статьи). Во-первых, язык медицины не разговорный, а результат лечебной и познавательной деятельности поколений врачей в области строения человеческого организма, его состояний, способов лечения и природного мира как источника лечебных средств. Во-вторых, «лексический состав языка медицины представлен исторически обусловленным греко-латинским лексическим ресурсом, который использован для называния познаваемых объектов» [10]. В-третьих, в качестве структурной единицы выступает термин, который является средством суждения, начинающегося с имени объекта (по Аристотелю). Эти имена передаются из поколения в поколение, определяя тем самым преемственный характер медицинского знания, которое выражено в системе медицинских терминов. Следующей особенностью языка медицины является его интегрирующая роль в объединении врачей, представителей различных культур, в единое медицинское сообщество.

На начальном этапе получения медицинского образования язык

медицины служит средством, развивающим мыслительную деятельность первокурсников. В этом плане следует учитывать междисциплинарный характер медицинской терминологии, которая «выступает в качестве дидактического средства познания объекта на основе лексико-грамматических конструкций, участвующих в терминообразовании, где смысловое значение имеют префиксы, суффиксы, терминологические термины и определения, маркирующие знания о конкретном объекте» [9]. При обучении преподавателю необходимо «сформировать у студентов понимание взаимосвязи термин↔объект» [9].

Материал и методы. Использование этимологического анализа терминов, опирающегося на словарно-справочную литературу, обусловило применение культурно-исторического подхода при выборе и работе с источниками педагогической, исторической и религиозно-философской направленности.

Обсуждение. Актуальная проблема при формировании терминологической грамотности связана с рассогласованностью понимания студентами взаимосвязи «термин↔объект». Следствием отсутствия понимания обучающимися содержания термина и его взаимосвязи с объектом в совокупности с игнорированием преподавателем объяснения смыслового содержания основополагающих терминов становится нарушение преемственности в получении и применении медико-биологического знания, которое зафиксировано в терминах, представляющих структурные единицы языка медицины и выступающих в качестве средств называния и суждения о строении и функциях человеческого организма, о патологических процессах и состояниях, о лекарственных средствах. В результате – вместо полноценного знания, выраженного в терминологической грамотности,

остаётся информация, логически не связанная и не привязанная к объекту, а потому не востребованная и быстро забываемая, что влияет на качество подготовки будущего врача, что в свою очередь приводит к нарушению упорядоченности знаний, выраженных в системе медицинских терминов. Практически каждый из терминов в клиническом аспекте содержит причинно-следственные связи, представленного в имени объекта, его состояний, способов его лечения [8]. Иными словами, медицинская терминология как дидактическое средство позволяет достигнуть наилучших результатов в понимании обучающимися сути языка медицины, в котором присутствует постоянство и стабильность, выраженные в исторической обусловленности греко-латинского лексического ресурса. Историческая обусловленность греко-латинского лексического ресурса соотносится с «лингвистической непрерывностью» А. Мейе, основанной на действительности, ее фактах, представленных реальными объектами (человек, болезнь, природа), которые выражены специальными словами национальных языков, сохраняющих вплетенное в жизнь знание о человеке в его отношениях с миром, передаваемое в процессе коммуникации во времени и пространстве. Так, древнегреческий койне вобрал и сохранил имена, маркирующие достижения древних культур в результате завоевательных походов Александра Македонского. Интеллектуальное наследие древнегреческих мыслителей перешло к римлянам, язык которых в его словарной части «состоял преимущественно из древнегреческих имен» [11]. В этом случае проясняется греческое происхождение латинских медицинских терминов, поскольку греческие имена были наследованы римскими врачами. К примеру, слово «паразит» греческого происхождения, имеющее уточняющие значения (παράσιτος «сотрапезник; член

свиты, помощник; нахлебник, прихлебатель» [9]), которые помогают выделить два противоположных направления. Если значение «сотрапезник» предполагает равные отношения при совместной трапезе, то значения «член свиты», «помощник» возможно свести к соподчиненным отношениям «хозяин – слуга». Паразитами называли отошедших от дел государственных деятелей, стариков, для местопребывания которых создавались паразитарии. О нравах «паразитов» упоминает Плутарх, повествуя о Солоне, который использовал это слово в постановлении о питании в общественном месте: «одному и тому же лицу он не дозволяет часто пользоваться общественным столом; с другой стороны, если лицо, которому это полагается, не хочет пользоваться своим правом, он его наказывает; в первом случае он усматривает жадность, во втором – презрение к обществу» [11, с. 88-89]. Таким образом, Солон узаконил своеобразное социальное явление/состояние, изначально обозначавшее помощников жрецов при некоторых храмах, обедавших вместе с жрецами за счет храма, а также граждан, которые за свои заслуги получали бесплатное питание в пританее (общественное здание в греч. городах, служившее местом заседаний, в котором поддерживался огонь в честь богини Гестии; был символическим центром всей страны). Другое направление поддерживается значениями «прихлебатель», «нахлебник», наиболее точно передающими состояние/явление. В Древнем Риме смысл слова паразитос уточнен в социальном аспекте. Паразитом называли человека, живущего за счет другого. Это явление было знакомо в более ранних культурах. К примеру, в Книге Сираха, представляющей компендиум знаний и мудрости, написанной для того, чтобы «любители учения, вникая и в эту [книгу], еще более преуспевали в жизни по закону» (первый прецедент перевода с

древнееврейского языка на древнегреческий) написано: «Посели в доме твоем чужого, и он расстроит тебя смутами и сделает тебя чужим для твоих» (Сир.11:34) [2].

В средневековой Европе (ок. 1500) слово получило распространение благодаря античной комедии IV-III вв. до н.э., где «паразитами» назывались профессиональные прихлебатели, нахлебники (греч. *παράσιτος* – буквально «тот, кто кормится рядом», где *παρά* «близко, рядом» и *σιτος* «пища, еда»). Французский язык «прославил» слово *parasite*, которым называли того, кто развлекал, отрывая от дел, богатого человека. Попадая в дом такого доверчивого человека, мошенник использовал его для достижения своих целей, разрушая при этом упорядоченную жизнь семьи. Основной мотив мошеннических действий такого человека заключается в устройстве своей жизни за счет других людей. В качестве примеров можно привести известных персонажей из комедий Мольера – Тартюф («Тартюф»), Сганарель («Лекарь поневоле»).

В значении «нахлебника» слово «паразит» вошло в язык медицины в качестве медико-биологического термина, который используется для обозначения крайних вариантов симбиотических взаимоотношений организмов. Существует многообразие определений этого термина, среди которых выделяется данное русским зоологом В.А. Догелем: «Паразиты – это такие организмы, которые используют другие живые организмы в качестве среды обитания и источника пищи, возлагая при этом (частично или полностью) на своих хозяев задачу регуляции своих взаимоотношений с окружающей внешней средой» [1, с. 6]. Близкий по смыслу к термину «паразит» термин «инфекция», определяемый в биологии как взаимодействие организмов, при котором происходит внедрение одного из них в организм другого и развитие в этом организме. К примеру,

бактериофагия (*phagia* – процесс поедания) – термин, обозначающий процесс внедрения и поедания/поглощения фагами бактериальных клеток.

Infectio – слово латинского происхождения, этимоны значений которых называют действия: «окрашивание», «изнасилование, растление». Анализ значений этого отглагольного «существительного (от лат. глагола *inficere* «смешивать, пропитывать»; «окрашивать, красить»; «обучать, воздействовать (на умы)»; «напитывать, заражать», образованного при помощи приставки *in-*, соответствующей русской «в, внутри» + *facere* «производить, совершать»; «действовать, совершать»; «подчинять, завладевать» и др.– всего 40 значений)» [10] позволяет выделить три основные категории: 1) смешение с целью пропитывания и окрашивания чего-либо, 2) обучение как воздействие, напитывающее, подобно дождю, землю (см. «Закон» Гиппократа [3, с. 36], 3) заражение как влияние, полезное либо вредоносное, с целью принятия либо истины, либо лжи; либо добра, либо зла. Ложь всегда паразитирует на истине, зло скрывается под маской добра, потому актуально евангельское: «по плодам их узнаете их» [2, Евангелие от Матфея 7:16]. В обобщенном плане *infectio* содержит идею особенного процесса, в котором с одной стороны действующий участник, с другой – тот, на кого направлено это действие. Иными словами, слово *infectio* амбивалентно. С педагогической точки зрения *infectio* обращает внимание на сам механизм воздействия преподавателя на обучающегося. Здесь следует подчеркнуть влияние личности преподавателя, духовно-нравственную позицию, определяющую его общекультурный уровень, обуславливающий владение и преподавание учебного материала. Об

этом говорил основоположник научной педагогики в России К.Д. Ушинский: ««только личность может действовать на развитие и определение личности, только характером можно образовать характер» [12, с. 50]. Русский литературный критик, поэт, публицист середины 19 в. Н.А. Добролюбов обратил внимание на личностные характеристики человека, профессионально занимающегося преподаванием, среди которых он назвал «ясность, твердость и непогрешимость убеждений, чрезвычайно высокое всестороннее развитие, обширные и разнообразные познания... Самая натура его должна стоять гораздо выше натуры ребенка во всех отношениях ... идеальный воспитатель, не желающий, чтобы ребенок рассуждал и убеждался, а требующий только, чтобы он слушался, должен быть готов на все, должен знать все, должен еще предварительно разрешить все вопросы, какие могут родиться у воспитанника, обсудить все мнения, соображения и заключения, какие могут когда-нибудь составиться в душе у ребенка. Только с этой предупредительностью он может еще как-нибудь вести воспитание, не насилуя детской природы» [5]. Терминологизация слова *infectio* базировалась на принципе, известном как «бритва Оккама» (*Pluralitas non est ponenda sine necessitate* «множественность не следует допускать без необходимости») [7, с. 285]. Исходя из него, обуславливалась однозначность восприятия термина («термин↔объект») в значении «заражение». Это значение сохранил язык медицины, благодаря теории распространения заразных болезней, выдвинутой Джироламо Фракасторо (1478-1553), который в своем труде описал способы передачи инфекционной болезни. Следующим примером, представляющим взаимосвязь

«термин↔объект», являются термины «филогенез» и «онтогенез», которые были детально рассмотрены ранее [8,9]. В биологии филогенез определяется как историческое развитие вида или другой биологической системы. Данное определение передает содержание того, что обозначено двумя словами древнегреческого происхождения *phylogenesis*, где *phylon* род, племя; вид, разряд; группа, собрание [4, с.1753] и *genesis*. Филогенез рассматривает историческое развитие генетической линии рода, ее дивергенции во времени и приобретение изменений, которые влияют на сохранение жизни этого рода. Менее жизнеспособные организмы вымирают, а с высокой адаптивной способностью специализируются относительно общего предка, продолжая генетическую линию рода. Филогенез взаимосвязан с онтогенезом (*ontogenesis* от *onta* «подлинно сущее, истинное бытие» [4, с. 1623] + *genesis*). Биологи рассматривают онтогенез как краткое повторение филогенеза на индивидуальном уровне, где происходит реализация наследственной информации в тесном взаимодействии с окружающей средой (филогенетический закон Ф. Мюллера и Э. Геккеля) [9, с. 4].

Заключение. При выделении проблемы выявились компоненты (особенности языка медицины, культурно-исторический аспект), определяющие ее как функциональную, действующую на уровне познания действительности посредством терминов, которые являются средствами обучения и воспитания, и на уровне профессиональной коммуникации, осуществляющей пространственно-временную связь в медицинском сообществе. Эта проблема обращает внимание на цель обучения: развитие мыслительных способностей. Также эта проблема обращает внимание на необходимость актуализации термина не просто как специального слова, но как средства суждения об объекте (по Аристотелю). Это суждение устанавливает истинность или ложность

высказывания об объекте, с имени которого начинается мыслительный процесс. Иными словами, суть функциональной проблемы можно передать словами Я.А. Коменского: «Правильно обучать юношество – это не значит вбивать в головы собранную из

ЛИТЕРАТУРА

1. Аспекты общей эпизоотологии инвазионных болезней: учеб. пособие / И.М.Зубарева, Ф.И.Василевич, А.С.Донченко. Новосиб. гос. аграр. ун-т, МГАВМиБ им. К.И. Скребина Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2016. – 275 с.
2. Библия. Книги Священного Писания Ветхого (Септуагинта) и Нового Завета. – М. : Рос. Библейское о-во, 2002. – 1337 с.
3. Гиппократ: Избранные книги / Гиппократ – М. : Книга по Требованию, 2012. – 738 с.
4. Дворецкий И. Х. Древнегреческо-русский словарь : в 2 т. / И. Х. Дворецкий ; под ред. С. И. Соболевского. – М. : Гос. изд-во ин. и нац. словарей. 1958.
5. Добролюбов Н.А. О значении авторитета в воспитании (мысли по поводу «Вопросов жизни» г. Пирогова). URL: <http://dobrolyubov.lit-info.ru/dobrolyubov/publicistika/o-znachenii-avtoriteta-v-vospitanii.htm> (дата обращения: 16.08.2024)
6. Коменский Я.А. Избранные педагогические сочинения / Ян Амос Коменский ; пер. с чешского ; под ред. А. А. Красновского. – М. : Учпедгиз, 1955. – 650 с.
7. Мусохранова, М. Б. Актуальность воспитательного аспекта в курсе обучения МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ / М. Б. Мусохранова // Актуальные проблемы модернизации высшей школы: Воспитание как часть образовательного процесса : Материалы XXXIII Международной научно-методической

авторов смесь слов, фраз, изречений, мнений, а это значит – раскрывать способность понимать вещи, чтобы именно из этой способности, точно из живого источника, потекли ручейки (знания)» [6, с.275].

конференции, Новосибирск, 26 января 2022 года. – Новосибирск: Сибирский государственный университет путей сообщения, 2022. – С. 280-287. – EDN FGYZAZ.

8. Мусохранова, М. Б. О междисциплинарном подходе в обучении медико-биологической терминологии / М. Б. Мусохранова, Т. Я. Орлянская, В. И. Разумов, К. И. Нестерова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 22. – EDN YPOEZQ.

9. Мусохранова, М. Б. Педагогические подходы к формированию основ терминологической грамотности как условие сохранения преемственности медико-биологического знания / М. Б. Мусохранова, Т. Я. Орлянская, К. И. Нестерова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 76. – EDN IORHNMW.

10. Мусохранова, М. Б. Терминогенез медицины как социально-философская проблема : специальность 09.00.11 "Социальная философия" : диссертация на соискание ученой степени доктора философских наук / Мусохранова Маргарита Борисовна. – Омск, 2012. – 377 с. – EDN SUMGJJ.

11. Страбон. География : в 17 кн. / Страбон ; пер. с греч., вступ. ст. и коммент. Г. А. Стратановского. – М. : ОЛМА-ПРЕСС Инвест, 2004. – 639 с.

12. Ушинский К.Д. Избранные труды. В 4 кн. Кн. 1 : Проблемы педагогики / К.Д. Ушинский ; сост., вступ. ст., примеч. и коммент. Э.Д. Днепров. – М. : Дрофа, 2005. – 638, [2] с

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛИЦАМ, ЗАНИМАЮЩИМСЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ И СПОРТОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Корнякова В.В., Анпилова Н.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Корнякова Вера Валерьевна – магистрант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4820-039X>, SPIN-код: 7668-3409.

Анпилова Наталья Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2639-5907>, SPIN-код: 7015-6107.

Автор, ответственный за переписку:

Корнякова Вера Валерьевна – магистрант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: bbk_2007@inbox.ru,

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-53-57

Резюме. В современном спорте требования, предъявляемые к функциональному состоянию спортсменов, возрастают, что диктует необходимость осуществления более тщательного контроля за состоянием их здоровья. Это можно обеспечить, создав эффективную организацию медицинского сопровождения спортсменов. Однако, последнему препятствует отсутствие модернизации функционирования медицинских организаций, ответственных за оказание медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом [1,7]. На сегодняшний день представляется крайне необходимым для повышения эффективности организации медицинского сопровождения спортсменов решение таких ключевых вопросов, как: кадровое обеспечение медицинским персоналом профильных медицинских организаций, модернизация их материально-технического обеспечения; повышение доли финансирования объектов, ответственных за медицинское обеспечение спортивной деятельности, внедрение передовых методов реабилитации в работу врачебно-физкультурных диспансеров и расширение спектра предоставляемых реабилитационных мероприятий. Перспективным направлением в повышении качества медицинского обеспечения спортсменов и получения оперативной информации о состоянии их здоровья представляется создание единой информационно-аналитической базы данных, включающей результаты углубленного медицинского обследования спортсмена, его текущих и периодических медицинских осмотров, полученных им врачебных консультаций, проведенных лечебных и реабилитационных мероприятий. Цель исследования – разработать предложения по совершенствованию организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом на территории Омской области.

Материалы и методы. В статье проанализированы статистические данные отчетных форм БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» за период 2020-2022 г.г.; Государственных докладов «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2020-2022 год», изучены статистические данные и нормативная документация на сайте Медицинского информационно-аналитического центра.

Результаты. Число лиц, занимающихся спортом, с каждым годом возрастает. Увеличивается число посещений в БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» по поводу прохождения углубленного медицинского осмотра.

Заключение. Для повышения качества организации медицинского сопровождения спортсменов необходимо принятие мер, направленных на восполнение дефицита кадрового резерва и модернизацию материально-технического оснащения врачебно-физкультурного диспансера.

Ключевые слова: организация, медицинское сопровождение, спортсмены, врачебно-физкультурный диспансер, проблемы.

ON IMPROVING THE ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPORT FOR PERSONS ENGAGED IN PHYSICAL CULTURE AND SPORTS IN OMSK REGION

Kornyakova V.V., Anpilova N.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract ... In modern sport, the requirements for the functional state of athletes are increasing, which dictates the need to implement a more careful control of their health. This can be ensured by creating an effective organization of medical support of athletes. However, the latter is hindered by the lack of modernization of the functioning of medical organizations responsible for the provision of medical care to persons engaged in physical culture and sport [1,7]. To date, it seems extremely necessary to improve the effectiveness of the organization of medical support of athletes by solving such key issues as: staffing of medical personnel of specialized medical organizations, modernization of their material and technical support; increasing the share of financing of facilities responsible for medical support of sports activities, introduction of advanced rehabilitation methods in the work of medical and physical culture dispensaries and expansion of the range of rehabilitation services provided to athletes. A promising direction in improving the quality of medical support for athletes and obtaining operational information about their health status is the creation of a unified information and analytical database, including the results of in-depth medical examination of the athlete, his current and periodic medical examinations, medical consultations received by him, treatment and rehabilitation measures taken. The aim of the study is to develop proposals to improve the organization of medical care for persons engaged in physical culture and sports in the Omsk region.

Materials and methods. The article analyzes the statistical data of the reporting forms of BUZOO “Medical and Physical Culture Dispensary” for the period of 2020-2022; State reports “On the state of public health and health care organization of the Omsk region on the results of activity for 2020-2022”, statistical data and regulatory documentation on the website of the Medical Information and Analytical Center were studied.

Results. The number of persons practicing sports is increasing every year. The number of visits to BUZOO “Medical and Physical Culture Dispensary” for advanced medical examination is increasing.

Conclusion. To improve the quality of organization of medical support of athletes it is necessary to take measures aimed at filling the deficit of personnel reserve and modernization of material and technical equipment of medical and physical culture dispensary.

Key words: organization, medical support, athletes, medical and physical culture dispensary, problems.

Введение.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью обеспечения ежегодно

увеличивающейся доли лиц, занимающихся физической культурой и спортом, медицинской помощью в условиях реализации стратегии развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2030 года в соответствии с Распоряжением Правительства Российской Федерации от 24 ноября 2020 г. № 3081-р. Как правило в медицинском обеспечении спортсменов задействованы региональные врачебно-физкультурные диспансеры. Однако, на сегодняшний день эффективность их работы недостаточна, что обусловлено рядом факторов [2,3].

Цель исследования – разработать предложения по совершенствованию организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом на территории Омской области.

Материалы и методы. В статье проанализированы статистические данные отчетных форм БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» за период 2020-2022 г.г.; Государственные доклады «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2020-2022 год», изучены статистические данные и нормативная документация на сайте Медицинского информационно-аналитического центра.

Результаты исследования. Динамическое наблюдение диспансерным методом за лицами, занимающимися физической культурой и спортом, в Омской области осуществляет БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер», деятельность которого основывается на Федеральном законе от 21.11.2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и регламентирована Приказом Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2020 г. № 1144н.

В БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» в 2020 году выполнено 184404 посещения для медицинского осмотра и обследования, при этом по

поводу заболеваний - 23988, а углубленное медицинское обследование (УМО) прошли 12408 спортсменов. В 2021 году в БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» число посещений для медицинского осмотра и обследования возросло до 244310, из них по поводу заболеваний - 17726, УМО прошли 13394 спортсмена. В 2022 году число посещений составило 214489, из них по поводу заболеваний - 16982, УМО прошли 13384 спортсмена.

Укомплектованность медицинскими работниками за анализируемый период характеризовалась отрицательной динамикой. Так, укомплектованность врачебными кадрами с учетом совместительства по состоянию на 01.01.2020 года составляла 73,4%, а специалистами со средним профессиональным медицинским образованием с учетом совместительства 75,7%, по состоянию на 01.01.2023 года укомплектованность врачебных должностей – 66%; специалистами со средним профессиональным медицинским образованием с учетом совместительства – 74%.

В системе НМО на 01.01.2020 года зарегистрированы 29 врачей-специалистов. На 01 января 2021 года укомплектованность по учреждению врачебными кадрами составила 69,86%, а средними медицинскими работниками 77,0%. В 2021 году в БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер» произошел существенный отток врачей в связи с пенсионным возрастом. Соотношение врачей к среднему медицинскому персоналу составило 1:1,3. За последние пять лет отмечено снижение укомплектованности врачами и медицинским персоналом. Все специалисты имеют необходимое, согласно занимаемой должности, образование и имеют сертификаты. В целом увеличился удельный вес врачей с квалификационными категориями на 01 января 2020 года составил 65%, средних медицинских работников – 81,8%. В 2020 году отмечена хоть и небольшая текучесть среднего медицинского

персонала из диспансера, а все вакантные ставки были заняты внутренними совместителями [4].

В 2021 году укомплектованность медицинскими кадрами бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «ВФД» оставалась на уровне 2020 года и по состоянию на 01.01.2022 года составляла: укомплектованность врачебных должностей – 69,3%; а должностей среднего медицинского персонала – 77,3%. Из БУЗОО «ВФД» в 2021 году уволились 3 врача в связи с переходом на другую работу. Удельный вес врачей с квалификационными категориями в 2021 году остался на уровне 2020 года и составил 65 %. Этот же показатель для среднего медицинского персонала увеличился до 84,6%. В 2021 году в БУЗОО «ВФД» также отмечена текучесть среднего медицинского персонала [5].

В 2022 году укомплектованность медицинскими кадрами бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Врачебно-физкультурный диспансер» снизилась незначительно по сравнению с 2021 годом и по состоянию на 01.01.2023 года составляла: укомплектованность врачебных должностей – 66%; должностей среднего медицинского персонала – 74%. За 2022 год в БУЗОО «ВФД» принято на работу 3 врача-специалиста. Соотношение врачебного и среднего медицинского персонала составило 1:1,4. На 01.01.2023г. отмечено, что все вакантные ставки врачей заняты внешними и внутренними совместителями [6].

Обсуждение полученных результатов.

В результате анализа нормативно-правовой документации и статистических форм отчетности установлен спектр направлений в организации медицинского сопровождения спортсменов в Омской области, требующих совершенствования:

I. Отсутствие кадрового резерва: 43% врачей по спортивной медицине – 60 лет и старше;

II. Отсутствие стабильности нормативной базы затрудняет

соблюдение порядка оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом:

1. В частности, отменены Приказ МЗСР РФ от 09.10.2010 г. № 613 и Приказ МЗ РФ от 01.03.2016 г. №134 и. На сегодняшний день функционирует Приказ МЗ РФ от 23.10.2020г. №1144 и.

2. Децентрализация функционирования врачебно - физкультурной службы, отсутствие единой методологии работы диспансеров способствует увеличению времени на поиск решений.

Также сложности в организацию качественного медицинского сопровождения спортсменов вносит и слабая материально-техническая база БУЗОО «Врачебно-физкультурный диспансер»: дефицит производственных площадей; недостаток оборудования; изношенность имеющегося лабораторного оборудования и оборудования для функциональной диагностики; дефицит закупок современного оборудования.

Для совершенствования системы медицинского сопровождения спортсменов, предлагаем:

1. Укомплектование БУЗОО «ВФД» врачами и средним медицинским персоналом для работы на постоянной основе (до 100%).

2. Восполнение кадрового резерва.

3. Модернизацию оборудования.

4. Внедрение современных методов реабилитации и увеличение числа реабилитационных мероприятий.

5. Увеличение финансирования для повышения квалификации медицинского персонала, участия врачебного состава в научных мероприятиях.

6. Повышение заработной платы врачам и среднему медицинскому персоналу для повышения качества организации медицинского сопровождения спортсменов.

Заключение. Проведенное исследование выявило необходимость совершенствования организации медицинского сопровождения лиц,

занимающихся спортом в Омской области. С этой целью даны рекомендации, направленные на восполнение дефицита кадрового резерва, повышения материально-

технического оснащения врачебно-физкультурного диспансера, внедрение современных методов реабилитации и увеличение числа реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Batushenko D.E., Belova L.E., Ahmedov V.A., Isaeva A.S. Analiz sovremennogo sostoyaniya sportivnoj mediciny, organizaciya medicinskoj pomoshchi sportsmenam v Rossijskoj Federacii, Omskoj oblasti, osnovnye problemy, puti resheniya, perspektivy razvitiya sportivnoj mediciny. Aktual'nye problemy adaptivnoj fizicheskoy kul'tury: materialy Vserossijskoj nauch.-praktich. konf. s mezhdunarodnym uchastiem, Omsk, 21 fevralya 2020 g. Omsk: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Sibirskij gosudarstvennyj universitet fizicheskoy kul'tury i sporta; 2020. s. 63-68. Russian (Батушенко Д.Е., Белова Л.Е., Ахмедов В.А., Исаева А.С. Анализ современного состояния спортивной медицины, организация медицинской помощи спортсменам в Российской Федерации, Омской области, основные проблемы, пути решения, перспективы развития спортивной медицины. Актуальные проблемы адаптивной физической культуры: материалы Всероссийской науч.-практич. конф. с международным участием, Омск, 21 февраля 2020 г. Омск: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта; 2020. с. 63-68).
2. Korotkova N.V., Svinger S.M., Romanova E.N., Davydycheva O.N. Organizaciya medicinskoj pomoshchi licam, zanimayushchimsya fizicheskoy kul'turoj i sportom: uchebnoe posobie. CHita: Redakcionno-izdatel'skij centr CHitinskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii; 2019. Russian (Короткова Н.В., Цвингер С.М., Романова Е.Н., Давыдычева О.Н. Организация медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом: учебное пособие. Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии; 2019).
3. Manakina E.S., Medvedeva O.V., Manakin I.I., Kazaev O.V. Organizacionnye problemy dispansernogo nablyudeniya za licami, zanimayushchimisya fizicheskoy kul'turoj i sportom, v Ryazanskoj oblasti. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) 2021; 9(1): 170-175. doi: v10.23888/HMJ202191170-175. Russian (Манакина Е.С., Медведева О.В., Манакин И.И., Казаев О.В. Организационные проблемы диспансерного наблюдения за лицами, занимающимися физической культурой и спортом, в Рязанской области. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2021; 9(1): 170-175. doi: v10.23888/HMJ202191170-175).
4. O sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizacii zdavoohraneniya Omskoj oblasti po itogam deyatel'nosti za 2020 god: Gosudarstvennyj doklad. / Pod redakciej Ministra zdavoohraneniya Omskoj oblasti, kandidata medicinskih nauk A.G. Murahovskogo. – Ministerstvo zdavoohraneniya Omskoj oblasti, Omsk; 2021. Russian (О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2020 год: Государственный доклад. / Под редакцией Министра здравоохранения Омской области, кандидата медицинских наук А.Г. Мураховского. – Министерство здравоохранения Омской области, Омск; 2021).
5. O sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizacii zdavoohraneniya Omskoj oblasti po itogam deyatel'nosti za 2020 god: Gosudarstvennyj doklad. / Pod redakciej Ministra zdavoohraneniya Omskoj oblasti, kandidata medicinskih nauk A.G. Murahovskogo. – Ministerstvo zdavoohraneniya Omskoj oblasti, Omsk; 2022. Russian (О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2021 год: Государственный доклад. / Под редакцией Министра здравоохранения Омской области, кандидата медицинских наук А.Г. Мураховского. – Министерство здравоохранения Омской области, Омск; 2022).
6. O sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizacii zdavoohraneniya Omskoj oblasti po itogam deyatel'nosti za 2020 god: Gosudarstvennyj doklad. / Pod redakciej Ministra zdavoohraneniya Omskoj oblasti, kandidata medicinskih nauk A.G. Murahovskogo. – Ministerstvo zdavoohraneniya Omskoj oblasti, Omsk; 2023. Russian (О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2022 год: Государственный доклад. / Под редакцией Министра здравоохранения Омской области, кандидата медицинских наук А.Г. Мураховского – Министерство здравоохранения Омской области, Омск; 2023).
7. SHil'ko T.A., Popova E.V. Ocenka dostupnosti medicinskogo soprovozhdeniya sportsmenov v regionah Sibirskogo federal'nogo okruga. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury 2023; 8: 105-107. Russian (Шилько Т.А., Попова Е.В. Оценка доступности медицинского сопровождения спортсменов в регионах Сибирского федерального округа. Теория и практика физической культуры 2023; 8: 105-107)

ИСХОДЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Поповская К.В., Савченко О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Поповская Кристина Владиславовна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Савченко Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Автор, ответственный за переписку:

Поповская Кристина Владиславовна, студентка 638 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644001, г. Омск, ул. Мира 30г, christinapopovskaya@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-58-62

Цель работы направлена на оценку отдаленных исходов у детей, получивших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, путем проведения систематического обзора доступных литературных источников.

Материал и методы: Мы провели систематический обзор литературы с использованием PubMed и Кокрановской библиотеки. Критериями отбора являлись рандомизированные, контролируемые исследования с включением детей, получавших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде. Критерии исключения включали в себя публикации с неуказанной датой и местом. Языковых ограничений не применялось. **Результаты:** Мы изучили 30 источников литературы за период с 2011 по 2022 год. Ряд исследований по катamnестическому наблюдению за детьми подтверждает, что терапевтическая гипотермия улучшает не только неонатальные исходы, но и снижает вероятность инвалидизации в возрасте до 18 месяцев жизни. Оценка неврологического исхода у детей, получавших в неонатальном периоде лечение терапевтической гипотермией, проводилась с 18 месяцев до 8 лет. По результатам тщательного отбора информации установлено, что дети, перенесшие терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде, имели в школьном возрасте когнитивные и двигательные нарушения, трудности с концентрацией внимания, медленной реакцией и снижением зрительно-пространственной обработки. **Выводы:** В настоящее время терапевтическая гипотермия – является новейшим методом лечения новорожденных с тяжелой неонатальной энцефалопатией, основанным на нейробиологических достижениях и признана клиницистами всего мира как эффективный метод. Однако, проведенные исследования показывают максимальную эффективность данного метода в оценке краткосрочных исходов и неоднозначную оценку по долгосрочным исходам. Наличие возможного неврологического дефицита у детей, получавших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, диктует разработку индивидуального алгоритма наблюдения данной категории новорожденных с ранним началом реабилитационных нейропротективных мероприятий с последующим ежегодным прохождением когнитивных и двигательных тестов вплоть до перевода пациентов во взрослую сеть.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, новорожденный, детский церебральный паралич, исходы гипотермии, оценка когнитивных нарушений

OUTCOMES IN CHILDREN TREATED WITH THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN THE NEONATAL PERIOD

Popovskaya K.V., Savchenko O.A.

Omsk State Medical University

The aim of the work is to evaluate the long-term outcomes in children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period by conducting a systematic review of available literature sources. Material and methods: We conducted a systematic literature review using PubMed and the Cochrane Library. Selection criteria were randomized, controlled trials including children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period. Exclusion criteria included publications with unspecified date and location. No language restrictions were applied. Results: We reviewed 30 literature sources from 2011 to 2022. A number of child follow-up studies confirm that therapeutic hypothermia improves not only neonatal outcomes but also reduces disability before 18 months of life. Neurologic outcome in children treated with therapeutic hypothermia in the neonatal period was assessed from 18 months to 8 years of age. Based on a careful selection of information, it was found that children who underwent therapeutic hypothermia in the early neonatal period had cognitive and motor impairment, difficulty in concentration, slow reaction time and decreased visual-spatial processing at school age. Conclusions: At present, therapeutic hypothermia is the latest method of treatment for neonates with severe neonatal encephalopathy, based on neurobiological advances and is recognized by clinicians worldwide as an effective method. However, studies show maximum effectiveness of this method in assessing short-term outcomes and ambiguous assessment of long-term outcomes. The presence of a possible neurological deficit in children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period dictates the development of an individual algorithm for monitoring this category of newborns with an early start of rehabilitative neuroprotective measures followed by annual cognitive and motor tests until the patients are transferred to the adult network.

Key words: therapeutic hypothermia, newborn, infantile cerebral palsy, hypothermia outcomes, assessment of cognitive impairment

Сокращения:

ТГ – терапевтическая гипотермия

НЭ – неонатальная энцефалопатия

ГМ – головной мозг

Введение.

Неонатальная энцефалопатия (НЭ), возникающая в результате перинатальной асфиксии, остается одной из самых неоднозначных патологий, с которой сталкиваются врачи на современном этапе [25,19]. Частота повреждений головного мозга, связанных с перинатальной асфиксией, составляет 8,5 на 1000 живорождений во всем мире, при этом в последнее время улучшения не наблюдается даже в развитых странах [13,14]. Неонатальная

энцефалопатия по-прежнему является одним из важных этиологических компонентов в развитии детского церебрального паралича, умственной отсталости и эпилепсии [5,12]. Несмотря на развитие перинатальной медицины, в настоящее время существует только одно доказанное эффективное лечение НЭ – это терапевтическая гипотермия (ТГ), которая значительно снижает смертность и неблагоприятные исходы в неонатальном периоде [3,4,16,17,23,30]. Однако, имеющиеся сведения о

отдаленных когнитивных и двигательных исходах у детей, получивших ТГ в первые 6 часов жизни, весьма спорны [16,18,20].

Цель работы направлена на оценку отдаленных исходов у детей, получивших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, путем проведения систематического обзора доступных литературных источников.

Основная часть

Неонатальная энцефалопатия (НЭ) возникает вследствие перинатальной асфиксии и характеризуется повреждением белого вещества головного мозга (ГМ) и подкорковых структур ГМ [2,6,22,25]. Спустя несколько часов от асфиксии возникает вторичное повреждение головного мозга через активацию процесса эксайтотоксичности, свободнорадикального повреждения и асептического воспалительного процесса [1,2]. В многочисленных экспериментальных работах было показано, что гипотермия способствует уменьшению вторичного энергодифицита клеток, блокирует высвобождение глутамата и синтеза свободнорадикальных частиц, ингибирует воспаление и апоптоз [6,8-10]. Однако оценка эффективности данного метода лечения не однозначна [4,7,24,25].

В 2021 году была опубликована работа ученого Бристольского университета Spencer A. с соавторами, в которой установлена сохранность микроструктурных нарушений в головном мозге у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, не смотря на проведение ТГ, что и определило неблагоприятный неврологический исход у данной категории детей в будущем. Эти нарушения затрагивали области, участвующие в зрительно-пространственной обработке и внимании, итогом чего был значительный дефицит когнитивных функций в возрасте 18 месяцев жизни [25]. Снижение связи с

многочисленными областями, участвующими в зрительно-пространственной обработке и внимании, согласуется с поведенческими нарушениями в исследовании, проведенным Tonks J. и соавторами, где демонстрируется снижение зрительно-пространственной обработки, трудности с вниманием и более медленная реакция в данной группе детей [28]. В исследованиях Jary S. и Lee-Kelland R. точно также установлено, что сенсомоторные области, таламокортикальные связи могут быть причиной снижения двигательной активности при отсутствии ДЦП, а нарушение связи с миндалевидным телом может приводить к эмоциональным и поведенческим нарушениям [12, 16]. Эти результаты иллюстрируют сохраняющуюся уязвимость функций головного мозга после НЭ, несмотря на проведение процедуры ТГ [25]. На сегодняшний момент остается открытым вопрос, о природе данных микроструктурных повреждений, а именно, вызваны ли эти изменения процедурой ТГ или же это результат повреждения, возникшего в результате НЭ [19,21,23,25]. По данным китайского исследователя Weng B. индекс умственного и психомоторного развития в 18 месяцев жизни в группе детей, получивших ТГ, был значительно выше, чем в группе детей, получивших традиционную терапию [8,29]. Ряд исследований по катамнестическому наблюдению за детьми подтверждает, что терапевтическая гипотермия улучшает не только неонатальные исходы, но и снижает вероятность инвалидизации в возрасте до 18 месяцев жизни [8,10,26].

Однако, несмотря на перспективность данного метода лечения, имеются тревожные данные не только по заболеваемости, но и смертности детей далеко за пределами неонатального периода. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании «HELIX» на базе семи отделений интенсивной терапии

новорожденных в Индии, Шри-Ланке и Бангладеш проведена оценка исходов детей в 3-х временных точках: неонатальный период, младенческий возраст (18–24 месяца), детский возраст (5–10 лет). На основании полученных данных установлено, что терапевтическая гипотермия связана с тревожным увеличением смертности детей во всех исследуемых временных точках. Авторы делают выводы, что данный вид лечения должен быть осуществлен в стационарах 3-го уровня оказания неонатальной помощи и рекомендован к немедленному прекращению в условиях «ограниченных ресурсов» [27]

Проведенное в 2015 году в Великобритании наблюдательное исследование Jagu S. показало, что у 18 детей, получивших в первые 72 часа жизни ТГ, в возрасте от 18 до 24 месяцев жизни развился ДЦП [13]. Продолжив данное исследование, уже в 2019 году были опубликованы результаты, свидетельствующие о том, что у 11 детей (38%) в возрасте 6–8 лет, перенесших ТГ, имеются когнитивные и двигательные нарушения, которые не прогнозировались по показателям развития до 18 месяцев [11,13,15]. Данный результат подтверждается результатами исследования их коллег из Бристольского университета, которые

указывают на низкие показатели IQ и эмоциональные трудности у данной категории детей в школьном возрасте, чем у их сверстников [16]. В будущем дети, получавшие ТГ имеют нарушение слуха, зрения, снижение способности к визуально-пространственной обработке, трудности с вниманием и замедление времени реакции [8,26,28].

Заключение

В настоящее время ТГ – является новейшим методом лечения новорожденных с тяжелой НЭ, основанным на нейробиологических достижениях и признана клиницистами всего мира как эффективный. Однако проведенные исследования показывают максимальную эффективность данного метода в оценке краткосрочных исходов и неоднозначную оценку по долгосрочным исходам. Является ли это результатом непосредственного влияния данной лечебной методики или основную роль играет степень тяжести НЭ и, следовательно, микроструктурные нарушения головного мозга – на сегодняшний момент крайне дискуссионный вопрос. Высокий риск развития в будущем неврологического дефицита требует от клиницистов персонифицированного подхода к вопросам абилитации данной категории детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karkashadze G.A., Anikin A.V., Zimina E.P, et al. Current data on the pathogenesis and treatment of hypoxic-ischemic brain lesions in newborns. *Pediatric Pharmacology* 2016; Russian. (Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зими́на Е.П. и др. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. *Педиатрическая фармакология* 2016.)
2. Zadvornov A.A. Neonatal therapeutic hypothermia: how does it work? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Neonatology: News. Opinions. Training* 2016; Russian. (Задворнов А.А. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2016.)
3. Abate B.B, Bimerew M., Gebremichael B. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-

- analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021; doi: 10.1371/journal.pone.024722
4. Abd-El A.H, Mohamed M.D, Dabous N.I, et al. Effect of the use of a polyethylene wrap on the morbidity and mortality of very low birth weight infants in Alexandria University Children's Hospital. *The journal of the egyptian public health association* 2012;104:8doi: 10.1097/01.EPX.0000421565.
5. Azzopardi D., Strohm B., Marlow N., et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(2) :140-149.
6. AlKharfy T.M. Induced hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Review of literature with meta-analysis and development of national protocol Neurosciences (Riyadh)*. 2013;18(1):18-26.
7. Bhat B.V, Adhisivam B. Therapeutic cooling for perinatal asphyxia-Indian experience. *The Indian*

- Journal of Pediatrics. 2014;81(6):585–91. doi:10.1007/s12098-014-1348-0
8. Herrera T. I, William L.E, Malcolm F.P, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Human Development* 2018;(1)1-7 <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>
9. Hayakawa M., Ito Y., Saito S., et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(2):215-221
10. Inder T.E, Volpe J.J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000;5(1):3-16. doi: 10.1053/siny.1999.0112.
11. Jacobs S.E, Berg M., Hunt O., et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy 2013; *Rev Cochrane Database Syst* 10.1002/14651858.CD003311.pub39.
12. Jary S., Lee-Kelland R., Tonks J., et al. Motor performance and cognitive correlates in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy at school age. *Acta Paediatr.* 2019;108(10):1773-1780. doi: 10.1111/apa.14780.
13. Jary S., Smit E., Liu X., et al. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr.* 2015;104(12):1241-7. doi: 10.1111/apa.13146.
14. Joy R., Pournami F., Bethou A., et al. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *Journal of tropical pediatrics.* 2013;59(1):17–22. doi: 10.1093/tropej/fms036
15. Laptok A.R, Shankaran S., Tyson J.E, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;24;318(16):1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
16. Lee-Kelland R., Jary S., Tonks J., et al. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008–2010. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(1):8–13. doi: 10.1136/archdischild-2018-316509.
17. Locci E., Bazzano G., Demontis R., et al. Exploring perinatal asphyxia by metabolomics. *metabolites.* 2020;10(4):141. doi: 10.3390/metabo10040141.
18. Lunze K., Bloom D.E, Jamison D.T, et al. The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. *BMC Med.* 2013;31;11:24. doi: 10.1186/1741-7015-11-24.
19. Ly M.T, Nanavati T.U, Frum C.A, et al. Comparing tract-based spatial statistics and manual region-of-Interest labeling as diffusion analysis methods to detect white matter abnormalities in infants with hypoxic-Ischemic encephalopathy. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(6):1689-97. doi: 10.1002/jmri.24930.
20. Mohamed S.O.O, Ahmed S.M.I, Khidir R.J.Y., et al. Outcomes of neonatal hypothermia among very low birth weight infants: a meta-analysis. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40748-021-00134-6.
21. Nair J, Kumar V.H. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children.* 2018;5(7):99. doi:10.3390/children5070099
22. Perlman J.M., Wyllie J., Kattwinkel J., et al. International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;122:S516-S538.
23. Polat M., Tansuğ N., Rabia G. Sezer, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2013;17(3): 288-293. doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.11.004.
24. Silveira R.C., Procianoy R.S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6):S78-83. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.07.004.
25. Spencer A.P.C, Brooks J.C.W, Masuda N., et al. Disrupted brain connectivity in children treated with therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102582. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102582.
26. Tagin M.A, Woolcott C.G, Vincer M.J, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2012;166(6):558–66. doi: 10.1001
27. Thayyil S., Pant S., Montaldo P. et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka and Bangladesh. *Lancet Glob Health.* 2021;9(9):e1273-e1285. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00264-3.
28. Tonks J., Cloke G., Lee-Kelland R., et al. Attention and visuo-spatial function in children without cerebral palsy who were cooled for neonatal encephalopathy: A case-control study. *Brain Int.* 2019;33(7):894–898. doi: 10.1080/02699052.2019.1597163
29. Weng B., Yan C., Chen Y., et al. Efficiency evaluation of neuroprotection for therapeutic hypothermia to neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurosci.* 2021;15:668909. doi: 10.3389/fnins.2021.668909.
30. Wu H., Li Z., Yang X., et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):225-229. doi: 10.3892/etm.2016.3911.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БРУГАДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Смирнова А. П.¹, Еремеева А. В.²

¹ - федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

² - клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Авторы:

Смирнова Александра Павловна, студентка ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета)

Еремеева Алина Владимировна, д.м.н, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (г. Москва)

Автор, ответственный за переписку:

Смирнова Александра Павловна, студентка ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета), 119361, г. Москва, ул. Озёрная, вл. 2А. itssashasmirn@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-63-76

Резюме

Внезапная сердечная смерть (ВСС) в детской популяции встречается с частотой 0,7–6,4 случаев на 100 000 населения. Ведущим механизмом ВС в данном случае являются злокачественные аритмии. Одним из состояний, приводящих к их развитию, является синдром Бругада. Синдром Бругада – генетически и фенотипически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся злокачественным клинико-электрографическим аритмическим синдромом, который проявляется в виде спонтанной или спровоцированной, персистирующей или рецидивирующей элевацией сегмента ST сводчатой конфигурации в правых грудных отведениях (Бругада-паттерн I типа), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и клинически в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие злокачественных желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков). Несмотря на то, что на сегодняшний день был достигнут заметный прогресс в понимании патофизиологических процессов заболевания и предложены критерии диагностики и стратификации риска для взрослых пациентов, у детей диагностика данного заболевания затруднена в связи с высокой частотой бессимптомного течения и несовершенством интерпретации записи электрокардиограммы. Таким образом, **целью** данного обзора является сравнение степени эффективности применяемых методов диагностики и выявление дополнительных возможностей диагностики СБ у детей и подростков. В ходе работы были проанализированы результаты 19 оригинальных исследований, обзоров актуальной литературы и описания редких клинических случаев, опубликованные за последние 5 лет. Так, согласно ряду исследований, самыми частыми проявлениями данного синдрома у детей являются наследственный анамнез и случайные ЭКГ – находки, синкопальные состояния и аритмии в данном возрасте регистрируются значительно реже. Основной **вывод**, полученный в ходе обзора литературы, заключается в расширении возможностей диагностики синдрома Бругада при регистрации ЭКГ во время действия провоцирующих электрокардиографические изменения факторов, таких как фебрильная температура, лекарственные средства и периоды высокого парасимпатического тонуса, что обуславливает большую

вероятность диагностики данного синдрома у пациентов инфекционных отделений при условии записи ЭКГ в период лихорадки и у пациентов, которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Также стоит отметить, что важным аспектом в стратификации риска для детей является проведение генетического исследования, так как была выявлена более высокая, чем у взрослых, частота развития злокачественных аритмий и их рецидивов среди пациентов, имеющих подтвержденную мутацию в гене SCN5A.

Ключевые слова: синдром Бругада, внезапная сердечная смерть, диагностика, каналопатия.

PECULIARITIES OF CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS OF BRUGADA SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Smirnova A. P. ¹, Ereemeeva A. B. ²

1 - Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

2 - N.F. Filatov Clinical Institute of Pediatric Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

Abstract

Sudden cardiac death (SCD) in pediatric population occurs with an incidence of 0.7-6.4 cases per 100,000 population. The leading mechanism of VS in this case is malignant arrhythmias. One of the conditions leading to their development is Brugada syndrome. Brugada syndrome is a genetically and phenotypically heterogeneous hereditary disease characterized by a malignant clinical and electrographic arrhythmic syndrome that manifests as spontaneous or provoked, persistent or recurrent ST segment elevation of a vaulted configuration in the right thoracic leads (Brugada pattern type I), right bundle branch block on ECG and clinically in the form of recurrent syncope or episodes of sudden cardiac death due to malignant ventricular arrhythmias (polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation). Although significant progress has been made in understanding the pathophysiologic processes of the disease and diagnostic criteria and risk stratification have been proposed for adult patients, in children the diagnosis of this disease is difficult because of the high frequency of asymptomatic course and imperfect interpretation of electrocardiogram recordings. Thus, the aim of this review is to compare the effectiveness of the applied diagnostic methods and to identify additional opportunities for diagnosing SB in children and adolescents. The results of 19 original studies, reviews of current literature and descriptions of rare clinical cases published in the last 5 years were analyzed. Thus, according to a number of studies, the most frequent manifestations of this syndrome in children are hereditary anamnesis and incidental ECG findings, syncopal states and arrhythmias at this age are registered much less frequently. The main conclusion obtained in the course of the literature review is to expand the possibilities of diagnostics of Brugada syndrome when recording ECG during the action of provoking electrocardiographic changes, such as febrile temperature, drugs and periods of high parasympathetic tone, which determines a higher probability of diagnosing this syndrome in patients of infectious diseases departments if ECG is recorded during fever and in patients who had daily ECG monitoring by Holter. It is also worth noting that an important aspect in risk stratification for children is genetic research, as a higher frequency of malignant arrhythmias and their recurrences among patients with a confirmed mutation in the SCN5A gene than in adults was revealed.

Keywords: Brugada syndrome, sudden cardiac death, diagnosis, canalopathy.

Список сокращений

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка

ЖА – желудочковая аритмия

МтДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

СБ – синдром Бругада

ФЖ – фибрилляция желудочков

ЭКГ – электрокардиография

ЭФИ – электрофизиологическое исследование сердца

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет подавляющее большинство случаев внезапной смерти. Согласно данным многочисленных международных исследований, частота ВСС в детской популяции составляет 0,7–6,4 случаев на 100 000 населения. Ведущим механизмом ВСС в данном случае являются злокачественные аритмии [3]. Следовательно, первичная профилактика ВСС заключается в своевременной диагностике наследственных аритмий и каналопатий, приводящих к жизнеугрожающим аритмиям. Одним из таких состояний является синдром Бругада. Несмотря на то, что данный синдром встречается в детской популяции значительно реже (0,0098%), чем среди взрослых (от 0,14 до 0,7%) [12], именно СБ является причиной 4–12% всех случаев ВСС [5]. Синдром Бругада – генетически и фенотипически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся злокачественным клиничко-электрографическим аритмическим синдромом, который проявляется в виде спонтанной или спровоцированной, персистирующей или рецидивирующей элевацией сегмента ST сводчатой конфигурации в правых грудных отведениях (Бругада-паттерн I типа), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и клиничко в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие злокачественных

желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков). Впервые описан братьями Педро Бругада и Джозепом Бругада в 1992 году, когда они доложили о восьми успешно реанимированных пациентах с фибрилляцией желудочков, у которых наблюдался характерный клиничко-электрокардиографический симптомокомплекс.

С тех пор был достигнут заметный прогресс в понимании основных механизмов развития заболевания, стратификации риска ВСС и желудочковых аритмий у пациентов с СБ. С клиничко точки зрения, хотя электрокардиографические критерии СБ широко описаны в литературе, его диагностика, особенно в детской популяции, остается сложной задачей в связи с бессимптомным течением и несовершенством провокационных проб, а также с риском жизнеугрожающих аритмий, сопряженных с ними, и сложностью определения критериев риска у бессимптомных пациентов или пациентов со 2 и 3 типом паттернов Бругада. Также в последние годы все чаще обсуждается наличие у пациентов с СБ структурных аномалий сердца.

Эпидемиология синдрома Бругада

Наиболее часто СБ распространен в Юго-Восточной Азии – 15 случаев на 10 000 населения. Чаще всего данное заболевание встречается в Таиланде – 6,8 случаев на 1000 человек, что

примерно в 14 раз выше общемировой частоты встречаемости [19].

Согласно результатам исследования А. Milman и соавт., среди детей с генетически подтвержденным СБ преобладают девочки, в то время как среди пациентов от 16 до 70 лет преобладают мужчины [15]. Аналогично в исследовании Daniela Righi и соавт. наблюдалась более высокая частота злокачественных ЖА и эпизодов обморока у пациенток женского пола, хотя статистические данные не были значимыми из-за небольшого размера выборки. Дальнейшее снижение склонности к аритмиям у женщин в постпубертатном периоде по сравнению с пациентами мужского пола может быть связано с женскими половыми гормонами, которые уменьшают экспрессию каналов Ito (транзиторный калиевый ток) в эпикарде правого желудочка [17]. Однако, для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами пациентов.

Патофизиология синдрома Бругада

На данный момент существуют три основные версии, объясняющие патофизиологические механизмы развития синдрома Бругада: гипотеза реполяризации, деполяризации и нервного гребня. Они сходятся в том, что основой развития данного электрофизиологического синдрома является возникновение аномального градиента напряжения между различными слоями и участками сердца. Так, согласно гипотезе реполяризации, в миокарде правого желудочка возникает трансмуральный градиент напряжения между субэпикардиальным и субэндокардиальным его слоями. Причиной этому служит преждевременная реполяризация субэпикардиально расположенных кардиомиоцитов вследствие уменьшения суммарного натриевого тока (INa) и повышении внешнего калиевого тока (Ito). Таким образом, короткий потенциал действия относительно эндокарда приводит к образованию

трансмурального градиента напряжения, который электрокардиографически проявляется в виде характерного подъема сегмента ST. Развитию второй фазы re-entry способствует эпикардиальная дисперсия реполяризации, возникающая в результате дисбаланса токов и потери купола потенциала действия. Это приводит к экстрасистоле, провоцирующей желудочковые аритмии.

Согласно теории деполяризации, сводчатая форма сегмента ST на ЭКГ возникает вследствие разности потенциалов между участками правого желудочка и выводным трактом правого желудочка (ВТПЖ). Причиной разности потенциалов может быть задержка проводимости в ВТПЖ, а желудочковые аритмии при СБ индуцируются аномальным током, возникающим в результате замедленной деполяризации ВТПЖ [5]. В исследовании Nademanee и соавт. по оценке ВТПЖ у людей с синдромом Бругада и без него у пациентов с СБ были обнаружены гистологические признаки эпикардиального поверхностного и внутримиекардиального фиброза, а также снижение экспрессии белка щелевого контакта — коннексина-43. Аналогично в исследовании Corrado и соавт. у 12 из 13 пациентов, умерших от ВСС с ЭКГ-картиной СБ, обнаружены участки фиброза субэпикардиального миокарда правого желудочка. Таким образом, данные исследования подтверждают большое значение в патофизиологии заболевания таких структурных аномалий миокарда, как увеличение коллагена, эпикардиальный и интерстициальный фиброз, снижение экспрессии белков щелевых контактов. При этом явные структурные заболевания сердца у больных с СБ не наблюдаются.

Гипотеза нервного гребня была предложена Elizari и соавт. Так как клетки нервного гребня играют важную роль в развитии миокарда выводного тракта правого желудочка и соседних

структур, можно предположить, что нарушение их экспрессии может приводить к аномальной миокардиализации. Ремоделирование ВПЖ, в свою очередь, ведет к неравномерному распределению белка коннексина, особенно Сх43, как в толще миокарда, так и в различных отделах сердца. Замедление деполяризации участков, обедненных коннексином, и разница потенциалов между участками миокарда обуславливает гетерогенную реполяризацию ВПЖ при СБ.

Этиология синдрома Бругада

Синдром Бругада - генетически обусловленное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Данное состояние связывают с возникновением мутаций в генах, кодирующих субъединицы сердечных натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Они приводят к дисбалансу между входящими натриевым или кальциевым током и выходящим калиевым током. Около 30% пациентов имеют мутацию в гене SCN5A на коротком плече 3-ей хромосомы 3p21-24. Существует ряд других генов, мутация которых может привести к СБ (SCN5A, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, RANGRF, SLMAP, KCNE3, KCNJ8, HCN4, KCNE5, KCND3, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1 и TRPM4), однако мутации в них выявляют лишь в 5% случаев [4]. У 65% пациентов мутация остается не диагностированной.

Ген SCN5A кодирует синтез сердечной α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, через который осуществляется быстрый деполяризующий натриевый ток (INa) в первую фазу потенциала действия и поздний входящий натриевый ток (INaL), влияющий на реполяризацию и рефрактерность. Мутации в данном гене снижают пиковый компонент INa, ведут к дисфункции канала и проявляются рядом фенотипов, включая синдром Бругада, болезнь Леви-Ленегра и синдром слабости синусового узла (СССУ). Мутации гена SCN5A также могут обуславливать сложный фенотип

заболевания, включающий не только синдрома Бругада, но и брадикардию, дефекты проводимости, удлинённый интервал QT. Например, мутация 1795insD приводит к синдрому слабости синусового узла, нарушениям проводимости, синдрому Бругада и удлинённому интервалу QT. Такое генетически обусловленное развитие сразу нескольких нарушений проводимости, связанных с одним геном, описывается в литературе как перекрестный (overlap) синдром. При этом возникает клиническое и генетическое перекрытие между аритмическими синдромами, ранее считавшимися самостоятельными заболеваниями. Механизмы развития перекрестного синдрома до конца не изучены. Проведение границы между такими разными электрофизиологическими сущностями является сложной, но необходимой задачей, позволяющей принять решение о необходимой терапии [2]. С другой стороны, наличие у пациента одного из данных синдромов обуславливает необходимость проведения более тщательной диагностики других фенотипических проявлений данной мутации для исключения или подтверждения перекрестного синдрома. Предполагают, что полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК) также может быть причиной вариабельности фенотипа заболевания, так как дисфункция митохондрий, в том числе связанная с различными вариантами мтДНК, может оказывать аритмогенный эффект за счет уменьшения отношения АТФ/АДФ, открытия калиевых каналов, замедления проведения импульса. Кроме того, снижается поступление в клетку натрия и кальция и, в результате, возбудимость кардиомиоцитов. Таким образом, дисфункция мтДНК вызывает изменения, схожие с эффектом мутаций при синдроме Бругада - снижение пикового компонента INa и раннюю реполяризацию. Возникающие мтДНК мутации образуют устойчивые гаплотипы, их объединяют в

гаплогруппы. В итальянской популяции, по данным Stocchi, L. и соавт, гаплогруппы T и J, объединяемые общим полиморфизмом T4216C, встречаются у всех пациентов со спонтанным Бругада-паттерном 1 типа на электрокардиограмме и характерной клинической картиной. В результате исследования было предположено, что принадлежность мтДНК к гаплогруппам T и J является важным модифицирующим фактором, создающим условия для проявления фенотипа синдрома Бругада. Опровержение этой ассоциации можно найти в исследовании Голубенко М.В. и соавт. В русских популяциях суммарная частота гаплогрупп J и T также составляет около 20%, однако в ходе исследования у больных синдромом Бругада была обнаружена только гаплогруппа T – 11% [6].

Генетическое исследование является важным аспектом для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей и подростков. Анализ данных выявил значительно большую распространенность злокачественных аритмий у пациентов с мутациями SCN5A по сравнению с другими пациентами. D. Righi и соавт. описывают значительную связь между мутациями SCN5A и возникновением злокачественных аритмий у детей младше 12 лет [17]. Также, согласно данным Michowitz и соавт., у подростков, несущих мутации SCN5A, отмечается повышенный риск повторных аритмических событий [14].

В 2020 г. Chatterjee, D. и соавт. выдвинули аутоиммунную теорию развития данного заболевания, обнаружив в крови пациентов с СБ аутоантитела против а-сердечного актина, а-скелетного мышечного актина, кератина-24 и коннексина-43. Эти антитела отсутствовали в контрольной группе, а также у пациентов с гипертрофической, дилатационной и аритмогенной кардиомиопатиями. Кроме того, аутоантитела к этим 4 белкам присутствовали независимо от генетического варианта СБ [11].

Неизвестно, являются ли аутоантитела причиной или результатом структурных аномалий у пациентов с СБ, однако не исключено, что наличие их в комплексе с митохондриальной дисфункцией способствует клиническому проявлению данной наследственной каналопатии.

Клиническая картина синдрома Бругада

Выраженность клинических проявлений при СБ зависит от степени нарушения функции натриевых каналов: при дисфункции менее 25% каналов отмечается бессимптомное течение, ЭКГ-изменения и клиническая картина наблюдаются после провокации блокаторами Na каналов. При повреждении более 25% натриевых каналов риск ВСС значительно возрастает, возникает спонтанный ЭКГ – паттерн Бругада 1 типа, синкопальные состояния [4].

В большинстве случаев СБ у детей течет бессимптомно (72%), однако у ряда пациента первым проявлением заболевания может быть ВСС вследствие желудочковых аритмий. Так, у пациентов с СБ часто первые же аритмические события приводят к летальному исходу, в то время как у пациентов с синдромом удлинённого интервала Q–T наблюдаются предупреждающие симптомы в виде рецидивирующего синкопе, которые затем приводят к развитию злокачественных аритмий [7]. Согласно исследованиям, самым частым первичным проявлением СБ у детей является семейный анамнез (47%), затем случайные ЭКГ-находки (25%), обмороки (14%), аритмии (13%) и самым редким проявлением является прерванная ВСС (1%) [5].

Следует отметить, что синкопальные состояния, в большинстве случаев, возникают в покое ночью и часто провоцируются лихорадкой (45%), которая, в свою очередь, может быть вызвана и вакцинацией [5]. Доказана связь лихорадки не только с развитием синкопе, но и с реализацией наследственных аритмий. Так, в 2000 г. впервые обратили внимание на

спровоцированную лихорадкой фибрилляцию желудочков у больного с синдромом Бругада. Было показано влияние фебрильной температуры на потенциал-зависимые калиевые каналы, заключающееся в снижении тока калия и удлинении интервала QT, что особенно быстро развивается в условиях гипокалиемии. У детей рецидивы аритмий также часто связаны с лихорадкой [3]. Элевация сегмента ST связана и с высокой парасимпатической активностью, поэтому часто клинический проявления СБ наблюдаются ночью или во время еды и могут быть спровоцированы приемом вагомиметиков.

Также увеличение высоты сегмента ST ночью связано с повышением уровня тестостерона в сыворотке крови. В исследовании Wataru Shimizu и др. была выявлена прямая зависимость между частотой аритмических событий и уровнем тестостерона крови у мужчин и обратная между частотой аритмических событий и ИМТ. Алкоголь также может спровоцировать приступ желудочковой аритмии у пациентов с СБ.

Диагностика синдрома Бругада

Электрокардиографически выделяют 3 типа паттернов синдрома Бругада.

Тип 1 характеризуется подъемом сегмента ST ≥ 2 мм по сводчатому типу «coved type» с последующим отрицательным T-зубцом. Иногда данный тип элевации сегмента ST называется конфигурацией «бультерьера». Сводчатая конфигурация сегмента ST чаще возникает при симптомных формах СБ.

Тип 2 также характеризуется элевацией ST, однако она имеет седловидную форму «saddle-back type». Зубец T при этом положительный или двухфазный. Данный тип электрокардиографических изменений преобладает при бессимптомных формах СБ.

Тип 3 характеризует элевация сегмента ST менее 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную» (Рисунок 1. ЭКГ паттерны синдрома Бругада). Пациенты с данным типом ЭКГ – паттерна также чаще бессимптомны.

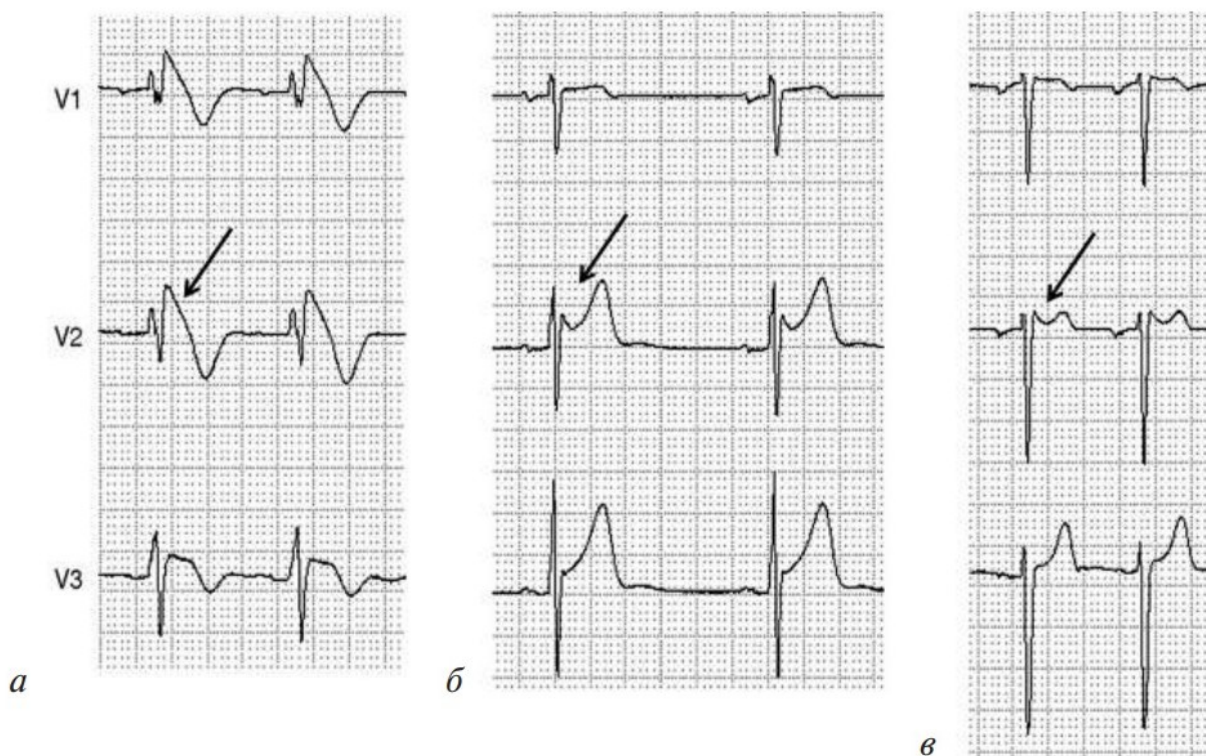


Рисунок 1. ЭКГ паттерны синдрома Бругада (а – элевация сегмента ST 1 типа «сводчатой формы», б – элевация 2 типа «седловидной формы», в – элевация 3 типа формы, близкой к «седловидной») [7].

Высокие правые грудные отведения наиболее информативны для исследования области выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ), поэтому диагностическая значимость ЭКГ при синдроме Бругада повышается при расположении электродов в правых грудных отведениях на 1–2 межреберья выше. Следует также помнить, что ЭКГ-проявления синдрома Бругада уменьшаются или исчезают при пробе с физической нагрузкой и при лекарственной пробе с симпатомиметиками.

Диагностическим критерием СБ, согласно предложенным в 2013 году рекомендациям HRS/ EHRA/APQRS, считается наличие спонтанного или лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа, зарегистрированного в одном или нескольких правых грудных отведениях (V₁, V₂).

Таким образом, диагностика СБ подразумевает использование фармакологических и нагрузочных тестов. Для диагностики СБ чаще используют фармакологическую нагрузочную пробу с антиаритмическими препаратами IA класса - блокаторами натриевых каналов (новокаинамид, аймалин). Лекарственная проба может вызывать впервые диагностированный подъем сегмента ST или усилить уже имеющуюся элевацию с изменением типа паттерна. При этом диагностической считается модификация 2 и 3 типа ЭКГ - изменений в ЭКГ паттерн синдрома Бругада 1 типа, а также достижение J-волной амплитуды более 2 мм в правых грудных отведениях. Проба сомнительна при изменении третьего типа ЭКГ на второй. В таком случае необходимо проводить дополнительные диагностические исследования для определения диагноза. Рутинное использование провокационного теста с аймалином определило СБ как наиболее распространенный диагноз среди

наследственных аритмий и каналопатий, выявленных в семьях с ВСС [16]. Исследование Brugada и др. продемонстрировало высокую чувствительность аймалинового теста и меньшую чувствительность флекаинида и прокаидамида для диагностики СБ. В рамках исследования ни у одного из 53 пациентов контрольной группы при проведении провокационного теста не развился ЭКГ паттерн 1 типа. Однако данное исследование не позволяет сделать выводы о специфичности теста из-за проблематичности контрольной группы: у восьми пациентов из них была дисплазия правого желудочка. Дальнейшие исследования с большим количеством пациентов продемонстрировали 16% ложноположительных результатов аймалиновой пробы при дисплазии правого желудочка. Также у десяти человек из контрольной группы была полная блокада правой ножки пучка Гиса, что может маскироваться под ЭКГ паттерн 1 типа. Отсутствие ложноположительных результатов в контрольной группе, возможно, обусловлено тем, что ни у кого из контрольной группы электроды для регистрации ЭКГ не были размещены в третьем или втором межреберье, что используется в общей практике для регистрации СБ, а использование высоких электродов почти удваивает чувствительность теста и снижает специфичность. Кроме того, у детей младшего возраста ложноотрицательные результаты аймалинового теста встречаются в 25% случаев, что вызывает необходимость проведения повторного провокационного теста, тем самым увеличивая риски возникновения побочных эффектов в виде развития аритмий [13]. Таким образом, проведение провокационного теста с аймалином должно быть ограничено неопределенной специфичностью теста и значительным проаритмическим риском

(с провокацией ФЖ максимально у 1,8% обследованных пациентов), связанным с ним.

Для исключения гипердиагностики синдрома Бругада у пациентов с лекарственно индуцированным Бругада-паттерном I типа была предложена «Шанхайская шкала для диагностики СБ» - новые диагностические критерии, которые учитывают результаты лекарственно спровоцированных изменений на ЭКГ лишь в сочетании с клиническими проявлениями, семейным анамнезом и результатами генетического тестирования. Таким образом, отличие Шанхайской диагностической шкалы от руководства HRS/EHRA/APHRIS заключается в возможности постановки СБ в случаях лекарственно спровоцированной элевации сегмента ST I типа в сочетании с наличием одного из следующих дополнительных клинических критериев: ФЖ/полиморфная ЖТ в анамнезе, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, аритмогенный обморок, спонтанный или лекарственно индуцированный Бругада-паттерн 1 типа у членов семьи или ночное апноэ дыхания. Диагноз синдрома Бругада, согласно Шанхайской шкале, может быть диагностирован при наличии хотя бы одного ЭКГ-критерия и при общей сумме баллов 3,5 и более. При сумме баллов от 2 до 3 диагноз расценивается как возможный, а сумма баллов менее 2 указывает на отсутствие СБ [5].

Следует различать электрокардиографический феномен СБ и само заболевание. Феноменом СБ следует считать случаи, когда при устранении причинных факторов ЭКГ нормализуется, генетическое тестирование отрицательное, а лекарственная проба не вызывает модификацию ЭКГ по типу паттерна

Бругада. В этом случае ЭКГ Бругада I типа может быть спровоцирована, например, деформацией по типу воронкообразной грудной клетки, нарушением метаболизма и ишемией миокарда, в том числе у спортсменов. Эти состояния могут быть расценены как случаи фенокопии. Разница в терминологии необходима, чтобы отличить иные причины ЭКГ - паттерна Бругада от случаев СБ, поскольку фенокопии чаще всего не обусловлены генетически. Однако эта номенклатура остается спорной, так как возможности подтверждения генетической природы СБ в случае редких мутаций (за исключением SCN5A) довольно ограничены вследствие их большого разнообразия, что мешает исключить генетическую предрасположенность [7]. Часто у таких пациентов в состоянии покоя развивается Бругада - подобный паттерн 2 типа. Для дифференциальной диагностики таких состояний и определения риска модификации данных электрокардиографических изменений в ЭКГ- паттерн 1 типа было предложено несколько дополнительных критериев. В этих критериях используется треугольник, образованный восходящей и нисходящей ветвями волны r' (рисунок 2. Дополнительные критерии Бругада – паттерна 2 типа):

1. Угол β : значение $\geq 58^\circ$ чаще свидетельствует о высоком риске преобразования данного паттерна в паттерн 1 типа и свидетельствует в пользу синдрома Бругада.
2. Длина основания треугольника, сформированного зубцом r' на 5 мм ниже точки максимального подъема ≥ 4 мм у пациентов с синдромом Бругада [11].

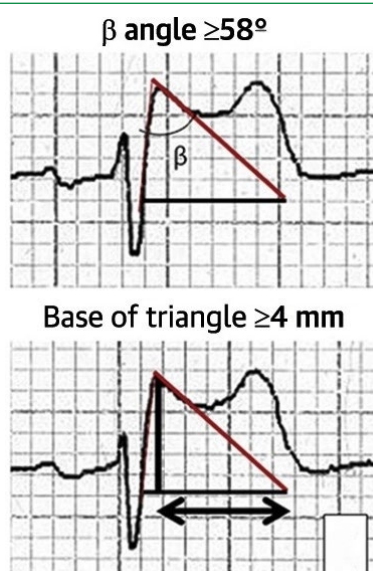


Рисунок 2. Дополнительные критерии Бругада – паттерна 2 типа [11].

Регистрация ЭКГ у детей и подростков с наследственными аритмиями не всегда ведет к своевременной постановке диагноза в связи со сложностями, связанными с правильной интерпретацией ЭКГ и частым отсутствием характерных для СБ спонтанных изменений на ЭКГ. Кроме того, снижает вероятность диагностики данного диагноза и классическое расположение электродов в грудных отведениях. Фебрильная температура тела значительно облегчает поиск пациентов с наследственными нарушениями ритма сердца, вызывая снижение тока калия и образование градиента напряжения между отдельными участками миокарда. Так как повышение температуры часто сопровождается различными инфекционными заболеваниями, можно предположить, что в условиях инфекционного стационара вероятность выявления данного жизнеугрожающего синдрома гораздо выше при условии, что ЭКГ было снято на фоне лихорадки (особенно при необъяснимых синкопальных состояниях в анамнезе, случаях ВСС в семье).

Генетическое тестирование на врожденный синдром Бругада рекомендовано выполнять всем детям и подросткам при наличии специфических изменений ЭКГ и наличии следующих факторов риска ВСС: желудочковые

нарушения ритма, случаи ВСС в семье, эпизоды синкопе, сердечный арест в анамнезе [4].

В серии наблюдений Бокерия Л.А. был выявлен ряд особенностей, которые могут указывать на наличие мутаций в гене SCN5A: увеличение интервалов проводимости на ЭКГ покоя (PQ и QRS) и увеличение интервалов AN и NV по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ). Данные электрокардиографические изменения возникают при полной потере функции натриевых каналов, при этом пациенты с данным типом мутации имеют разную степень выраженности симптомов СБ - от бессимптомного течения до рецидивирующих синкопальных состояний, злокачественных аритмий и синдрома слабости синусового узла [1].

Следует также отметить электрофизиологические предикторы злокачественных аритмий, такие как дисфункция синусового узла, внутрижелудочковая задержка проводимости, предсердные аритмии, так как аритмогенный субстрат при синдроме Бругада не должен ограничиваться желудочковым уровнем и вполне может также учитываться к возникновению суправентрикулярных аритмий. Кроме того, наличие глубокого зубца S в I отведении ЭКГ, по данным Michowitz и соавт., может также указывать на высокую вероятность

развития у пациента аритмических событий [14].

Расширяет возможности диагностики применение 24-часового мониторирования по Холтеру, с помощью которого вероятность зарегистрировать ЭКГ-паттерны СБ I типа значительно возрастает в связи с регистрацией ЭКГ в промежутки времени, когда изменения появляются значительно чаще, например, во время сна или после приема пищи. Сравнение чувствительности различных вариантов записи ЭКГ, проведенное Shimeno и соавт., показало увеличение чувствительности диагностики от 25% при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях до 38% при 24-часовом мониторировании и до 55% при 24-часовом мониторировании с высоким расположением отведений.

Принято считать, что клинические признаки СБ отмечаются только в состоянии покоя, однако у небольшой группы пациентов развитию электрокардиографических и/или клинических симптомов данного синдрома способствует физическая активность. Так, Vatra A. и соавт. описывают клинический случай развития синкопальных эпизодов у пациента во время занятий спортом и проведения тредмил - теста [8]. Ряд исследователей предполагает, что электрокардиографические изменения в виде подъема сегмента ST во время восстановления после пробы с физической нагрузкой у таких пациентов дают дополнительную возможность диагностики данного заболевания и могут быть использованы при стратификации риска как предикторы неблагоприятного течения. Кроме того, регистрация ЭКГ - паттерна СБ во время тредмил - теста требует ограничения физической активности у данной группы пациентов.

Сообщалось также о пользе использования имплантируемого петлевого регистратора для выявления скрытых аритмий, а также для точной оценки симптоматических аритмий. В

исследовании D. Righi et al. регистратор был безопасно имплантирован без побочных эффектов, что подтверждает пользу этого инструмента в управлении лечением и выборе терапии [17]. В ряде других исследований частота осложнений составила 5-10%.

Оценка большинства предикторов злокачественных аритмий и стратификация риска бессимптомных пациентов на сегодняшний день вызывают значительные затруднения. Используется шкала стратификации риска, созданная Sieira и соавт. Она основана на оценке шести факторов риска развития злокачественных нарушений сердечного ритма, каждому из которых соответствует определенное количество баллов. Предикторами высокого риска в данной шкале выступают такие симптомы, как обмороки, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, синдром слабости синусового узла, перенесенная ВСС, семейный анамнез ВСС, желудочковые тахиаритмии, индуцируемые электрофизиологическим исследованием. Риск развития аритмии оценивается по сумме набранных баллов: чем она больше, тем выше риск летальных аритмий [18]. Для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей чаще используется специальная педиатрическая шкала, разработанная в 2018 году Gonzalez Corcia и соавт. Максимальное количество баллов (4 балла) отдается пациентам с симптоматической формой СБ (ВСС в анамнезе, обморок), 3 балла — за спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, 2 балла — при дисфункции синусового узла и/или предсердной тахикардии, 1 балл — при нарушениях проводимости. При сумме баллов больше 6 риск развития злокачественных аритмических событий превышает 50%, а у больных с суммарным баллом 4 и более достигает 30% [5].

Однако, ряд исследователей считают неоправданными постановку диагноза СБ у пациентов, имеющих спонтанный ЭКГ-паттерн Бругада I типа при

бессимптомном течении, и ожидание у них высокого риска развития ВСС до манифестации характерных симптомов, так как ежегодная частота злокачественных аритмий у пациентов с изолированным электрокардиографическим синдромом Бругада составляет 0,5%, а у пациентов с обмороками в анамнезе - 1,9%. Следует придерживаться тактики наблюдения за данной группой пациентов до появления симптомов, а также рекомендовать им отказаться от препаратов, провоцирующих ЭКГ I типа, и объяснить важность адекватного и своевременного лечения лихорадки. С другой стороны, исследование F. Sacher и соавт. показало наличие мотивированных срабатываний имплантируемого кардиовертера – дефибриллятора у 12% пациентов с бессимптомным течением СБ. В многоцентровом исследовании FINGER частота аритмий среди бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ паттерном 1 типа в два раза превысила частоту аритмий у бессимптомных пациентов с лекарственно индуцированными изменениями на ЭКГ и составила 0,8% и 0,4% в год соответственно. Таким образом, рассчитанная в соответствии со шкалами стратификации риска ожидаемая вероятность развития летальных аритмий оказалась значительно выше, чем реальная частота их развития в ряде проведенных наблюдений. Пациенты с обмороками в анамнезе находятся в промежуточной группе риска. Риск летальных аритмических событий в данном случае выше, чем риск у изначально бессимптомных пациентов, но ниже, чем у пациентов с остановкой сердца. Выделяют 2 группы, различные по причине развития обмороков: первая – с аритмической природой синкопе и менее благоприятным прогнозом, вторая – с вазовагальным синкопе и хорошим прогнозом. Для грамотной стратификации риска в данном случае важно знать причину потери сознания. В серии французских исследований, включавшей 57 пациентов с обмороками

и СБ, синкопальное состояние было оценено как вероятно аритмическое в 40% случаев, а вероятно вазовагальное и обморок неясного генеза встречались с одинаковой частотой в оставшемся числе случаев. ФЖ во время наблюдения развилась только в группе с вероятно аритмическим обмороком в 22% случаев. Аналогично в голландском исследовании, включавшем 118 пациентов, ФЖ развилась лишь у 12% пациентов группы с предположительно аритмическим обмороком. Предположить тип обморока можно по клиническим проявлениям на момент потери сознания. Важно помнить, что продромальное состояние с затуманенным зрением развивается при неаритмическом обмороке, а аномальное дыхание часто сопровождает аритмический обморок. Недержание мочи или сердцебиение являются менее специфичными симптомами [7]. Однако, так как пациенты с СБ демонстрируют более высокий уровень активации парасимпатических и меньший уровень симпатической активации, можно предположить сосуществование различных типов обмороков, испытываемых пациентами с СБ. Таким образом, вазовагальный тип обморока не исключает синдрома Бругада [17].

Заключение

Диагностика синдрома Бругада в детском возрасте затруднена из-за бессимптомного течения, отсутствия изменений на ЭКГ в состоянии покоя и недостаточно точной интерпретацией результатов исследований. Необходимо тщательно собирать анамнез, уточняя наличие эпизодов синкопальных состояний, аритмий (в том числе СССУ) у ребенка и случаев ВСС у родственников до 45 лет. Таким детям необходимо проводить снятие ЭКГ в высоких грудных отведениях и провокационные пробы для постановки диагноза, однако при оценке проб важно принимать во внимание относительно низкую их специфичность. Следует помнить о дополнительной возможности постановки диагноза у пациентов во

время лихорадки, при оценке электрокардиограммы, снятой во время сна или принятия пищи, а также о необходимости генетического исследования в виду более высокого риска злокачественных аритмических

ЛИТЕРАТУРА

1. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. et al. Diagnostics experience and ten-years treatment outcomes in patients with brugada syndrome. *Annaly aritmologii* 2017;14(2):60–72. doi: 10.15275/annaritmol.2017.2.1. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и соавт. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии* 2017;14(2):60–72).
2. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. et al. Brugada syndrome and cardiac sodium channelopathy overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Annaly aritmologii* 2018;1:40–54. doi: 10.15275/annaritmol.2018.1.5. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и соавт. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. *Анналы аритмологии* 2018;1:40–54).
3. Chuprova S.N., Rudneva E.P., Lobzin Y.V. Inherited heart rhythm and conduction disorders in children with infectious diseases. *Meditsinskiy sovet* 2020;10:126–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-126-133. Russian (Чупрова С.Н., Руднева Е.П., Лобзин Ю.В. Наследственные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет* 2020;10:126–133).
4. Dulchenko V.S., Vasilenko A.A., Magomedova A.H., Khidirova L.D. Main aspects of brugada syndrome. *Evrzajiskij kardiologicheskij zhurnal* 2020;1:130-135. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10004. Russian (Дульченко В.С., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Хидирова Л.Д. Синдром Бругада. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1:130-135).
5. Fedorets V. N., Vasilenko V. S., Skorobogatova E. I., Gonchar, N. O. Brugada syndrome. Peculiarities in children. *Medicine: Theory and Practice* 2022;2:50-61. Russian (Федорец В. Н., Василенко В. С., Skorobogatova E. И., Гончар Н. О. Синдром Бругада. Особенности у детей. *Медицина: теория и практика* 2022;2:50-61).
6. Golubenko M.V., Mikhaylov V.S., Zaklyazminskaya, E.V. The study on the modifying role of mitochondrial DNA polymorphism in the Brugada syndrome manifestation. *Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):66–71. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-007. Russian (Голубенко М.В., Михайлов В.С., Заклязьминская Е.В. Исследование модифицирующей роли полиморфизма митохондриальной ДНК в

событий у детей с подтвержденной мутацией SCN5A. Кроме того, возможно использование имплантируемого петлевого регистратора для оценки характера аритмий.

манифестации синдрома Бругада. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):66–71).

7. Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V. Risk stratification and criteria for diagnosis in Brugada syndrome: current status and developing ideas. *Annaly aritmologii* 2020;1:46-59. doi: 10.15275/annaritmol.2020.1.6. Russian (Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. *Анналы аритмологии* 2020;1:46-59).
8. Batra A., Watson R., McCanta A. Exercise-induced syncope and Brugada syndrome. *Ann Pediatr Card* 2019;12:292-294.
9. Behere S.P., Weindling S.N. Brugada syndrome in children — Stepping into uncharted territory. *Ann Pediatr Card* 2017;10(3):248–58. doi: 10.4103/apc.APC_49_17.
10. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
11. Chatterjee D., Pieroni M., Fatah M. et al. An autoantibody profile detects Brugada syndrome and identifies abnormally expressed myocardial proteins. *Eur Heart J* 2020;41(30):2878-2890. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa383.
12. El-Battrawy, I., Roterberg, G., Schlenrich, K. et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of Children with Brugada Syndrome. *Pediatric Cardiology* 2019;(): -. doi:10.1007/s00246-019-02254-5.
13. Lopez-Blazquez M., Field E., Tollit J. et al. Clinical significance of inferolateral early repolarisation and late potentials in children with Brugada Syndrome. *J Electrocardiol* 2021;66:79-83. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.03.011.
14. Michowitz Y., Milman A., Andorin A. et al. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1756-1765. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.048.
15. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018;15(10):1457–65. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.019.
16. Papadakis M., Papatheodorou E., Mellor G. et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1204–14. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.031.
17. Righi D., Porco L., Calvieri C. et al. Clinical characteristics and risk of arrhythmic events in

patients younger than 12 years diagnosed with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2021;18(10):1691-1697. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1177.

18. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2017;38(22):1756–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehx119.

19. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin* 2018;34(3):267–77. doi: 10.6515/ACS.201805_34(3).20180302B.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Соломахина А.В., Мордык А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы

Соломахина Ангелина Витальевна- студент 6 курса по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней» ОмГМУ.

Автор ответственный за переписку

Соломахина Ангелина Витальевна, студент 6 курса по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, улица Ленина 12. gelya_ssssss@icloud.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-77-87

ВИЧ-ассоциированный туберкулез представляет непосредственную и серьезную угрозу для общественного здравоохранения, особенно в развивающихся странах. Люди, живущие с ВИЧ, ввиду снижения иммунологической реактивности в большей степени подвержены риску развития туберкулеза. По данным ВОЗ, риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 20-30 раз выше, чем у ВИЧ-негативных лиц. ВИЧ-инфекция является наиболее мощным известным фактором риска, предрасполагающим к заражению *микобактериями туберкулеза* и прогрессированию заболевания в активную форму, что увеличивает риск реактивации латентного туберкулеза в 20 раз. Туберкулез также является наиболее распространенной причиной смерти от СПИДа. Таким образом, *туберкулез и ВИЧ* действуют синергически, ускоряя снижение иммунологических функций и приводя к последующей смерти при отсутствии лечения.

У больных ВИЧ-инфекцией часто наблюдается атипичная клиническая картина туберкулеза и его неблагоприятный исход. Ввиду нетипичного течения заболевания диагностический поиск у больных ВИЧ-инфекцией требует применения дополнительных методов обследования, таких как МСКТ ОГК на этапе выявления заболевания и ПЦР диагностического материала на ДНК МБТ в дополнение к бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю-Нильсену на КУМ. Течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от степени супрессии иммунного ответа, нетипичные клинико-рентгенологические особенности туберкулеза у таких пациентов отмечаются при значительном снижении CD4+-лимфоцитов. Течение туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией варианте приводит к значительному утяжелению клинических форм туберкулеза с увеличением числа диссеминированных и генерализованных форм.

Таким образом, приведенные данные подтверждают, что туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Значимость этой проблемы связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего распространения туберкулеза, что обусловлено, с одной стороны, высокой инфицированностью населения МБТ, а с другой – широким распространением ВИЧ-инфекции в мире, в том числе и в РФ. ВИЧ-инфекция служит не только фактором риска развития туберкулеза, но и причиной, отягчающей течение туберкулеза и снижающей эффективность лечения. Данные литературы об особенностях течения и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией противоречивы. В связи с этим весьма востребованными остаются научные исследования, посвященные

изучению различных клинических и патофизиологических аспектов развития туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, а также разработка научно обоснованных методов патогенетического лечения пациентов этой категории.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, клинические особенности, коинфекция.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Solomakhina A.V., Mordyk A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation.

HIV-associated tuberculosis poses an immediate and serious public health threat, especially in developing countries. People living with HIV are at greater risk of developing tuberculosis due to decreased immunologic reactivity. According to WHO, the risk of developing tuberculosis is 20-30 times higher in HIV-infected individuals than in HIV-negative individuals. HIV infection is the most powerful known risk factor predisposing to infection with *Mycobacterium tuberculosis* and progression of the disease to active form, which increases the risk of reactivation of latent tuberculosis by 20 times. Tuberculosis is also the most common cause of AIDS-related deaths. Thus, tuberculosis and HIV act synergistically, accelerating the decline in immunologic function and leading to subsequent death if untreated.

Patients with HIV infection often present with atypical clinical presentation of tuberculosis and an unfavorable outcome. Due to the atypical course of the disease, the diagnostic search in HIV-infected patients requires the use of additional methods of examination, such as MSCT of OHC at the stage of disease detection and PCR of diagnostic material for MBT DNA in addition to sputum bacterioscopy with Cyl-Nielsen staining for CUM. The course of tuberculosis in HIV-infected patients depends on the degree of immune response suppression; atypical clinical and radiologic features of tuberculosis in such patients are noted with a significant decrease in CD4⁺-lymphocytes. The course of pulmonary tuberculosis combined with HIV infection leads to a significant aggravation of clinical forms of tuberculosis with an increase in the number of disseminated and generalized forms.

Thus, the above data confirm that tuberculosis in HIV-infected patients is an urgent problem of modern phthisiatry. The significance of this problem is related to the unfavorable prognosis of further spread of tuberculosis, which is caused, on the one hand, by high infection of the population with MBT, and on the other hand, by the wide spread of HIV infection in the world, including the Russian Federation. HIV infection is not only a risk factor for the development of tuberculosis, but also a cause aggravating the course of tuberculosis and reducing the effectiveness of treatment. Literature data on the course and effectiveness of tuberculosis treatment in HIV-infected patients are contradictory. In this regard, scientific research devoted to the study of various clinical and pathophysiological aspects of tuberculosis development in patients with HIV infection, as well as the development of scientifically substantiated methods of pathogenetic treatment of patients in this category remain in high demand.

Key words: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, clinical features, coinfection.

Список сокращений

ВИЧ-Вирус иммунодефицита человека

CD4- Мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig.

CD8⁺ - Трансмембранный гликопротеин, служащий корцептором Т-клеточных рецепторов.

Th1/Th2 – Т-хелперы 1 и 2 типа.

ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения

ТБ-туберкулез

АРТ- антиретровирусная терапия

МСКТ ОГК- мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

ДНК МБТ- дезоксирибонуклеиновая кислота Микобактерии туберкулеза

КУМ-кислотоустойчивые бактерии

РФ- Российская Федерация

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

С быстрым всплеском глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции в конце 1980-х годов заболеваемость туберкулезом в странах с высоким уровнем распространения ВИЧ возросла, несмотря на успешное внедрение краткосрочного курса лечения под непосредственным наблюдением. В конечном итоге это привело к критике по поводу провала стратегии в борьбе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. С тех пор были организованы и расширены совместные мероприятия по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией[20,30,36].

Благодаря внедрению специфических мероприятий смертность от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза снизилась во всем мире на 60% в период с 2000 по 2018 год. Тем не менее, туберкулез остается основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ-инфекцией[3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 9 миллионов новых активных случаев туберкулеза и около 2 миллионов смертей, а также 2,6 миллиона новых случаев ВИЧ-инфекции и 1,8 миллиона смертей, связанных со СПИДом[36].

Коинфекция *Mycobacterium tuberculosis* и ВИЧ создает особые диагностические и терапевтические проблемы и оказывает огромное давление на системы здравоохранения в африканских и азиатских странах с большим количеством коинфицированных лиц[3,4,14]. Коинфекция микобактериями

туберкулеза является основной причиной смерти людей, инфицированных ВИЧ-1. Давно известно, что инфекция ВИЧ-1 изменяет течение инфекции *M.tuberculosis* и существенно увеличивает риск развития активного туберкулеза. Также стало ясно, что туберкулез повышает уровень репликации, размножения и генетического разнообразия ВИЧ-1. Таким образом, коинфекция обеспечивает взаимные преимущества для обоих патогенов[2,5,6,10].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) и основные причины развития туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ. Туберкулез является наиболее распространенной оппортунистической инфекцией среди людей, живущих с ВИЧ, которые имеют повышенную восприимчивость к туберкулезной инфекции и подвержены высокому риску прогрессирования заболевания туберкулезом. У большинства здоровых людей туберкулезная инфекция протекает как латентная туберкулезная инфекция. Нелеченная ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему снижению количества CD4⁺, что увеличивает риск прогрессирования туберкулезной инфекции в активную форму заболевания[11,13,17].

Считается, что одна треть населения мира латентно инфицирована *M. tuberculosis*, хотя данные, подтверждающие это мнение, могут быть подвергнуты сомнению. Кроме того, скорость перехода от инфекции к болезни сильно различается. Считается, что примерно у 10% инфицированных *M.tuberculosis* людей развивается явное клиническое

заболевание, и примерно у половины из них заболевание развивается более чем через два года после заражения; эти случаи обычно называют «реактивацией» или постпервичным туберкулезом. Таким образом, пожизненный риск развития активного туберкулеза у иммунокомпетентных взрослых оценивается в 5-10% в течение жизни, но у ВИЧ-позитивных этот риск увеличивается до 5-15% ежегодно[21,22,25].

Истощение CD4+ Т-клеток, которое является основным признаком СПИДа, безусловно, является важным фактором повышенного риска реактивации латентного туберкулеза и восприимчивости к новой инфекции *M.tuberculosis*. Имеются также некоторые свидетельства того, что CD8+ Т-клетки играют роль в борьбе с латентным туберкулезом. Другие механизмы, которые, как сообщается, способствуют заражению *M. tuberculosis* и заболеванию у людей с ВИЧ, включают активацию входных рецепторов *M. tuberculosis* на макрофагах, манипулирование ВИЧ бактерицидными путями макрофагов, нарушение регуляции хемотаксиса и наклонный баланс Th1/Th2. Также было показано, что ВИЧ ослабляет опосредованный фактором некроза опухоли (TNF) апоптотический ответ макрофагов на *M. tuberculosis* и, таким образом, способствует выживанию бактерий. В латентной фазе бактерии не уничтожаются полностью, несмотря на кажущийся стойким иммунный ответ Th1. Отказ или изменение качества или уровней защитных адаптивных иммунных реакций или перекрестных помех с врожденными иммунными реакциями приводит к реактивации инфекции[28,32,33].

Гранулемы представляют собой организованные клеточные структуры, которые являются патологическим признаком туберкулеза. Микобактерии содержатся внутри гранулемы, что, локализуя инфекцию и, таким образом, потенциально предотвращая

распространение болезни между хозяевами, вероятно, способствует защите. CD4+ Т-клетки и TNF важны для поддержания организации гранулемы. Формирование гранулемы может не произойти у лиц с ослабленной иммунной системой, и существует несколько гипотез о том, как ВИЧ усугубляет туберкулезную патологию посредством манипулирования гранулемами. В частности, у больных туберкулезом со СПИДом преобладает гранулоцитарный инфильтрат и некроз без типичного казеозного некроза, наблюдаемого в гранулемах ТБ, не инфицированных ВИЧ. Это было связано с уничтожением CD4+клеток в гранулемах, что, вероятно, приводит к прямому нарушению структуры гранулемы и отмене сдерживания инфекции. Полостные поражения редко встречаются у пациентов с количеством Т-лимфоцитов CD4 <200/мкл. В результате, в то время как у большинства взрослых пациентов ТБ ограничивается преимущественно легкими, у ВИЧ-инфицированных пациентов ТБ может быть системным заболеванием, поражающим несколько органов, в которых отсутствуют четко определенные гранулемы, а вместо этого развиваются более диффузные поражения [2,5,9,11].

Многочисленные исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов реактивация туберкулеза и вторичный туберкулез развиваются чаще, чем у ВИЧ-негативных[23,25]. Доказано, что риск туберкулеза значительно повышен уже в первый же год после сероконверсии к ВИЧ. Хотя большинство оппортунистических инфекций, включая все остальные микобактериальные инфекции, развиваются на поздней стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез может развиваться на любой стадии, при любом числе CD4+ лимфоцитов[7,26]. Так, более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом лимфоцитов CD4+ более 200 мкл. При этом заболеваемость

диссеминированным туберкулезом у больных с выраженным иммунодефицитом намного выше[10,11,33].

Основные локализации и клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких у взрослых часто атипичны, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с бескавернозным поражением, нижнедолевыми инфильтратами, прикорневой лимфаденопатией и плевральным выпотом. Более типичный постпервичный туберкулез с верхнедолевыми инфильтратами и кавернами наблюдается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции[1,9,16]. В структуре клинических форм туберкулеза у таких пациентов преобладают формы первичного туберкулеза с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов (12,8%), остропрогрессирующий диссеминированный и милиарный туберкулез легких и внелегочных систем и органов (49%), среди них на менингит приходится 4 %, на поражение печени, селезенки, почек и других органов — 17 %[21,25,34]. У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией бактериовыделение установлено в 58% случаев; первичная и множественная лекарственная устойчивость были обнаружены у 53 и 8,9% соответственно. Множественная лекарственная устойчивость имеет тенденцию к увеличению[15].

У больных ВИЧ-инфекцией наиболее легкими формами туберкулеза являются инфильтративные формы без распада, где процент положительных проб составляет 99%[9,16]. Общеизвестно, что рентгенологически видимой деструкция становится после отторжения некротических масс через бронх. То есть отсутствие сообщения с бронхом не говорит об отсутствии деструкции. Поэтому можно предположить, что в группе больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-

инфекции без рентгенологических признаков распада уже имеются элементы такового, не обнаруживаемые рентгенологически, но отражающиеся на степени гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis*[11,26]. Наибольшие титры антител выявляются у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе выраженного распада (до 1:3200), фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (до 1:6400) и диссеминированным туберкулезом легких (до 1:6400). Низкие титры антител (до 1:800) регистрируются у больных, имеющих инфильтративный туберкулез легких без распада и туберкулезный плеврит. Таким образом, на фоне общеизвестного факта выраженного подавления иммунного ответа на многочисленные антигены снижения показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных в стадию вторичных заболеваний, признаков подавления гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis* при сочетанном инфицировании ВИЧ и *M. tuberculosis* не происходит. Данный результат может быть следствием устойчивости вторичного иммунного ответа на *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких преимущественно распространенных, а часто и генерализованных форм заболевания, что является типичным для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Другой возможный вариант объяснения может быть связан с выраженной поликлональной активацией В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных[19,21,25,32].

При усугублении степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией часто развивается генерализованный туберкулез с множественными локализациями поражения. Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются у 30-70% больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом. Более половины внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией могут быть

представлены туберкулезом ЖКТ, с наиболее частой локализацией поражения в тонкой кишке и илеоцекальной области. Зачастую единственными симптомами такого поражения могут быть длительные боли в животе без четкой локализации и неустойчивый стул с примесью крови[1,6,16].

У больных ТБ/ВИЧ-инфекцией часто встречаются другие сопутствующие инфекционные заболевания. В 74% случаев среди них встречаются инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, хламидиоз, гонорея). Чрезвычайно высока доля больных ТБ/ВИЧ, страдающих наркоманией (65%), гепатитами В и С (47%), нервными и психическими заболеваниями, что делает этих больных более опасными для здорового населения[17,21].

Кроме того, есть основание полагать, что туберкулез усиливает иммунодефицит у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции. Сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом характеризуется многообразием клинических проявлений заболевания (наличием легочных и внелегочных поражений), с тенденцией к генерализации специфического процесса. Нередко симптомы туберкулеза, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны. Поэтому большинство авторов отмечают сложность диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, особенно на стадии вторичных заболеваний. В связи с этим ранняя диагностика туберкулеза у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ является актуальной[20,23,26].

Смертность больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией постепенно увеличивается и составляет 11,2% от числа пролеченных в 2001 г., 5% в 2002 г., 15,2% в 2003 г., 19,6% в 2004 г. У больных ВИЧ/ТБ показатели выше, чем у больных ТБ/ВИЧ, и составляют 19,2 и 14,5% соответственно. Остро прогрессирующий ТБ легких и милиарный ТБ легких и внелегочных органов и систем являются причиной

смерти большинства (76%) больных ТБ/ВИЧ[1,28,24].

Таким образом, сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция в отличие от ВИЧ-инфекции без туберкулеза характеризуется значительным утяжелением течения заболевания с выраженным инфекционно-токсическим, астено-вегетативным, бронхолегочным синдромами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом[34,37]. Туберкулез на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции характеризуется формированием тяжелых генерализованных форм, при которых не происходит подавления специфического гуморального иммунного ответа на антигены *M. Tuberculosis* и усилением иммунодефицита у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции, что способствует быстрому прогрессированию заболевания.[1,10,11] Клиника ВИЧ-ассоциированного ТБ тесно связана со степенью иммуносупрессии, которая определяется уровнем CD4+Т-лимфоцитов. Порогом для выраженного иммунодефицита является уровень CD4+-клеток 200 в мм³[5,9]. Выше этого уровня гранулема имеет характерное строение. Рентгенологически в легких обнаруживают ограниченные формы с типичной локализацией в верхних долях и частым распадом[9]. Здесь редки поражения плевры, лимфатических узлов или экстрапульмональная локализация. При снижении CD4+-клеток ниже 200 в мм³ гранулемы могут не формироваться, возрастает риск гематогенной диссеминации *M. tuberculosis* с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы и мозговых оболочек, внутренних органов. Частота внелегочного ТБ увеличивается до 50%. Изменяется рентгенологическая картина легочного ТБ: отсутствие распада, милиарная диссеминация, плевральные и перикардальные выпоты, изолированное увеличение

прикорневых лимфоузлов, поражение нескольких долей легких и диффузная интерстициальная инфильтрация. ТБ приобретает черты первичного с увеличением прикорневых и средостенных лимфоузлов, что может приводить к компрессии бронхов и сегментарным ателектазам. В очаге поражения могут одновременно наблюдаться ателектаз и инфильтрация. В 10% случаев ТБ может протекать без изменений на снимках даже при массивном бактериовыделении[6,27,28]. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье, нередко отсутствуют. Самыми распространенными внелегочными формами ТБ являются поражения серозных оболочек (плеврит, перикардит, ТБ брюшины), периферических лимфатических узлов, костей и мозговых оболочек. Среди периферических лимфатических узлов чаще поражаются затылочные и подчелюстные[13,17,19]. ТБ органов брюшной полости может вовлекать печень, илиоцекальный отдел кишечника, мезентериальные лимфоузлы, брюшину. Среди костно-суставного ТБ доминирует поражение позвонков грудного и пояснично-крестцового отделов (болезнь Потта). Наиболее тяжелой формой внелегочного ТБ является туберкулезный менингит, летальность при нем достигает 100%[20,26]. Клинико-гематологические проявления у больных сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, в отличие от больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, свидетельствуют о значительном утяжелении клинической картины заболевания. Сочетанная инфекция, обусловленная ВИЧ и *M. tuberculosis*, протекает с более выраженным инфекционно-токсическим, астеновегетативным и бронхолегочным синдромами[6,9,11]. Лимфаденопатия, гепатомегалия и потеря веса являются типичными клиническими признаками, встречающимися при ВИЧ-инфекции, однако частота их развития выше у

больных при сочетанном течении заболевания. Прогрессирование ВИЧ-инфекции (стадии IVБ, IVВ) сопровождается постепенным уравниванием частоты их встречаемости как у больных сочетанной патологией, так и у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза[10]. Гематологические показатели у больных указывают на то, что для туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией более характерны проявления воспалительного характера (лейкоцитоз, увеличение СОЭ)[26]. В стадии вторичных проявлений эти показатели в группах не имеют разницы. Лабораторные признаки анемии носят более выраженный характер у больных с одновременным течением ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Функциональное состояние иммунной системы. Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ сопровождается увеличением содержания активированных лимфоцитов (HLA-DR+) и более высоким повышением активации нейтрофильного звена по спонтанному НСТ-тесту по сравнению с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, что свидетельствует о дополнительном стимулирующем воздействии *M.tuberculosis*[17,32,33]. Особенности клинического течения и показатели иммунитета у больных при различных вариантах сочетанного формирования ВИЧ/ТБ-инфекции. Одновременное течение туберкулеза и ВИЧ-инфекции способно оказывать неблагоприятное влияние на течение инфекций обоих типов. С одной стороны, у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции может страдать развитие защитных компонентов клеточного иммунитета, что приводит к формированию более тяжелых форм туберкулезного поражения, но, с другой стороны, ВИЧ-инфекция на фоне туберкулезного процесса приобретает ускоренное течение[21,22]. Однако, влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулезного процесса зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на который присоединяется туберкулезное

поражение. У пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией на фоне активного туберкулеза, чаще встречаются легочные формы, а именно инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Обычно эти формы туберкулеза сопровождают больных на всех стадиях ВИЧ-инфекции. При выявлении туберкулеза на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции наиболее легкие формы туберкулеза соответствуют ранним субклиническим стадиям ВИЧ-инфекции[4]. Присоединение туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции приводит к значительному увеличению тяжелых форм туберкулезного процесса: внелегочные формы, в том числе милиарный с поражением многих органов, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и диссеминация туберкулезного процесса в сочетании с внелегочными локализациями. Эти данные имеют вполне логичное объяснение — туберкулезный процесс, начавшийся до инфицирования ВИЧ, обладает уже сформировавшейся определенной степенью как неспецифического, так и адаптивного иммунных эффектов защиты[1,4,6,7]. Скорее всего, они недостаточно полноценны, поскольку развивается активная форма заболевания, однако установившаяся форма очагового или инфильтративного туберкулеза имеет достаточно устойчивый характер, свидетельствуя об отсутствии выраженного подавления специфического иммунитета. Инфицирование же *M. tuberculosis* на фоне ВИЧ-инфекции, особенно на стадиях иммунодефицита, всегда происходит на фоне выраженной недостаточности иммунного ответа и генерализации туберкулезного процесса[9,10,17,18]. Специфический гуморальный противотуберкулезный иммунный ответ. В современных условиях особо остро стоит вопрос о раннем выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, поскольку на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез

туберкулеза и клиничко-лабораторная верификация диагноза затрудняется[7,11]. Соотношение основных иммунологических факторов (антителообразование, показатели клеточного и гуморального иммунитета) определяют формирование туберкулезного процесса, его распространенность, деструктивные изменения в легких и тип специфической воспалительной реакции. Хотя основное протективное значение при туберкулезе выполняют реакции клеточного иммунитета, сохраняет актуальность и гуморальный иммунный ответ на туберкулезную инфекцию. Изучение суммарного пула специфических противотуберкулезных антител (ПТАТ) к антигенам микобактерий туберкулеза методом показывает, что у больных с сочетанной патологией чувствительность теста составляет 61-87% в зависимости от формы туберкулеза[11,17,18]. У больных ВИЧ-инфекцией без клинических признаков туберкулеза частота положительного ИФА ответа колеблется от 27,8% до 55,4%. Следует отметить, что у больных туберкулезом специфический гуморальный иммунный ответ не только не подавляется на фоне ВИЧ-инфекции, наоборот, носит выраженный характер[19,26]. Так, наибольшие титры ПТАТ встречаются в группе больных с сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, где у 52,6% больных титры ПТАТ обнаруживаются на уровне 1:800 и выше. У больных же с туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции показатели выработки антител существенно ниже и не превышают титров 1:400 у 38,2% больных. Кроме того, уровень антител зависит от формы и тяжести туберкулезного процесса. Так, у больных с моноинфекцией туберкулезом наибольшие титры выявляются при фибрознокавернозном туберкулезе легких (до 1:800) и инфильтративном туберкулезе легких в фазе распада (до 1:1600). Наименьший уровень специфического иммунного ответа наблюдается при очаговом туберкулезе

(1:200)[32,33,36]. Более тяжелые формы туберкулеза легких, особенно с распадом и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с бацилловыделением вызывают наиболее выраженный ответ, как по частоте, так и по титру ПТАТ. Существует повышенный риск ТБ вскоре после инфицирования ВИЧ, даже при высоком уровне CD4; это говорит о том, что повышенный риск связан не только с истощением клеток CD4, но также, возможно, с функциональным нарушением специфических для туберкулеза Т-клеток[11]. Также предполагается, что ВИЧ вызывает дефекты врожденного иммунитета и, по-видимому, ограничивает способность макрофагов ограничивать рост бацилл туберкулеза[2,5,8]. Это подтверждает важность АРТ, независимо от количества CD4, для профилактики туберкулеза[18]. Туберкулез, в свою очередь, может усугубить течение ВИЧ-инфекции[10]. У больных туберкулезом наблюдается повышенная вирусная нагрузка ВИЧ в легких, крови и спинномозговой жидкости[1,16]. Это, вероятно, связано с повышенной репликацией вируса в местах гранулематозного воспаления с обилием, активированных Т-клеток и усилением транскрипции ВИЧ провоспалительными цитокинами, вырабатываемыми в результате иммунного ответа хозяина против туберкулеза[28]. Систематический обзор патологоанатомических исследований в условиях ограниченных ресурсов показал, что почти в половине (46%) случаев смерти от туберкулеза, он не был диагностирован на момент смерти[9].

Заключение

Эпидемиологические исследования многих авторов показали повышенную заболеваемость оппортунистическими инфекциями среди ВИЧ-положительных людей с туберкулезом. Показано, что сочетанная ВИЧ/туберкулез-инфекция, в отличие от ВИЧ-инфекции без туберкулеза, характеризуется значительным утяжелением течения

заболевания с выраженным инфекционно-токсическим, астено-вегетативным, бронхолегочным синдромами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом. Профилактическое лечение туберкулеза используется недостаточно, несмотря на его доказанные преимущества независимо от антиретровирусной терапии (АРТ). Более короткие схемы с использованием рифапентина могут способствовать повышению доступности и расширению масштабов лечения. Но несмотря на предпринимаемые попытки, смертность среди людей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом высока, и своевременное начало АРТ имеет решающее значение. Программы должны предоставлять децентрализованную и комплексную помощь при туберкулезе и ВИЧ в условиях высокого бремени обоих заболеваний, чтобы улучшить доступ к услугам, позволяющим диагностировать туберкулез и ВИЧ как можно раньше. Новые средства профилактики и диагностики, недавно рекомендованные ВОЗ, открывают огромные возможности для продвижения борьбы с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Они должны быть широко доступны и быстро расширяться при поддержке адекватного финансирования с надежным мониторингом использования для продвижения глобальной ликвидации туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще развиваются внелегочные формы туберкулеза, такие как туберкулез плевры. Хотя туберкулез плевры у иммунокомпетентного хозяина может быть самоизлечивающимся заболеванием, в контексте ВИЧ он создает огромные проблемы для клиницистов во всем мире. Что касается характеристик туберкулеза, в группе с коинфекцией ВИЧ отмечается более высокая распространенность диссеминированного заболевания и более высокая частота предшествующей инфекции туберкулеза. Туберкулез является основной причиной

госпитализации и смерти в связи с ВИЧ среди взрослых и детей, живущих с ВИЧ, во всем мире, и на его долю приходится треть (208 000) из предполагаемых 690 000 смертей, связанных с ВИЧ, во всем мире в 2019 г. Туберкулез и ВИЧ пересекаются там, где встречаются перенаселенность и обнищание, особенно затрагивая население, проживающее в неформальных поселениях, заключенных, людей, употребляющих инъекционные наркотики, мигрантов и шахтеров. Факторы окружающей среды, такие как плохие условия жизни, характеризующиеся скученностью и плохой вентиляцией, а также высокая

распространенность индивидуальных факторов риска (например, курение, недостаточное питание и употребление алкоголя) среди этих групп населения создают идеальную среду для передачи туберкулеза. Плохой доступ к медицинской помощи еще больше усугубляет эпидемию. Таким образом, актуальность проблемы ВИЧ-ассоциированного туберкулеза не перестает уменьшаться. Не оставляет сомнений, что социальные, экономические и медицинские аспекты данной проблемы требуют нахождения новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N., Khazraiyan H., Mansoori S., Mohammadi N. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med Iran.* 2013;51(8):587-589.
2. Auld SC., Staitieh BS. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease. *Retrovirology.* 2020;17(1):32. doi:10.1186/s12977-020-00540-2
3. Aung ZZ., Saw YM., Saw TN., et al. Survival rate and mortality risk factors among TB-HIV co-infected patients at an HIV-specialist hospital in Myanmar: A 12-year retrospective follow-up study. *Int J Infect Dis.* 2019;80:10-15. doi:10.1016/j.ijid.2018.12.008
4. Bajema KL., Bassett IV., Coleman SM., et al. Subclinical tuberculosis among adults with HIV: clinical features and outcomes in a South African cohort. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):14. doi:10.1186/s12879-018-3614-7
5. Bell LC., Pollara G., Pascoe M., et al. In Vivo Molecular Dissection of the Effects of HIV-1 in Active Tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2016;12(3):e1005469. doi:10.1371/journal.ppat.1005469
6. Bell LCK., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
7. Cadena AM., Flynn JL., Fortune SM. The Importance of First Impressions: Early Events in Mycobacterium tuberculosis Infection Influence Outcome. *mBio.* 2016;7(2):e00342-16. doi:10.1128/mBio.00342-16
8. Day RB., Wang Y., Knox KS., Pasula R., et al. Alveolar macrophages from HIV-infected subjects are resistant to Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;30(3):403-410. doi:10.1165/rcmb.2003-0059OC
9. de Noronha AL., Báfica A., Nogueira L., Barral A., Barral-Netto M. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production. *Pathol Res Pract.* 2008;204(3):155-161. doi:10.1016/j.prp.2007.10.008
10. Diedrich CR., Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis?. *Infect Immun.* 2011;79(4):1407-1417. doi:10.1128/IAI.01126-10
11. Du Bruyn E., Wilkinson RJ. The Immune Interaction between HIV-1 Infection and Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.TBTB2-0012-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0012-2016
12. Erokhin VV., Kornilova ZKh., Alekseeva LP. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2005;(10):20-28.
13. Ford N., Matteelli A., Shubber Z., et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20714. doi:10.7448/IAS.19.1.20714
14. Gupta A., Wood R., Kaplan R., Bekker LG., Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One.* 2012;7(3):e34156. doi:10.1371/journal.pone.0034156
15. Khan PY., Yates TA., Osman M., et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):e77-e88. doi:10.1016/S1473-3099(18)30537-1
16. Kwan CK., Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):351-376. doi:10.1128/CMR.00042-10

17. Lai RP., Nakiwala JK., Meintjes G., Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol.* 2013;43(8):1995-2002. doi:10.1002/eji.201343632
18. Lawn SD., Wilkinson RJ. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis. *Lancet HIV.* 2015;2(6):e221-e222. doi:10.1016/S2352-3018(15)00081-8
19. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76-82. doi:10.1111/sji.12567
20. Mollel EW., Todd J., Mahande MJ., Msuya SE. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. *Trop Med Health.* 2020;48:26. Published 2020 Apr 27. doi:10.1186/s41182-020-00212-z
21. Nliwasa M., MacPherson P., Gupta-Wright A., et al. High HIV and active tuberculosis prevalence and increased mortality risk in adults with symptoms of TB: a systematic review and meta-analyses. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(7):e25162. doi:10.1002/jia2.25162
22. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg ME., Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464
23. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg ME., Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464
24. Peters JS., Andrews JR., Hatherill M., et al. Advances in the understanding of Mycobacterium tuberculosis transmission in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):e65-e76. doi:10.1016/S1473-3099(18)30477-8
25. Rego de Figueiredo I., Branco Ferrão J., Dias S., et al. Tuberculosis infection in HIV vs. non-HIV patients. *HIV Med.* 2021;22(8):775-779. doi:10.1111/hiv.13119
26. Scott L., da Silva P., Boehme CC., Stevens W., Gilpin CM. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections - tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(2):129-138. doi:10.1097/COH.0000000000000345
27. Scott L., da Silva P., Boehme CC., Stevens W., Gilpin CM. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections - tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(2):129-138. doi:10.1097/COH.0000000000000345
28. Shankar EM., Vignesh R., Ellegård R., et al. HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis.* 2014;70(2):110-118. doi:10.1111/2049-632X.12108
29. Study Group., Lundgren JD., Babiker AG., et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
30. Sullivan A., Nathavitharana RR. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361221084163. doi:10.1177/20499361221084163
31. Suwanpimolkul G., Gatechompol S., Kawkitinarong K., et al. Incidence of active tuberculosis among people living with HIV receiving long-term antiretroviral therapy in high TB/HIV burden settings in Thailand: implication for tuberculosis preventive therapy. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(4):e25900. doi:10.1002/jia2.25900
32. Tibúrcio R., Barreto-Duarte B., Naredren G., et al. Dynamics of T-Lymphocyte Activation Related to Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons With Advanced HIV. *Front Immunol.* 2021;12:757843. doi:10.3389/fimmu.2021.757843
33. van Halsema CL., Fielding KL., Chihota VN., et al. Brief Report: The Effect of Antiretroviral Therapy and CD4 Count on Markers of Infectiousness in HIV-Associated Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(1):104-108. doi:10.1097/QAI.0000000000000684
34. Wilkinson KA., Torok ME., Schwander S., Meintjes G. HIV-associated tuberculosis 2012. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:950964. doi:10.1155/2012/950964
35. Wood R., Lawn SD. Antiretroviral treatment as prevention: impact of the 'test and treat' strategy on the tuberculosis epidemic. *Curr HIV Res.* 2011;9(6):383-392. doi:10.2174/157016211798038524
36. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(35):e30405. doi:10.1097/MD.00000000000030405
37. Zumla A., Malon P., Henderson J., Grange JM. Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2000;76(895):259-268. doi:10.1136/pmj.76.895.259