

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2023 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,
профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

No 2, 2023

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boyarintsev V.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Нур-Султан, Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Брико Н.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
Бухтияров И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Вершинина М.Г., доцент, к.м.н. (Москва)
Волель Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Гончаков Г.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Десяткин А.В., д.м.н. (Москва)
Дежурный Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Закарян Н.В., доцент, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Иванов А.М., член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Иллариошкин С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Казakov С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Киргизов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Костюк Г.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., доцент, д.м.н. (Москва)
Кузин А.А., доцент, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Кутепов Д.Е., доцент, д.м.н. (Москва)
Кушлинский Н.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Людско В.В., доцент, д.м.н. (Москва)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минаев В.И., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., доцент, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Носов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Орлов О.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенко-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск, Белоруссия)
Пурсанов М.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Русецкий Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Савлевич Е.Л., доцент, д.м.н. (Москва)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Свитич О.А., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Соколов Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина М.Б., д.м.н. (Москва)
Степанов А.А., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шатохина Е.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Юшук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов
диссертационных работ на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Учредитель и издатель:
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7(499) 140-29-54
Редакция:
E-mail: km@cgm.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав редакцией: А.П. Якушенкова.
Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой
Выпускающий редактор: Рамос Н.А.
Корректор: Самойлова Е.С.
Дизайнер: Никашин Н.Н.

Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с
точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is a peer-reviewed medical journal
The journal has been published since 1993.
Published 4 time per year

The journal is included in the list of periodical scientific publications
recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian
Federation for the publication of key results of scientific work
for Candidate/Doctor of Science in Medicine degree

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Address: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia
Tel.: +7(499) 140-29-54
Contact information: E-mail: km@cgm.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A. Yakushenkova
Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy
Commissioning Editor: Ramos N.A.
Corrector: Samoylova Ye.S.
Art Designer: Nikashin N.N.

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of
the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

CONTENTS

No 2, 2023

Original article

O.V. Kurbatova, S.V. Petrichuk, D.G. Kuptsova, T.V. Radygina, E.L. Semikina, A.S. Potapov, G.B. Movsisyan, A.D. Komarova, A.O. Anushenko, M.G. Vershinina, A.P. Fisenko

- 5** **AGE-RELATED FEATURES OF SUBPOPULATION COMPOSITION AND LYMPHOCYTE METABOLISM IN CHILDREN WITH WILSON-KONOVALOV DISEASE**

N.E. Tkachenko, D.S. Yasakov, A.P. Fisenko, S.G. Makarova

- 12** **THE IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNIZATION AGAINST HEPATITIS B IN CHILDREN WITH THE DISRUPTED VACCINATION SCHEDULE**

M.G. Galitskaya, S.G. Makarova, A.P. Fisenko

- 17** **MODERN PARENTS'S COMPLIANCE TO VACCINATION: MAIN TRENDS, PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE THEM**

A.A. Kasyanova, P.A. Sobolevskaya, L.P. Churilov, K.K. Konyushenko, N.N. Petrova

- 22** **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH A DEPRESSIVE EPISODE**

M.Yu. Maksimova, V.Yu. Sazonova

- 27** **RISK FACTORS FOR THE VERTEBROBASILAR STROKE IN MIDDLE – AGED AND SENIOR MEN AND WOMEN**

V.N. Emelyanov, A.A. Kuzin, A.E. Zobov, V.V. Zakurdaev, A.A. Panov, D.Y. Pishchugin, A.P. Yumanov, A.A. Zobova

- 32** **THE EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF RESPIRATORY DISEASES INCIDENCE IN EDUCATIONAL INSTITUTIONS WITH SPECIAL SOFTWARE**

M.Yu. Gridin, A.A. Blaginin

- 37** **A BRIEF ORIENTATIONAL TEST FOR ASSESSING COGNITIVE ABILITIES AND MOTIVATION OF CADETS IN AVIATION SCHOOLS HAVING DIFFERENT DEGREES OF SUCCESS IN FLIGHT TRAININGS**

L.S. Kruglova, E.V. Dontsova, L.A. Novikova, A.V. Chernov, O.S. Saurina, V.G. Dontsov, L.N. Borzunova, T.I. Pogodaeva

- 41** **PHOTOTHERAPY AND A JANUS KINASE 1 INHIBITOR TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF MEDICAMENTOUS THERAPY IN PATIENTS WITH ECZEMA**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2023

Оригинальная статья

О.В. Курбатова, С.В. Петричук, Д.Г. Купцова, Т.В. Радыгина, Е.Л. Семикина, А.С. Потапов, Г.Б. Мовсисян, А.Д. Комарова, А.О. Анушенко, М.Г. Вершинина, А.П. Фисенко

- 5** **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА**

Н.Е. Ткаченко, Д.С. Ясаков, А.П. Фисенко, С.Г. Макарова

- 12** **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПРИ НАРУШЕННОМ ГРАФИКЕ ВАКЦИНАЦИИ**

М.Г. Галицкая, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко

- 17** **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ СРЕДИ СОВРЕМЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ: ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

А.А. Касьянова, П.А. Соболевская, Л.П. Чурилов, К.К. Конюшенко, Н.Н. Петрова

- 22** **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ**

М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова

- 27** **ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В АРТЕРИЯХ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ: ФАКТОРЫ РИСКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

В.Н. Емельянов, А.А. Кузин, А.Е. Зобов, В.В. Закурдаев, А.А. Панов, Д.Ю. Пищугин, А.П. Юманов, А.А. Зобова

- 32** **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ПРИ ПОМОЩИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ**

М.Ю. Гридин, А.А. Благинин

- 37** **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРАТКОГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ И МОТИВАЦИИ КУРСАНТОВ АВИАЦИОННОГО УЧИЛИЩА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ УСПЕШНОСТИ В ЛЕТНОЙ ПОДГОТОВКЕ**

Л.С. Круглова, Е.В. Донцова, Л.А. Новикова, А.В. Чернов, О.С. Саурина, В.Г. Донцов, Л.Н. Борзунова, Т.И. Погодаева

- 41** **ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОТЕРАПИИ И ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗЫ 1 ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2023

А.А. Хотко

- 46** АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АПРЕМИЛАСТОМ

Е.А. Горбатова, М.В. Козлова

- 50** ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ВЕРРУКОЗНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

О.В. Возгомент, А.Г. Надточий, В.А. Сёмкин,
А.А. Иванова, А.А. Акатова

- 54** ЛИМФЕДЕМА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

С.П. Даренков, А.Р. Геворкян, И.С. Пинчук,
С.Г. Петросян, Д.Н. Шаршунов

- 59** РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Обзорная статья

Е.С. Коршунова, Ю.А. Аносова, И.С. Бакулин, М.Н. Коршунов,
Ю.Ю. Мадькин, Н.А. Супонева, С.П. Даренков

- 62** ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО В УРОЛОГИИ?

Клинический случай

К.А. Тониян, Е.Ю. Горбачева, Д.С. Белков,
И.В. Огнева, В.В. Бояринцев

- 69** ЭНДОМЕТРИОЗ КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ. РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Разное

А.С. Ромашченко

- 72** ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В СТОМАТОЛОГИИ

Девяткин А.В., Митюшина С.А.

- 75** ПАМЯТИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО, ИЗВЕСТНОГО ВРАЧА -ИНФЕКЦИОНИСТА, МУДРОГО УЧИТЕЛЯ И ВЕЛИКОДУШНОГО ЧЕЛОВЕКА Б.П. БОГОМОЛОВА

CONTENTS

No 2, 2023

A.A. Hotko

- 46** IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS UNDER THE APREMILAST THERAPY

E.A. Gorbatova, M.V. Kozlova

- 50** PROGNOSTIC ASSESSMENT OF VERRUCOUSLEUKOPLAKIA IN THE ORAL MUCOUS

O.V. Vozgoment, A.G. Nadtochiy, V.A. Semkin ,
A.A. Ivanova, A.A. Akatova

- 54** A LYMPHEDEMA IN THE MAXILLOFACIAL REGION: CLINICAL AND SONOGRAPHIC COMPARISON

S.P. Darenkov, A.R. Gevorkyan, I.S. Pinchuk,
S.G. Petrosyan, D.N. Sharshunov

- 59** THE PREVALENCE OF URINARY INCONTINENCE IN WOMEN AT THE OUTPATIENT CARE

Review

E.S. Korshunova, Yu.A. Anosova, I.S. Bakulin, M.N. Korshunov,
Yu.Yu. Madykin, N.A. Suponeva, S.P. Darenkov

- 62** TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: CAN IT BE APPLIED IN UROLOGY?

Clinical case

K.A. Toniyan, E.Yu. Gorbacheva, D.S. Belkov,
I.V. Ogneva, V.V. Boyarintsev

- 69** ENDOMETRIOSIS OF THE ROUND LIGAMENT. A RARE CLINICAL CASE

Miscellaneous

A.S. Romashchenko

- 72** LASER THERAPY IN DENTISTRY

Devyatkin A.V., Mityushina S.A.

- 75** IN MEMORY OF PROF. BORIS BOGOMOLOV, AN OUTSTANDING SCIENTIST, FAMOUS INFECTIONIST, WISE TEACHER AND GENEROUS MAN

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати
и информации Российской Федерации
под названием «Кремлевская медицина. Клинический
вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382,
перерегистрирован 29.12.2022 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-84462

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769

ISSN 1818-460X



Подписано в печать 02.06.2023 г.

Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 9,0. Усл -печ. листов 9,5. Тир. 1000.

Зак. 23-Z-0854.

Полиграфическое исполнение журнала —

ООО «Медиаколор»

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА**О.В. Курбатова^{1*}, С.В. Петричук¹, Д.Г. Купцова¹, Т.В. Радыгина¹, Е.Л. Семикина^{1,2}, А.С. Потапов^{1,2}, Г.Б. Мовсисян¹, А.Д. Комарова¹, А.О. Анушенко¹, М.Г. Вершинина¹, А.П. Фисенко¹**¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва**AGE-RELATED FEATURES OF SUBPOPULATION COMPOSITION AND LYMPHOCYTE METABOLISM IN CHILDREN WITH WILSON-KONOVALOV DISEASE****O.V. Kurbatova^{1*}, S.V. Petrichuk¹, D.G. Kuptsova¹, T.V. Radygina¹, E.L. Semikina^{1,2}, A.S. Potapov^{1,2}, G.B. Movsisyan¹, A.D. Komarova¹, A.O. Anushenko¹, M.G. Vershinina¹, A.P. Fisenko¹**¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia***E-mail:** putintseva@mail.ru**Аннотация**

В основе болезни Вильсона – Коновалова (БВ) лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к жировой дистрофии гепатоцитов, гепатиту, фиброзу и циррозу печени. Формирование фиброза печени сопровождается изменением количественных характеристик популяций лимфоцитов и их функциональной активности. **Цель исследования** – оценить содержание популяций лимфоцитов и показатели их метаболической активности у детей с БВ. **Материалы и методы.** Обследовано 73 пациента с БВ в возрасте от 6 до 18 лет и 54 здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту. Оценку стадии фиброза печени проводили методом транзитной эластографии печени. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови было выполнено на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500. Активность дегидрогеназ определяли цитоморфоденситометрическим и иммуноцитохимическим методами. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). **Результаты.** Выявлена зависимость показателей клеточного иммунитета от возраста детей с БВ: изменение процентного состава Т-лимфоцитов вследствие увеличения доли цитотоксических Т-лимфоцитов, Thact, Th17, снижение В-лимфоцитов с возрастом и изменение соотношения В1 и В2 субпопуляций. Абсолютное количество основных популяций уменьшалось с возрастом аналогично возрастной динамике снижения абсолютного числа лимфоцитов крови. Выявлены характерные особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с БВ – повышение содержания Т-клеток вследствие популяции Т-хелперов при снижении цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток на фоне повышения Thact, Th17-лимфоцитов и Treg. Получено снижение активности дегидрогеназ лимфоцитов у детей с БВ: сукцинатдегидрогеназа (СДГ) – на 27%, НАДН-дегидрогеназа – на 16%, лактатдегидрогеназа – на 36% от показателей условно здоровых детей, снижение СДГ выявлено в Т-, В-лимфоцитах и NK-клетках. С увеличением стадии фиброза печени снижается содержание Treg и активность СДГ в них. Наибольшее количество пациентов с повышенным содержанием Th17 выявлено на стадиях F2-3 фиброза печени, при сохранении активности СДГ. **Заключение.** Выявленные нарушения ферментного статуса лимфоцитов вносят вклад в понимание патогенеза формирования фиброза печени и определяют необходимость поиска возможной фармакологической коррекции выявленных иммунологических и метаболических нарушений у детей с БВ.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона – Коновалова, Treg, Th17, фиброз печени, метаболизм лимфоцитов.

Abstract

Wilson-Konovalov disease (WD) is triggered by impairments in the copper excretion from the body leading to fatty degeneration of hepatocytes, hepatitis, fibrosis and cirrhosis of the liver. Progressing liver fibrosis is accompanied by changes in the quantitative characteristics of lymphocyte populations and their functional activity. **Purpose.** To assess the level of lymphocyte populations and indicators of their metabolic activity in children with Wilson-Konovalov disease. **Materials and methods.** 73 patients with WD, aged 6–18, and 54 age-matched healthy children were examined. Liver fibrosis stages were determined at the transient liver elastography. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes was studied at flow cytometer CYTOMICS FC500. Dehydrogenase activity was assessed at cytomorphodensitometric and immunocytochemical testings. Statistical calculations were made with Statistica 10.0 program (StatSoft, USA). **Results.** The dependence of cellular immunity parameters on the age of children with WD was revealed: changes in percentage composition of T-lymphocytes due to the increase in cytotoxic T-lymphocytes, Thact, Th17 proportion; decrease of B-lymphocytes with age and changes in the ratio of B1 and B2 subpopulations. The absolute number of main populations decrease with age, similar to the age dynamics with the decrease in the absolute number of blood lymphocytes. Characteristic features of lymphocyte subpopulation composition in children with WD were revealed: increase of T-cell level due to T-helper population under the decrease of cytotoxic T-lymphocytes, B-lymphocytes and NK cells at the increase of Thact, Th17-lymphocytes and Treg. Children with WD had a decreased activity of lymphocyte dehydrogenases: SDH – by 27%, NADH-DH – by 16%, LDH – by 36%, if to compare with parameters

of conditionally healthy children. SDH decrease was found in T-, B-lymphocytes and NK-cells. With the progressing of liver fibrosis, Treg level and SDH activity were decreasing. The largest number of patients with elevated Th17 levels was found at stages F2-3 of liver fibrosis under the maintained SDH activity. **Conclusion.** The revealed disorders in the lymphocyte enzyme status contribute to the understanding of pathogenesis in liver fibrosis formation and underline the need to search for possible pharmacological corrections of the revealed immunological and metabolic disorders in children with WD.

Key words: children, Wilson-Konovalov disease, Treg, Th17, liver fibrosis, lymphocyte metabolism.

Ссылка для цитирования: Курбатова О.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Комарова А.Д., Анушенко А.О., Вершинина М.Г., Фисенко А.П. Возрастные особенности субпопуляционного состава и метаболизма лимфоцитов у детей с болезнью Вильсона – Коновалова. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 5–11.

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВ) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. В основе заболевания лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер) [1]. Описано почти 700 мутаций белка АТР7В (Cu⁺⁺ transporting beta polypeptide; бета-полипептид медь-переносящей аденозинтрифосфатазы), которые могут приводить к нарушению метаболизма меди [1, 2].

Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром-с-оксидаза, дофамин бета-гидроксилаза, супероксиддисмутаза и тирозиназа. Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 (Copper Membrane Transporter 1) перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотронеином, а другая перемещается в сеть Гольджи с помощью транспортного белка АТОХ1 (Antioxidant Protein 1). В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент АТР7А (Copper-transporting ATPase 1) способствует высвобождению меди в кровотоки, которая затем через воротную вену попадает в печень. Удаление меди может происходить двумя путями: в гепатоцитах белок АТР7В связывает медь с церулоплазмином, высвобождая его в кровь, и удаляет избыток меди с выделяющейся желчью. Обе функции белка АТР7В нарушены при БВ [3].

Избыточное накопление меди катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению мембран клеток и митохондрий, выходу лизосомальных ферментов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов – глутатиона и витамина Е. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени [4]. Доказано наличие нарушений регуляции ядерных рецепторов и митохондриальной дисфункции клеток печени при БВ [5].

Вовлеченность иммунной системы в процесс фиброобразования печени показана при различных болезнях накопления, аутоиммунных и вирусных гепатитах, неалкогольной жировой дистрофии печени [6]. Кроме того показано, что пациенты с болезнями накопления более восприимчивы к инфекциям, у них чаще развиваются аутоиммунные и злокачественные заболевания [7]. Описаны нарушения в иммунной системе у пациентов с БВ, прогрессирующие с увеличением стадии фиброза печени [8].

В основе многих хронических заболеваний лежат не только количественные изменения клеток иммунной системы и нарушения процессов дифференцировки, но и изменения их функциональной активности (пролиферации, продукции цитокинов, нарушения метаболизма и др.) [9].

Известно, что каждый этап иммунного ответа характеризуется определенным метаболическим профилем лимфоцитов [10]. В наивных Т-клетках преобладают процессы окислительного фосфорилирования (ОХРНOS), а в пролиферирующих – процессы гликолиза и глутаминолиза. Дифференцировка Т-лимфоцитов также связана с активацией разных метаболических путей: для Th1, Th2 и Th17-клеток (Th17) – это гликолиз, а для Т-регуляторных клеток (Treg) – цикл окисления жирных кислот [11]. Показано, что изменения метаболизма лимфоцитов регулируют соотношение Th17-лимфоцитов и Treg, играющих ключевую роль при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [11, 12]. Для выполнения своих функций клетка должна вырабатывать достаточное количество энергии, 90% которой образуется в митохондриях. Высокий уровень процессов ОХРНOS в митохондриях необходим для активации, пролиферации и функционирования иммунных клеток [11, 12].

Метаболическую активность клеток крови можно охарактеризовать рядом ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), НАДН-дегидрогеназа (НАДН-ДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Все вышеперечисленные ферменты строго связаны друг с другом структурно и функционально. Нарушения в работе одного звена неизбежно ведут к нарушению активности работы другого [13]. СДГ – белковый комплекс, расположенный во внутренней мембране митохондрий, одновременно участвует в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи переноса электронов. НАДН-ДГ является I звеном ОХРНOS, представляет из себя комплекс никотинамид-зависимых дегидрогеназ, которые катализируют перенос водорода с НАДН на ФМН [13]. ЛДГ – цитоплазматический фермент гликолиза, который катализирует реакции взаимопревращения пирувата и лактата. В условиях недостатка кислорода ЛДГ преобразует пируват (конечный продукт гликолиза) в лактат, таким образом, клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активации процессов анаэробного окисления, который частично компенсирует недостаток АТФ [13].

Изучение активности дегидрогеназ может быть выполнено разными лабораторными методами [14–16]. Оценка метаболизма лимфоцитов является перспективным направлением иммунологических исследований для прогноза течения и эффективности терапии при различных заболеваниях [12, 17, 18].

Материалы и методы

Обследовано 73 пациента с БВ в возрасте от 6 до 18 лет, Ме 13.6 [11.0; 16.4]. Группу сравнения составили 54 здоровых ребенка без соматической, аутоиммунной, онкологической

патологий, сопоставимые по возрасту. С учетом известной возрастной динамики показателей клеточного иммунитета у детей, обследованные пациенты были разделены на три возрастные группы: 6–8 лет (n=7), 9–11 лет (n=17) и старше 12 лет (n=49) [19].

Оценку стадии фиброза печени проводили методом транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSense, Франция). Для диагностики степени фиброза печени использовали шкалу METAVIR: стадия F1 – плотность в интервале 5.9–7.2 кПа; стадия F2 – 7.3–9.5 кПа; стадия F3 – 9.6–12.5 кПа, стадия F4 (цирроз печени) – плотность 12.6 кПа и более [20]. В зависимости от стадии фиброза дети были разделены на четыре группы: группа 1 – отсутствие фиброза печени (F0, n=19); группа 2 – минимальные фибротические изменения печени (F1, n=25); группа 3 – выраженный фиброз печени (F2– м3, n=15) и группа 4 – цирроз печени (F4, n=14).

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови было выполнено на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter (США): CD4-FITC, CD3-FITC, HLA-DR-FITC, CD8-PE, CD19-PE, CD(16+56)-PE, CD127-PE, CD161-PE, CD294-PE, CD3-PerCP, CD45-PerCP, CD45-PC7, CD25-PC7, CD5-PC7. Пробоподготовку образцов периферической крови для многоцветного анализа проводили в соответствии со стандартизированной технологией [21]. В исследовании оценивали следующие популяции: Т-лимфоциты (CD3⁺CD45⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), активированные Т-лимфоциты (CD3⁺CD45⁺HLA-DR⁺), Th17 (CD3⁺CD4⁺CD161⁺CD45⁺), Treg (CD3⁺CD4⁺CD127^{low}CD45⁺), активированные Т-хелперы (Thact – CD3⁺CD4⁺CD127^{high}CD45⁺), Th2-лимфоциты (CD3⁺CD4⁺CD294⁺CD45⁺), В-лимфоциты (CD19⁺CD3⁺CD45⁺), включая В1-популяцию (CD45⁺CD3⁺CD19⁺CD5⁺) и В2-популяцию (CD45⁺CD3⁺CD19⁺CD5⁺) лимфоцитов, NK-клетки (CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD45⁺), NKT-клетки (CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD45⁺).

Показатели субпопуляций лимфоцитов были проанализированы в процентах отклонения от возрастной нормы для выявления наиболее типичных изменений у детей с БВ. Формула расчета отклонений:

$$X_n = (X_{\min} - X) / 0,01 * (X_{\max} - X_{\min}),$$

где X_n – значение индивидуального показателя, нормированное на возрастную норму; X – значение изучаемого показателя; X_{\max} – верхняя граница возрастной нормы; X_{\min} – нижняя граница возрастной нормы. Диапазон возрастной нормы принимали за 100%.

Активность дегидрогеназ определяли цитоморфоденситометрическим методом с помощью АПК «ВидеоТест» и программы «Морфология 5.2» (комплекс аппаратно-программной визуализации морфологических препаратов, анализа и регистрации оптических и морфологических показателей «ВидеоТест», регистрационное удостоверение № 29/20010702/6102-04 в ГРМИ). Активность ферментов оценивали по оптической плотности площади гранул ферментной реакции и общему продукту реакции.

Активность СДГ в основных и малых популяциях лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом на проточном цитометре CYTOMICS FC500 [14]. Метод основан на увеличении гранулярности клеток (показатель бокового светорассеяния – SSC) после проведения цитохимической реакции на выявление активности фермента в пермеабиллизированных и окрашенных моноклональными антителами клетках.

Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$). Достоверность результатов оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, за достоверные принимали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

У детей с БВ оценка основных популяций лимфоцитов показала достоверные изменения процентного состава Т-лимфоцитов вследствие увеличения доли цитотоксических Т-лимфоцитов с возрастом. Процентное содержание В-лимфоцитов достоверно снижалось с возрастом. Относительное количество Т-хелперов, NK-клеток, активированных Т-лимфоцитов (CD3HLA-DR), а также NKT-клеток не зависело от возраста детей. Абсолютное количество основных популяций уменьшалось с возрастом аналогично возрастной динамике снижения абсолютного числа лимфоцитов крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели основных популяций лимфоцитов у детей с БВ в зависимости от возраста

Популяция	Группы по возрасту			Уровень достоверности		
	6–8 лет (n=7)	9–11 лет (n=17)	Старше 12 лет (n=49)	p1–2	p2–3	p1–3
LPh abs	3140 [2600; 3564]	2098 [1695; 2511]	1981 [1443; 2281]	0.013	0.491	0.004
CD3% LPh	70.6 [62.4; 75.0]	73.5 [70.7; 76.2]	77.0 [71.7; 83.0]	0.114	0.215	0.018
CD3abs	2213 [1890; 2612]	1523 [1187; 1856]	1535 [1137; 1778]	0.001	0.960	0.000
CD4% LPh	38.5 [37.1; 55.9]	45.1 [37.8; 46.1]	46.8 [39.8; 51.2]	0.970	0.153	0.592
CD4abs	1369 [1195; 1918]	909 [616; 1010]	848 [622; 1156]	0.001	0.770	0.000
CD8% LPh	21.4 [21.0; 22.3]	26.5 [22.5; 29.7]	26.4 [22.5; 32.1]	0.065	0.462	0.010
CD8abs	764 [536; 886]	567 [382; 612]	536 [385; 695]	0.023	0.813	0.025
CD19% LPh	19.6 [12.4; 20.7]	12.9 [9.7; 19.4]	11.6 [9.4; 14.5]	0.130	0.099	0.019
CD19 abs	641 [290; 772]	304 [177; 392]	235 [155; 292]	0.013	0.341	0.000
NK% LPh	8.5 [7.2; 21.5]	8.6 [5.7; 16.5]	10.5 [6.0; 13.6]	0.382	0.749	0.512
NK abs	316 [168; 821]	175 [128; 272]	204 [87; 320]	0.047	0.994	0.049
CD4/CD8	1.85 [1.67; 2.64]	1.65 [1.27; 2.10]	1.63 [1.41; 2.18]	0.166	0.663	0.275
CD3HLA-DR% LPh	3.8 [3.5; 7.0]	4.2 [3.5; 10.8]	6.4 [4.7; 9.5]	0.494	0.427	0.066
CD3HLA-DR abs	135 [108; 203]	95 [53; 204]	120 [80; 182]	0.534	0.544	0.543
NKT% LPh	2.6 [1.8; 4.1]	2.7 [1.1; 3.6]	2.9 [1.7; 4.8]	0.757	0.095	0.545
NKT abs	104 [62; 126]	44 [19.3; 61.0]	54 [32; 86]	0.047	0.133	0.222

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Показатели малых популяций лимфоцитов у детей с БВ в зависимости от возраста

Популяция	Группы по возрасту			Уровень достоверности		
	6–8 лет (n = 7)	9–11 лет (n = 17)	Старше 12 лет (n = 50)	p1–2	p2–3	p1–3
Treg% LPh	4.4 [4.0; 5.0]	4.4 [3.6; 4.9]	4.2 [3.4; 5.3]	0.951	0.903	0.896
Treg abs	140 [102; 189]	91 [62; 119]	79 [63; 110]	0.005	0.563	0.001
Thact% LPh	3.1 [2.2; 6.5]	7.5 [5.3; 9.8]	7.3 [5.5; 9.2]	0.028	0.994	0.013
Thact abs	84 [70; 216]	154 [104; 191]	136 [88; 182]	0.644	0.770	0.677
Th2% LPh	1.0 [0.9; 1.2]	0.4 [0.3; 0.5]	0.7 [0.5; 1.01]	0.095	0.042	0.235
Th2abs	31 [21; 42]	7 [5; 10]	12 [9,0; 15,0]	0.194	0.119	0.059
Th17% LPh	4.4 [3.8; 6.4]	8.2 [6.6; 10.1]	9.6 [7.0; 12.9]	0.003	0.126	0.000
Th17abs	144 [119; 210]	147 [120; 183]	164 [134; 225]	0.852	0.232	0.527
B1% CD19	34.45 [27.05; 46.15]	27.3 [25.35; 34.7]	38.7 [17.2; 47.5]	0.266	0.910	0.293
B1abs	222 [116; 284]	59 [36; 129]	59 [37; 116]	0.053	0.819	0.010
B2% CD19	65.55 [53.85; 72.95]	72.7 [65.3; 74.65]	61.3 [52.50; 82.80]	0.866	0.007	0.154
B2abs	338 [187; 550]	240 [98; 281]	135 [98; 203]	0.142	0.034	0.007

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

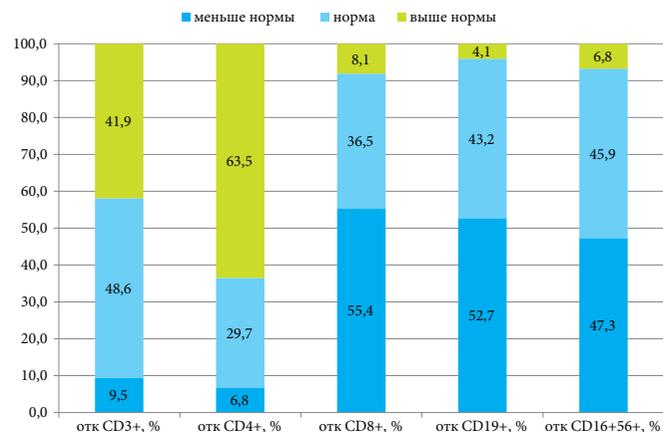


Рис. 1. Распределение пациентов с БВ в зависимости от индивидуальных отклонений основных популяций лимфоцитов

Получено достоверное увеличение процентного содержания Thact и Th17 с возрастом, а доля Treg и Th2, B1 и B2-лимфоцитов не зависела от возраста. Наблюдалось изменение соотношения B1 и B2-субпопуляций: увеличение количества B2 (%CD19) и снижение количества B1 (%CD19) с возрастом. Абсолютное количество Treg, B1- и B2-лимфоцитов достоверно снижалось с возрастом пациентов (табл. 2).

Показатели содержания популяций лимфоцитов у детей с БВ в основном соотносятся с возрастными референсными значениями здоровых детей, тем не менее отмечен значительный разброс индивидуальных показателей. Для выявления наиболее типичных изменений популяций лимфоцитов у детей с БВ мы провели анализ индивидуальных отклонений от возрастных нормативных диапазонов.

Наиболее частым изменением у детей с БВ было повышение уровня Т-клеток в 42% наблюдений за счет популяции Т-хелперов (64%), при этом в 55% случаев отмечалось снижение процента цитотоксических Т-лимфоцитов. Содержание В-клеток и НК-клеток в 50% наблюдений было снижено и в 43–46% находилось в пределах референсных значений. Стоит отметить небольшой процент пациен-

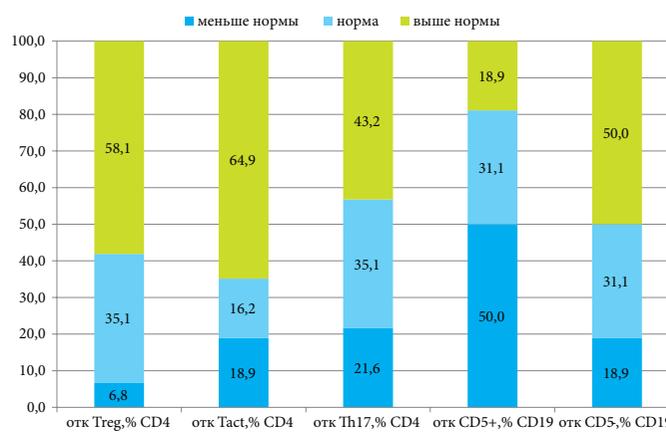


Рис. 2. Распределение пациентов с БВ в зависимости от индивидуальных отклонений малых популяций лимфоцитов

тов с повышением содержания В-лимфоцитов, НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов в 4.1; 6.8 и 8.1% случаев соответственно (рис. 1).

При анализе малых популяций лимфоцитов у детей с БВ показано, что содержание Treg повышено у 58%, Thact – у 65% и Th17 – у 43% пациентов (рис. 2). У половины пациентов наблюдалось изменение субпопуляционного состава В-клеток: снижение процента B1- и увеличение B2-лимфоцитов (процент от CD19⁺).

Исследование активности дегидрогеназ лимфоцитов у детей с БВ выявило снижение активности ферментов вне зависимости от возраста. При этом степень снижения ферментов была разной: СДГ в среднем на 27%, НАДН-ДГ – на 16%. ЛДГ – на 36% от показателей условно здоровых детей. Стоит отметить, что снижение активности дегидрогеназ (продукта ферментной реакции) обусловлено снижением площади ферментной реакции, а не оптической плотности гранул (табл. 3).

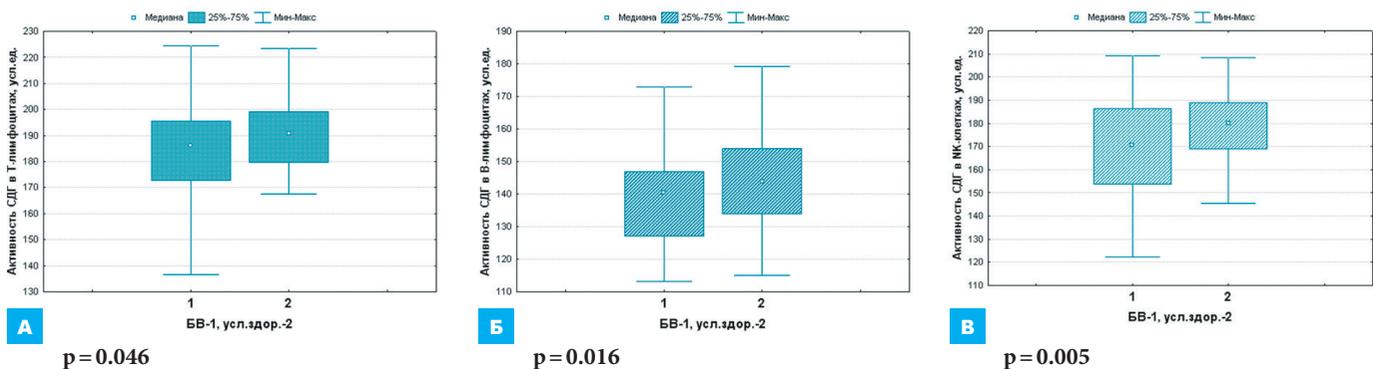
Исследование активности СДГ в Т-, В-лимфоцитах и НК-клетках выявило достоверное снижение активности фермента во всех основных популяциях у детей с БВ относительно группы сравнения (рис. 3).

Таблица 3

Показатели активности дегидрогеназ лимфоцитов у детей с БВ и в группе сравнения (усл. ед.)

Фермент	Показатель активности	Болезнь Вильсона – Коновалова	Группа сравнения	Достоверность
СДГ	Оптическая плотность общая	0.42 [0.32; 0.52]	0.42 [0.39; 0.45]	0.816
	Площадь ферментной реакции	10.5 [8.9; 12.2]	13.9 [13.3; 14.9]	0.000
	Продукт ферментной реакции	743 [649; 942]	1025 [961; 1085]	0.000
НАДН-ДГ	Оптическая плотность общая	0.39 [0.29; 0.48]	0.39 [0.35; 0.42]	0.659
	Площадь ферментной реакции	10.3 [8.1; 13.3]	12.7 [11.7; 13.4]	0.001
	Продукт ферментной реакции	728 [623; 855]	867 [791; 972]	0.000
ЛДГ	Оптическая плотность общая	0.32 [0.24; 0.4]	0.33 [0.32; 0.35]	0.247
	Площадь ферментной реакции	6.6 [5.1; 8.0]	9.3 [8.5; 10]	0.000
	Продукт ферментной реакции	367 [303; 456]	579 [447; 671]	0.000

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.



Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Рис. 3. Активность СДГ в популяциях Т- (А), В-лимфоцитах (Б) и НК-клетках (В) у детей с БВ и в группе сравнения

Прямой зависимости активности СДГ от возраста детей с БВ выявлено не было. Тем не менее большой разброс показателей активности ферментов позволяет предположить, что изменение активности связано с тяжестью заболевания на момент обследования. Были проанализированы изменения активности СДГ и количественные характеристики малых популяций лимфоцитов в зависимости от стадии фиброза печени у детей с БВ.

Анализ показал увеличение абсолютного количества Treg при F0 и F1 стадиях фиброза. С увеличением стадии фиброза печени содержание Treg достоверно снижается и на стадиях F2–3 и F4 не превышает возрастных нормативных показателей (рис. 4 А). Абсолютное количество Th17-лимфоцитов в 38% случаев было выше возрастных нормативных показателей, однако достоверной зависимости от стадии фиброза выявлено не было (рис. 4 Б). Наибольшее количество пациентов с повышенным содержанием Th17 выявлено на стадиях F2–3 фиброза печени.

Активность СДГ в популяции Treg достоверно снижается с увеличением стадии фиброза печени и при стадии F4 достоверно ниже показателей условно здоровых детей (рис. 4 В), в то время как активность СДГ в Th17-лимфоцитах при всех стадиях фиброза соответствует значениям показателя у здоровых детей (рис. 4 Г).

Обсуждение

Выявлена зависимость показателей клеточного иммунитета от возраста детей с БВ. В результате анализа получены характерные особенности субпопуляционного состава лимфоцитов – повышение содержания Т-клеток вследствие популяции Т-хелперов при снижении цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток на фоне повышения Thact, Th17-лимфоцитов и Treg.

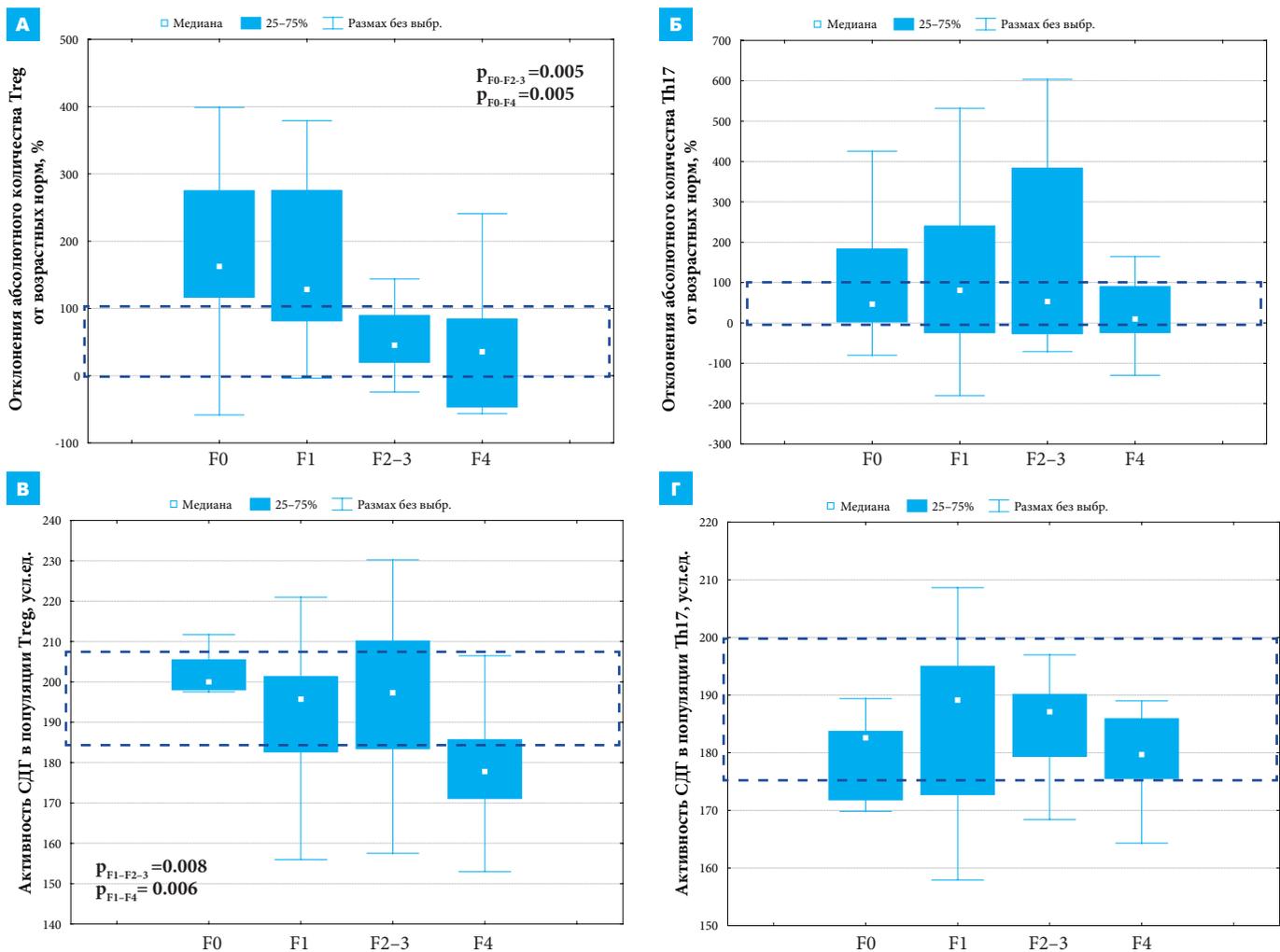
Динамика изменений основных популяций лимфоцитов повторяет таковую у условно здоровых детей, тем не менее отмечены отклонения многих показателей от возрастных нормативных значений [22].

Выявленные особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с БВ свидетельствуют о вовлеченности Т-клеточного звена иммунитета в процесс фиброза печени, как это показано при других заболеваниях печени. В частности сообщалось, что различные стадии фиброза при неалкогольной жировой печени сопровождаются накоплением в тканях печени субпопуляций Т-клеток и НК-клеток с различными функциями и фенотипами, что обычно приводит к провоспалительным эффектам [23].

Считается, что Th17-лимфоциты вызывают развитие фиброза печени при различных заболеваниях [24]. Нами не было отмечено прямой зависимости содержания Th17 и стадии фиброза печени, однако наибольшее количество пациентов с повышенным содержанием Th17 выявлено на стадиях F2–3 фиброза печени, при которых происходят самые активные воспалительные процессы в паренхиме печени.

У детей с БВ выявлено снижение активности ферментов энергетического метаболизма в лимфоцитах крови как окислительного фосфорилирования, так и гликолиза, что согласуется с данными S. Dev о наличии митохондриальной дисфункции в клетках печени при БВ [5]. Вероятно, что повышенная концентрация меди приводит к снижению метаболической активности во всех клетках организма, включая иммунокомпетентные.

Известно, что изменение метаболизма иммунокомпетентных клеток напрямую влияет на выполнение ими своих функций [9–12]. В нашей работе продемонстрировано, что



Примечание. Диапазон нормативных значений выделен пунктиром.

Рис. 4. Содержание Treg и Th17-лимфоцитов и активность СДГ в них при разных стадиях фиброза печени у детей с БВ.

повышенное содержание Treg-клеток сопровождалось снижением активности СДГ (ключевого митохондриального фермента) в них. Вероятно, снижение активности СДГ приводит к снижению супрессорной функции Treg, что обуславливает дисбаланс иммунного ответа и неспособность организма контролировать воспалительные процессы в печени.

С учетом накопленных знаний о метаболизме клеток иммунной системы мы считаем необходимым исследовать не только количественные характеристики клеток, но и их функциональную активность. Это открывает перед исследователями перспективы поиска способов коррекции митохондриальных дисфункций и теоретической возможности замедления течения процессов фиброза печени и, соответственно, улучшения качества жизни у детей с болезнью Вильсона – Коновалова. В частности, предложен вариант коррекции митохондриальных нарушений с помощью применения омега-3 жирных кислот, рассматриваются перспективы использования статинов для лечения гиперлипидемии [25].

Заключение

Показатели активности дегидрогеназ и субпопуляционного состава лимфоцитов могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки степени фиброза пече-

ни у детей с БВ. При относительно умеренных изменениях количественных характеристик клеточного иммунитета существенное влияние на функциональную активность популяций лимфоцитов могут оказывать изменения метаболизма. Выявленные нарушения ферментного статуса лимфоцитов вносят вклад в понимание патогенеза формирования фиброза печени и определяют необходимость поиска возможной фармакологической коррекции выявленных иммунологических и метаболических нарушений у детей с БВ.

Литература

1. Фисенко А.П. и др. Болезнь Вильсона у детей. – М: НМИЦ здоровья детей. – 2019. – С. 84. [Fisenko A.P. et al. Wilson's disease in children. – Moscow: National Medical Research Center for Child Health. – 2019. – P. 84. In Russian].
2. Lu Z.K. et al. Phenotypes and ATP7B gene variants in 316 children with Wilson disease // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2022. – V. 60. – № 4. – P. 317–322. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210827-00708.
3. Salman H.M. et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review // J. Clin. Lab. Anal. – 2022. – V. 36. – №. 2. – P. e24191. DOI: 10.1002/jcla.24191.

4. Przybyłkowski A. et al. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – V. 33. – № 4. – P. 535–540. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001754.
5. Dev S. et al. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment // *Fron. Cell Dev. Biol.* – 2022. – V. 10 – № 871877. – P. 1–8. DOI: 10.3389/fcell.2022.871877.
6. Roehlen N. et al. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives // *Cells.* – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 875. DOI: 10.3390/cells9040875.
7. Курбатова О.В. и др. Особенности Т-клеточного звена иммунитета у детей с гликогеновой болезнью // *Российский иммунологический журнал.* – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 331–334. [Kurbatova O.V. et al. Characteristics of the T-cell immunity in children with glycogen storage disease // *Russian Journal of Immunology.* – 2014. – V. 8. – № 3. – P. 331–334. In Russian].
8. Курбатова О.В. и др. Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона-Коновалова при разных стадиях фиброза печени // *Российский иммунологический журнал.* – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 453–460. [Kurbatova O.V. et al. Features of immune status in children with Wilson–Konovalov disease at different stages of liver fibrosis // *Russian Journal of Immunology.* – 2022. – V. 25. – № 4. – P. 453–460. In Russian]. DOI: 10.46235/1028-7221-1193-FOI.
9. Angajala A. et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immunometabolism // *Front. Immunol.* – 2018. – V. 9. – № 1605. – P. 1–19. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01605.
10. Ron-Harel N. et al. Mitochondrial metabolism in T cell activation and senescence: a mini-review // *Gerontology.* – 2015. – V. 61. – № 2. – P. 131–138. DOI: 10.1159/000362502.
11. Steinert E.M. et al. Mitochondrial metabolism regulation of t cell-mediated immunity // *Annu. rev. immunol.* – 2021. – V. 39. – P. 395–416. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-082015.
12. Faas M.M. de Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* – 2020. – V. 1866. – № 10. – P. 1–13. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165845.
13. Кольман Я. и др. Наглядная биохимия. – М.: Бином. Лаб. знаний. – 2011. – С. 469. [Kolman J. et al. Visual biochemistry. – Moscow: Binom. Lab. knowledge. – 2011. – P. 469. In Russian].
14. Петричук С.В. и др. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. – Патент на изобретение RU 2302635 C1, 10.07.2007. – Заявка № 2005141145/15 от 28.12.2005. [Petrichuk S.V. et al. Method for measuring the mitochondrial activity of lymphocytes. – Patent for invention RU 2302635 C1, 10.07.2007. – Application No. 2005141145/15 dated 12/28/2005. In Russian].
15. Радыгина Т.В. и др. Количественное определение ферментов дыхательной цепи лимфоцитов методом мультиплексного анализа // *Российский иммунологический журнал.* – 2017. – Т. 11 (20). – № 4. – С. 753–755. [Radygina T.V. et al. Quantification of lymphocyte respiratory chain enzymes by multiplex analysis // *Russian Journal of Immunology.* – 2017. – V.11 (20). – № 4. – P. 753–755. In Russian].
16. Voss K. et al. A guide to interrogating immunometabolism // *Nat. rev. Immunol.* – 2021. – V. 21. – № 10. – P. 637–652. DOI: 10.1038/s41577-021-00529-8.
17. Комах Ю.А. и др. Метаболическая терапия прогнозируемых осложнений у иммунокомпроментированных реципиентов перед повторной трансплантацией роговицы // *Российский иммунологический журнал.* – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 495–500. [Komakh Yu.A. et al. Metabolic therapy of predicted complications in immunocompromised recipients before repeated corneal transplantation // *Russian Journal of Immunology.* – 2021. – Vol. 24. – № 4. – P. 495–500. In Russian]. DOI: 10.46235/1028-7221-1076-МТО.
18. Бойко А.Н. и др. Роль митохондрий в реализации патологических механизмов врожденного иммунитета при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120. – № 7–2. – С. 32–37. [Boyko A.N. et al. The role of mitochondria in pathological mechanisms of innate immunity in multiple // *Journal of Neurology and Psychiatry.* C.C. Korsakov. – 2020. –V.120. – № 7–2. – P. 32–37. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro202012007232.
19. Коколина В.Ф. и др. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. – М.: Медпрактика. – 2006. – Т. 8. – С. 432. [Kokolina V.F. et al. Immunology of childhood // A practical guide to childhood diseases. – M.: Medpraktika. – 2006. – V. 8. – P. 432. In Russian].
20. Кулебина Е.А. и др. Валидация показателей транзитной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей // *Лечащий Врач.* – 2020. – № 8. – С. 57–60. DOI: 10.26295/OS.2020.26.84.009.
21. Хайдуков С.В. и др. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // *Российский иммунологический журнал.* – 2014. – Т. 8. – № 4 (17). – С. 974–992. [Khaydukov S.V. The Standardized technology: "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometer-analyzers" // *Russian Journal of Immunology.* – 2014. – V. 8. – № 4 (17). – P. 974–992. In Russian].
22. Топтыгина А.П. и др. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // *Медицинская иммунология.* – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 409–420. [Toptygina A.P. et al. Age-dependent changes of T-regulatory and Th17 subset levels in peripheral blood from healthy humans // *Medical Immunology.* – 2017. – V. 19. – № 4. – P. 409–420. In Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-420.
23. Gebru Y.A. et al. T Cell Subsets and Natural Killer Cells in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – № 12190. – P. 1–15. DOI: 10.3390/ijms22212190.
24. Li N. et al. Interleukin-17 in Liver Disease Pathogenesis // *Semin. liver dis.* – 2021. – V. 41. – № 4. – P. 507–515. DOI: 10.1055/s-0041-1730926.
25. Cooper J. et al. Liver Disease: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *FP essentials.* – 2021. – V. 511. – P. 29–35.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПРИ НАРУШЕННОМ ГРАФИКЕ ВАКЦИНАЦИИ

Н.Е. Ткаченко¹, Д.С. Ясаков^{1*}, А.П. Фисенко^{1,2}, С.Г. Макарова^{1,2}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

THE IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNIZATION AGAINST HEPATITIS B IN CHILDREN WITH THE DISRUPTED VACCINATION SCHEDULE

N.E. Tkachenko¹, D.S. Yasakov^{1*}, A.P. Fisenko^{1,2}, S.G. Makarova^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*E-mail: dmyasakov@mail.ru

Аннотация

Иммунизация против вирусного гепатита В (ВГВ) является единственным профилактическим средством против этого заболевания. Схема вакцинации против данной инфекции в Российской Федерации состоит из введения трех доз вакцины. В случае незавершенного курса вакцинации или грубого нарушения схемы титр антител может не достичь протективного уровня (≥ 10 мМЕ/мл), что способствует повышению риска первичного инфицирования ВГВ. **Цель** – оценить иммунологическую эффективность вакцинации против гепатита В у привитых с нарушением графика здоровых детей и детей, имеющих хронические заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 120 детей в возрасте от 1 до 11.7 лет с нарушенным графиком иммунизации против ВГВ. Все дети, трижды вакцинированные против ВГВ, были последовательно разделены на четыре группы в зависимости от интервала между первой и третьей вакцинациями. Всем детям был проведен анализ крови на антитела к вирусному гепатиту В (анти-НВs) после третьей иммунизации. **Результаты.** Средняя концентрация антител у детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 35 месяцев, была значимо выше, чем у детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 36 месяцев ($p = 0.048$). Средняя концентрация антител, а также возраст детей и интервалы между введениями вакцин у практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями значимо не отличались. **Заключение.** Нарушение графика вакцинации против вирусного гепатита В в виде увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины выше 36 месяцев приводит к статистически значимо более низкой концентрации защитных антител у детей.

Ключевые слова: гепатит В, дети, вакцинация, прививки, график вакцинации.

Abstract

Immunization against hepatitis B (HBV) is the only preventive measure against this disease. The vaccination scheme against this infection in the Russian Federation consists of administration of three doses of the vaccine. In case of incomplete or disrupted vaccination, the antibody titer may not reach the protective level (≥ 10 mMU/ml) what increases the risk of primary HBV infection. **Purpose.** To assess the immunological efficiency of vaccination against hepatitis B in healthy children and children with chronic diseases and in case of disrupted vaccination. **Materials and methods.** 120 children, aged 1–11.7, with disrupted immunization against HBV were taken into the trial. All children, who were vaccinated against HBV three times, were divided into 4 groups depending on the interval between the first and third vaccinations. Blood tests for HBV antibodies after vaccination were made in all children after the third vaccination. **Results.** The average concentration of antibodies in children vaccinated with three dosages within 35 months was significantly higher than in children vaccinated with three dosages within more than 36 months ($p = 0.048$). The average concentration of antibodies, as well as children's age and intervals between vaccine administration in healthy children and in children with chronic diseases did not differ significantly. **Conclusion.** A disrupted vaccination against hepatitis B in the form of increased interval between the first and third vaccine administration more than 36 months leads to significantly lower concentration of protective antibodies in children.

Key words: hepatitis B, children, vaccination, vaccination schedule.

Ссылка для цитирования: Ткаченко Н.Е., Ясаков Д.С., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Иммунологическая эффективность иммунизации детей против гепатита В при нарушенном графике вакцинации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 12–16.

Иммунизация против вирусного гепатита В (ВГВ) является единственным профилактическим средством против этого заболевания [1]. Схема вакцинации против этой инфекции в Российской Федерации состоит из

введения трех доз вакцины против ВГВ в первые сутки жизни, в возрасте одного и в возрасте шести месяцев (0–1–6) [2], что приводит к образованию необходимого защитного уровня антител у подавляющего числа при-

витых лиц (≥ 10 мМЕ/мл) [1]. В случае незавершенного курса вакцинации или грубого нарушения схемы титр антител может не достичь протективного уровня, что способствует повышению риска первичного инфицирования ВГВ. При этом незначительные отклонения от схемы иммунизации в сторону укорочения или удлинения интервалов между первыми двумя дозами не оказывает существенного влияния на иммуногенность вакцин или на конечное содержание антител в сыворотке крови [3, 4]. Поэтому вакцинация, проведенная в течение одного года, считается законченной и адекватной по схеме [5]. Однако в настоящее время не существует критериев оценки напряженности иммунитета против ВГВ у лиц, привитых с нарушением графика, особенно в отношении увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины. Актуальными являются также вопросы о схеме вакцинации и мониторинге иммунного ответа у лиц, привитых против этой инфекции [6]. Важно отметить, что нарушение графика вакцинации у детей является одной из острейших проблем для нашей страны по причине частых необоснованных медицинских отводов от прививок [7].

Цель исследования – оценить иммунологическую эффективность вакцинации против гепатита В у привитых с нарушением графика здоровых детей и детей, имеющих хронические заболевания.

Материалы и методы

На базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации и отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено одномоментное сравнительное исследование. В исследование было включено 120 детей в возрасте от 1 до 11,7 лет (в среднем 2,3 (1,7; 3,5) года) с нарушенным графиком иммунизации против вирусного гепатита В. На момент начала исследования всем детям планировалось введение третьей дозы вакцины. По принципу длительности интервала между первой и третьей вакцинацией дети были последовательно разделены на четыре группы.

Вначале разделение всех детей было проведено на следующие две группы: детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 12–35 месяцев (группа 1, $n = 82$), и детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 36 месяцев (группа 2, $n = 38$).

Для следующего анализа все дети были разделены уже на другие две группы: детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 12–23 месяцев (группа 3, $n = 51$), и детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 24 месяцев (группа 4, $n = 69$).

Анализ крови на антитела к вирусному гепатиту В (анти-НВs) после иммунизации, а также тестирование ребенка на наличие инфицирования ВГВ проводили через 1–3 месяца после третьей вакцинации.

Все родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- в группу 1: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины от 12 до 35 месяцев;

- в группу 2: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины более 36 месяцев;
- в группу 3: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины от 12 до 23 месяцев;
- в группу 4: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины более 24 месяцев.

Тестирование на наличие вируса гепатита В произведено на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i1000 с помощью хемилюминесцентного теста ARCHITECT HBsAg Qualitative II. Уровень анти-НВs определяли также на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i1000 с использованием хемилюминесцентной технологии Хемифлекс.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных данных представлено с указанием среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей. Сравнение количественных данных между группами выполнено с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат. Различия оценивали как достоверные при $p < 0.05$.

Результаты

Тестирование на HBsAg показало отрицательный результат у всех включенных в исследование детей.

Подавляющее число детей (87,5%) получили первую вакцину против ВГВ в первые сутки жизни. Все обследованные дети фактически были привиты в нарушение общепринятой схемы вакцинации против ВГВ (0–1–6).

Согласно данным анамнеза жизни детей, 62 ребенка (51,7%) из всех обследованных детей были практически здоровы, у 58 детей (48,3%) ранее были диагностированы различные хронические заболевания (табл. 1).

Возраст детей группы 1 и группы 2 значительно отличался только на момент третьего введения вакцины (табл. 2). Более того, нами выявлена статистически значимая разница между группами в отношении интервала V2–V3 (табл. 2).

Средняя концентрация антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл у детей группы 1 оказалась значимо выше, чем у детей группы 2 (табл. 2).

В то же время доля детей с титром анти-НВs более 1000 мМЕд/мл, а также доли детей с титром анти-НВs в пределах 10–100 мМЕд/мл и до 10 мМЕд/мл в группе 1 статистически значимо не отличались от этих показателей в группе 2 (рис. 1).

Стоит отметить, что структура обеих групп по факту наличия хронических заболеваний у детей статистически значимо не различалась ($p = 0.53$): в группе 1 было 38 детей (46,3%) с хроническими заболеваниями, а в группе 2 – 20 детей (52,6%).

Хронические заболевания обследованных детей

Диагноз	n (%)	
	мальчики	девочки
Перинатальное поражение ЦНС	7 (5.8%)	8 (6.7%)
Атопический дерматит	9 (7.5%)	14 (11.7%)
Пищевая аллергия	8 (6.7%)	15 (12.5%)
Поллиноз	4 (3.3%)	2 (1.7%)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Детский церебральный паралич	0	3 (2.5%)
Лекарственная аллергия	1 (0.8%)	0
Галактоземия	0	1 (0.8%)
Пиелюктазия	1 (0.8%)	0
Множественные пороки развития	1 (0.8%)	0
Синдром Маршалла	1 (0.8%)	0
Язвенный колит	1 (0.8%)	0
Хронический тонзиллит	1 (0.8%)	0
Талассемия	0	1 (0.8%)
Митохондриальная энцефалопатия	1 (0.8%)	0
Гемигипертрофия	1 (0.8%)	0
Множественные пороки развития	1 (0.8%)	0

Таблица 2

Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у детей групп 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n = 82)			Группа 2 (n = 38)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–93	3.1 ± 13.7	0 (0; 0)	0–17	0.7 ± 2.9	0 (0; 0)	0.58
Возраст детей при V2, мес.	1–94	13.1 ± 15.2	11 (3; 19)	1–70	17.8 ± 20.4	8 (1.2; 34.2)	0.61
Возраст детей при V3, мес.	12–123	24.9 ± 14.7	22 (18; 28.7)	36–141	56.1 ± 22.8	46.5 (42; 64)	< 0.001
Интервал между V1 и V3, мес.	12–34	21.9 ± 6.7	21 (18; 27)	36–141	55.5 ± 22.5	46.5 (40.5; 64)	< 0.001
Интервал между V1 и V2, мес.	1–32	9.9 ± 9.7	4 (1; 18)	1–70	17.1 ± 20.4	6 (1.3; 34.3)	0.24
Интервал между V2 и V3, мес.	1–33	11.9 ± 9.4	11.5 (2; 19.8)	1–137	38.3 ± 32.7	36.5 (4; 53.8)	< 0.001
Титр анти-НВs после V3, мМЕд/мл	1.3–984.8	403.9 ± 285.7	391.2 (181.1; 617.2)	0.3–714.7	240.4 ± 228.6	185.5 (12.9; 389.4)	0.048

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

Возраст детей группы 3 и группы 4 также значимо отличался только на момент третьего введения вакцины (табл. 3). Также была выявлена статистически значимая разница между группами в отношении интервала V2–V3 (табл. 3).

При этом значимость различий между группами 3 и 4 в отношении средней концентрации антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл носила лишь характер тенденции (табл. 3).

Структура обеих групп по факту наличия хронических заболеваний у детей также статистически значимо не различалась ($p = 0.9$): в группе 3 было 25 детей (49%) с хроническими заболеваниями, а в группе 4 – 33 ребенка (47.8%).

Доля детей с титром анти-НВs более 1000 мМЕд/мл, а также доли детей с титром анти-НВs в пределах 10–100 мМЕд/мл и до 10 мМЕд/мл в группе 3 статистически значимо не отличались от этих показателей в группе 4 (рис. 2).

Средняя концентрация антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл, а также возраст детей и интервалы между введениями вакцин у практически здоровых детей

и детей с хроническими заболеваниями значимо не отличались (табл. 4).

Согласно результатам опубликованного нами ранее исследования [8], дети, имевшие хронические заболевания, статистически значимо чаще имели титр анти-НВs выше 1000 мМЕд/мл после третьей вакцинации, чем здоровые дети ($p = 0.012$). Данная статистическая значимость различий нивелировалась в настоящем исследовании при увеличении выборки обследованных детей (рис. 3, $p = 0.14$).

Все шестеро детей, имевших уровень анти-НВs ниже протективного (менее 10 мМЕд/мл), а также один ребенок, имевший пограничный уровень антител (13.87 мМЕд/мл), были иммунизированы бустерной дозой вакцины против ВГВ. Через 30 дней, согласно проведенному анализу крови, концентрация антител против гепатита В у каждого из них превышала 1000 мМЕд/мл.

Обсуждение

Соблюдение графика иммунизации, в том числе против вирусного гепатита В, – одна из главных проблем вакцинопрофилактики. Согласно мнению экспертов

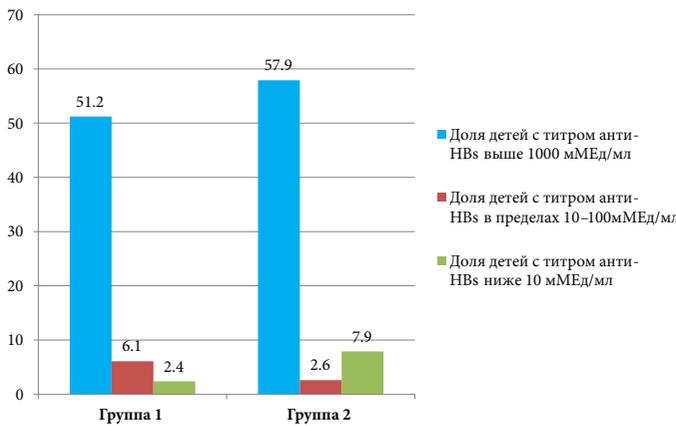


Рис. 1. Распределение детей групп 1 и 2 по уровню образования антител, %

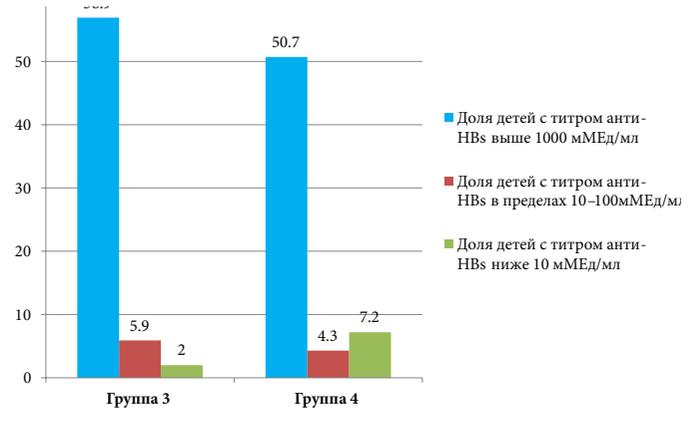


Рис. 2. Распределение детей групп 3 и 4 по уровню образования антител, %

Таблица 3

Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у детей групп 3 и 4

Показатель	Группа 3 (n = 51)			Группа 4 (n = 69)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–79	2.7 ± 11.5	0 (0; 0)	0–93	2.0 ± 11.5	0 (0; 0)	0.34
Возраст детей при V2, мес.	1–80	10.5 ± 12.4	9 (2; 16)	1–94	17.6 ± 19.3	11 (2; 27)	0.09*
Возраст детей при V3, мес.	12–85	20.1 ± 10.6	19 (15; 21.5)	24–141	45.6 ± 23.4	37 (31; 50)	< 0.001
Интервал между V1 и V3, мес.	12–23	17.5 ± 4.1	18 (15; 21)	24–141	43.6 ± 21.3	36 (29; 49)	< 0.001
Интервал между V1 и V2, мес.	1–22	7.7 ± 7.3	4 (1; 14)	1–70	15.5 ± 17.1	6 (1; 27)	0.047
Интервал между V2 и V3, мес.	1–22	9.6 ± 7.2	11 (2; 16.5)	1–137	28.1 ± 27.8	26 (2; 39)	< 0.001
Титр анти-НВс после V3, мМЕд/мл	2.0–984.8	437.2 ± 298.2	423.9 (191.8; 694.7)	0.3–946.5	305.3 ± 256.6	217.7 (129.3; 481.5)	0.09*

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

* Тенденция к статистической значимости.

Таблица 4

Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями

Показатель	Практически здоровые дети (n = 62)			Дети с хроническими заболеваниями (n = 58)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–93	3.2 ± 15.5	0 (0; 0)	0–19	1.3 ± 4.1	0 (0; 0)	0.37
Возраст детей при V2, мес.	1–94	15.1 ± 18.4	11.5 (1.5; 20)	1–70	14.0 ± 15.7	8 (2.2; 19.7)	0.89
Возраст детей при V3, мес.	12–123	34.8 ± 23.0	27.5 (20.2; 38.2)	13–141	34.7 ± 22.9	28.5 (20; 42)	0.85
Интервал между V1 и V3, мес.	12–91	31.6 ± 18.7	27 (19.3; 36)	13–141	33.5 ± 23.1	26.5 (19.3; 41.5)	0.91
Интервал между V1 и V2, мес.	1–63	11.7 ± 13.0	5.5 (1; 18.8)	1–70	12.7 ± 15.7	5.5 (1; 18)	0.98
Интервал между V2 и V3, мес.	1–90	19.9 ± 21.6	13 (2; 27.8)	1–137	20.7 ± 25.4	14.5 (2; 26.3)	0.94
Титр анти-НВс после V3, мМЕд/мл	0.3–825.0	339.5 ± 265.6	276.6 (162.6; 429)	1.3–984.8	382.5 ± 300.8	460.7 (110.0; 576.5)	0.63

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017), проведение бустерной вакцинации против вирусного гепатита В в случае нарушения графика не требуется. При этом введение четвертой дозы в составе комбинированных вакцин допускается. Также в позиционном документе указано, что увеличение интервалов между введениями доз вакцин может даже увеличить конечный титр anti-НВс [9]. Однако проведенное нами исследование показало другие результаты: средний уровень антител к гепатиту В оказался значимо ниже у детей, иммунизированных с интервалом более 36 месяцев между первым и третьим введением вакцины (p = 0.048). Дальнейший анализ показал, что увеличение

интервала между первым и третьим введением вакцины выше 24 месяцев не является значимым в отношении концентрации анти-НВс. Таким образом, критичным является удлинение интервала между первым и последним введением вакцины более 36 месяцев.

Согласно позиционному документу ВОЗ, исследование напряженности иммунитета к вирусному гепатиту В необходимо только у детей, имеющих иммунодефицитные состояния или рожденных от HBsAg-позитивных матерей. При этом доля практически здоровых взрослых и детей, недостаточно вырабатывающих антитела в ответ на введение вакцины против ВГВ (10–100 мМЕ/мл), может достигать 10% [10].

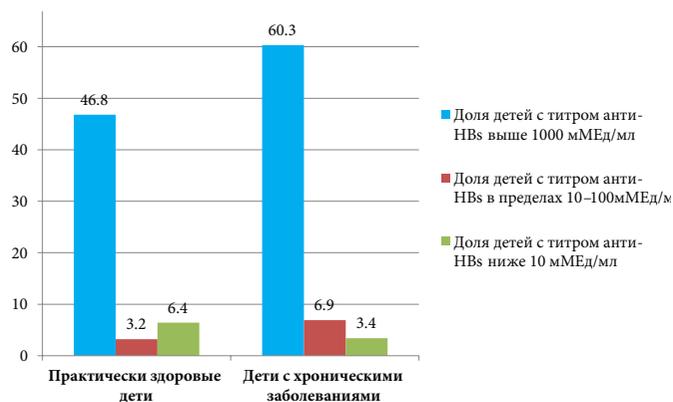


Рис. 3. Распределение практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями по уровню образования антител, %

В настоящем исследовании доля детей, неиммунных к первичной серии вакцинации и вакцинированных с интервалом более 36 месяцев между первым и третьим введением вакцины, статистически значимо не отличалась от доли детей, вакцинированных в интервале до 35 месяцев (7.9% в сравнении с 2.4%, $p = 0.09$). При этом значимость различий имела только характер тенденции, что, вероятно, связано с относительно небольшим объемом выборки.

Важно отметить, что бустерная вакцинация позволила достичь высокого протективного титра антител к вирусному гепатиту В у всех неиммунных детей, что подтверждает необходимость такой тактики в случае недостаточного иммунного ответа [11].

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что нарушение графика вакцинации против вирусного гепатита В в виде увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины выше 36 месяцев приводит к статистически значимо более низкой концентрации защитных антител у детей. Введение дополнительной дозы вакцины позволяет достичь высокого иммунного ответа у всех детей, не имевших протективного титра антител к вирусному гепатиту В после первичной серии иммунизации.

При анализе результатов исследования выявлено, что наличие хронических заболеваний у детей не снижает иммунный ответ вследствие введения вакцины против гепатита В даже в случае нарушения схемы вакцинации.

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость усиленного мониторинга вакцинации согласно утвержденному национальному календарю профилактических прививок, в том числе у детей с хроническими заболеваниями.

Литература

1. Озерцовский Н.А. и др. Вакцинопрофилактика гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 2. – № 81. – С. 87–95. [Ozereckovskij N.A. et al. Hepatitis B vaccination // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. – 2015. – V. 2. – № 81. – P. 87–95. In Russian].
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.06.2001 № 229

«О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [About the national schedule of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.06.2001 № 229. In Russian].

3. Duval B. et al. Seroprotection rates after late doses of hepatitis B vaccine // Pediatrics. – 2002. – V. 109. – P. 350–351.
4. Halsey N.A. et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at early intervals // Pediatrics. – 1999. – № 103. – P. 1243–1247.
5. Письмо Федерального медико-биологического агентства от 20.08.2020 № 32-024/634 «О направлении рекомендаций по догоняющей иммунизации». [On the direction of recommendations on catch-up immunization: Letter of the Federal Medical and Biological Agency dated 20.08.2020 № 32-024/634. In Russian].
6. Ткаченко Н.Е. и др. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 313–317. [Tkachenko N.E. et al. Current problems of hepatitis B vaccination // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2020. – V. 23. – № 5. – P. 313–317. In Russian].
7. Бучкова Т.Н. и др. Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В // Детские инфекции. – 2012. – № 3. – С. 36–38. [Buchkova T.N. et al. Reasons for late vaccination against hepatitis B // Detskie infekcii. – 2012. – № 3. – P. 36–38. In Russian].
8. Ясаков Д.С. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации против гепатита В при нарушениях графика вакцинации здоровых детей и больных с хроническими формами патологии // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 163–167. [Yasakov D.S. et al. Immunological efficacy of vaccination against hepatitis B in cases of violations of the vaccination schedule of healthy children and patients with chronic forms of pathology // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2021. – V. 24. – № 3. – P. 163–167].
9. Всемирная организация здравоохранения. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2017. – Т. 27. – № 92. – С. 369–392. [World Health Organization. Weekly epidemiological bulletin. – 2017. – V. 27. – № 92. – P. 369–392. In Russian] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
10. Zuckerman J.N. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines // J. Med. Virol. – 2006. – V. 78. – P. 169–177.
11. Ponde R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity // Arch. Virol. – 2019. – V. 164. – № 11. – P. 2645–2658.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ СРЕДИ СОВРЕМЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ: ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

М.Г. Галицкая^{1*}, С.Г. Макарова^{1,2}, А.П. Фисенко^{1,2}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

MODERN PARENTS'S COMPLIANCE TO VACCINATION: MAIN TRENDS, PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE THEM

M.G. Galitskaya^{1*}, S.G. Makarova^{1,2}, A.P. Fisenko^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*E-mail: galitskaya.mg@nczd.ru

Аннотация

Охват вакцинацией детей – важный показатель эффективной работы структур здравоохранения страны. В последние несколько лет в мире, в том числе и в России, наблюдается снижение охвата прививками детей, что создает угрозу распространения инфекций. Решающее значение для повышения охвата вакцинами имеет анализ приверженности врачей и родителей вакцинопрофилактике. Только понимание причин несоблюдения национального календаря профилактических прививок поможет разработать комплексные меры по укреплению доверия к вакцинопрофилактике. А научно обоснованные стратегии смогут противодействовать антивакцинальному лобби, что приведет к увеличению охвата прививками детей, защищая их от последствий вакциноуправляемых инфекций. **Цель** – провести анализ приверженности вакцинации родителей детей, выявить причины нарушения графика прививок, наметить пути решения проблемы низкого охвата прививками. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование родителей 500 детей, обратившихся за амбулаторной помощью к педиатру в консультативное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2022 г. Выполнен анализ вакцинального статуса пациентов, анализ приверженности вакцинации, выявлена причина нарушения графика прививок. **Результаты.** Выявлен низкий уровень приверженности к вакцинации у современных родителей и косвенно у врачей. Согласно национальному календарю профилактических прививок России вакцинировано чуть больше половины детей – 278 (55.6%), остальные 222 (44.4%) ребенка или не привиты вообще – 46 (9.2%) детей, или вакцинированы не полностью – 176 (35.2%) детей. Среди причин нарушения прививочного графика наиболее частая – длительный необоснованный медицинский отвод в связи с имеющимся нетяжелым хроническим заболеванием – 95 (42.8%) или частыми респираторными (и другими) инфекциями – 48 (21.6%). Категорически против вакцинации высказались 29 анкетированных – 13.0%. В 44.0% случаев на принятие решения о вакцинации оказывает влияние врач-педиатр или другой специалист (невролог, аллерголог, другие). **Заключение.** Выявлены некоторые факторы (длительные медицинские отводы от вакцинации, невнимание к прививкам, влияние антивакцинального движения), способствующие нарушению календаря прививок у детей и снижению охвата вакцинами. Результаты исследования показали необходимость создания эффективной стратегии в области иммунопрофилактики, включающей в себя образовательные программы для врачей с целью сокращения необоснованных медицинских отводов от вакцинации, постоянное внимание к вакцинальному статусу ребенка (при любом обращении) и информационные проекты для родителей. Данные меры повысят охват прививками детей, предотвращая заболеваемость и смертность от вакциноуправляемых инфекций.

Ключевые слова: вакцинация, вакцинальный статус, прививки, медицинские отводы, национальный календарь профилактических прививок России.

Abstract

Vaccination coverage of children is an important indicator of the effective functioning of state healthcare structures. In the past few years, the world, including Russia, has seen the decreased vaccination coverage in children which creates a threat of infection spreading. To assess the level of compliance of physicians and parents to vaccination is a crucial one for improving the vaccination coverage. Only the understanding of reasons why there is a non-compliance trend in the national vaccination service will help to develop comprehensive measures to create the confidential attitude towards vaccination. Besides, evidence-based strategies can counteract the anti-vaccination lobby and can lead to better vaccination coverage of children, thus protecting them from negative consequences of vaccine-preventable infections. **Purpose.** To analyze the state of parents' compliance to vaccination, to identify reasons of impaired vaccination schedule, to outline ways to solve the problem of low vaccination coverage. **Materials and methods.** A survey of parents of 500 children who visited pediatricians in the consultative department of National Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia in 2022 was conducted. The vaccination status of patients was analyzed, reasons for the violation of vaccination schedule were identified, and assessment of compliance level to vaccination was made. **Results.** It has been found out that there is a low level of compliance to vaccination among modern parents and, indirectly, among physicians. Slightly more than half of the children were vaccinated according to the national calendar of preventive vaccinations in Russia – 278 (55.6%). The remaining 222 (44.4%) children were either not vaccinated

at all – 46 (9.2%), or were not vaccinated in full – 176 (35.2%) children. Among reasons for the violated vaccination schedule, the most common one is long-lasting, unreasonable medical vaccination exemptions due to some non-severe chronic disease – 95 (42.8%) or frequent respiratory (and other) infections – 48 (21.6%). 29 respondents were totally against vaccination – 13.0%. In 44.0% of cases, parents' decision to vaccinate a child was impelled by pediatricians or other specialists, like neurologist, allergologist or others. **Conclusion.** The authors have identified some factors which contribute to the violations of vaccination schedule in children and to the worse vaccine coverage: namely, long-lasting medical exemptions from vaccination, insensitive attitude to vaccinations, influence of anti-vaccination myths. The obtained results indicate the need to create an effective strategy for immunoprophylaxis which should include educational programs for physicians and reduce unreasonable vaccination exemptions. Besides, pediatricians should constantly observe the child's vaccination status (at any visit) and provide parents with proper information. These measures will increase vaccination coverage of children as well as prevent morbidity and mortality from vaccine-preventable infections.

Key words: vaccination, vaccination status, vaccination exemptions, national calendar of preventive vaccinations in Russia.

Ссылка для цитирования: Галицкая М.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П. Приверженность вакцинации среди современных родителей: основные тенденции, проблемы и пути их решения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 17–21.

Введение

Современную медицину невозможно представить без вакцинопрофилактики, она является одним из ключевых компонентов первичной медико-санитарной помощи. А право на иммунизацию является неотъемлемым правом ребенка, что отражено в Конвенции о правах ребенка, одобренной Организацией Объединенных Наций в 1989 г. [1].

Вакцины позволили снизить детскую смертность в несколько раз. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на фоне расширения вакцинации число случаев смерти детей в возрасте до пяти лет сократилось с 12.6 млн в 1990 г. до 5.2 млн в 2019 г. [2]. Рассчитано, что массовое внедрение вакцин против пневмококковой и ротавирусной инфекций будет способствовать предотвращению 29% случаев смерти среди детей в возрасте до пяти лет [3].

ВОЗ и ЮНИСЕФ (от англ. UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund) совместно с Альянсом по вакцинам GAVI (от англ. Global Alliance for Vaccines and Immunization) разработали «Программу действий в области иммунизации на период до 2030 г.». В программе показана роль вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью, а также в предотвращении и подавлении вспышек инфекционных болезней. Подчеркивается значимость массовой вакцинации для полного контроля над инфекцией. Основные цели данной программы основаны на принципе «никого не оставить без внимания», что означает доступность вакцинации для каждого человека [4].

Но, несмотря на все очевидные преимущества использования вакцин, до сих пор огромное число людей в мире, в том числе и детей, погибает от вакциноуправляемых инфекций или их последствий.

В настоящее время в мире в области вакцинопрофилактики наблюдается парадоксальная ситуация. С одной стороны, процесс создания и внедрения вакцин в программы здравоохранения значительно ускорился, с другой – охват вакцинацией остановился на одном уровне, а в 2020 г. даже снизился, впервые за десятилетие. Этому, конечно, способствовала пандемия COVID-19 и связанные с ней повышенные нагрузки на системы здравоохранения. В итоге в 2020 г. 23 млн детей остались не охваченными вакцинацией, что на 3.7 млн больше, чем в 2019 г., и является самым высоким показателем с 2009 г. [5]. В целом наблюдается самое значительное и устойчивое снижение охвата вакцинацией за последние 30 лет: охват тремя дозами АКДС достиг самого низкого с 2008 г. уровня наряду со снижением охвата другими базовыми вакцинами [6].

С учетом сложившейся ситуации ВОЗ совместно с институтами программ иммунизации провозгласила 2023 г. годом активных действий по вакцинопрофилактике. Об этом говорилось в обращении директора Департамента иммунизации, вакцин и биологических препаратов ВОЗ Кейт О'Брайен [7]. Основная цель таких действий – предотвращение смертности от вакциноуправляемых инфекций. Огромная роль в достижении данных целей отводится совместной работе по анализу приверженности к вакцинации родителей и медицинских работников и разработке путей ее повышения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 500 родителей, обратившихся с детьми в консультативное отделение КДЦ за амбулаторной помощью к врачу-педиатру в 2022 г. Проведено анкетирование родителей детей всех возрастов, независимо от причины обращения к врачу. Анкета содержала три вопроса с несколькими вариантами ответов:

- 1) вакцинальный статус ребенка (вакцинирован согласно национальному календарю, вакцинирован не полностью, не вакцинирован вообще);
- 2) причина нарушения прививочного графика (хроническая болезнь (указать), частые инфекционные заболевания, отказ от вакцинации, невнимание к вакцинации, другое (указать));
- 3) кто или что оказывает влияние на принятие решения в вопросе вакцинации (врач, семья и окружение, информация, полученная из СМИ и интернета, другое (указать)).

На основании полученных данных был проведен анализ вакцинального статуса 500 детей, выявлены основные причины нарушения прививочного графика или полного отсутствия прививок у ребенка. Проведен анализ степени приверженности вакцинации родителей и косвенно врачей, наблюдавших их детей. На основании анализа выявлены наиболее уязвимые места объекта исследования, предложены дальнейшие действия по повышению охвата вакцинацией детей.

Результаты

На основании анализа анкет было выделено три группы детей (рис. 1):

- 1) дети, вакцинированные согласно национальному календарю профилактических прививок России, – 278 (55.6%);
- 2) дети, вакцинированные с нарушением графика прививок, – 176 (35.2%);
- 3) дети, не вакцинированные вообще, – 46 (9.2%).

Далее родители детей (n = 222), вакцинированных с нарушением графика профилактических прививок или не привитых вообще, указали причину этого нарушения. Чаще всего в качестве причины был указан длительный медицинский отвод от вакцинации в связи с имеющимся хроническим заболеванием у ребенка – 107 (48.2%) родителей. При этом большую часть составляли дети с нетяжелым хроническим заболеванием – 95 (42.8%). Тяжелые хронические заболевания отмечались у 12 (5.4%) детей с нарушением прививочного графика. Вторая по частоте причина нарушения календаря прививок – частые респираторные или другие острые инфекционные заболевания. На это указали 48 (21.6%) родителей. Невнимание к вопросу иммунизации (переезд, забывчивость, нежелание посещать медицинское учреждение во время пандемии коронавирусной инфекции и другое) отмечено у 24 (10.8%) родителей (рис. 2).

Среди нетяжелых хронических болезней, течение которых нарушило график вакцинации, наиболее часто указывались аллергические – 40 детей (42.1%): atopический дерматит, пищевая аллергия, поллиноз. Вторая по частоте встречаемости – нетяжелая патология ЦНС (нарушение мышечного тонуса, задержка психомоторного и речевого развития) – 12 (12.6%). Отмечена также недоношенность – 7 (7.4%), те или иные изменения в анализах крови (анемия легкой и средней степени, младенческая нейтропения, эозинофилия) – 11 (11.6%) (рис. 3).



Рис. 1. Вакцинальный статус детей (n = 500)



Рис. 2. Причины нарушения вакцинального статуса детей (n = 222)

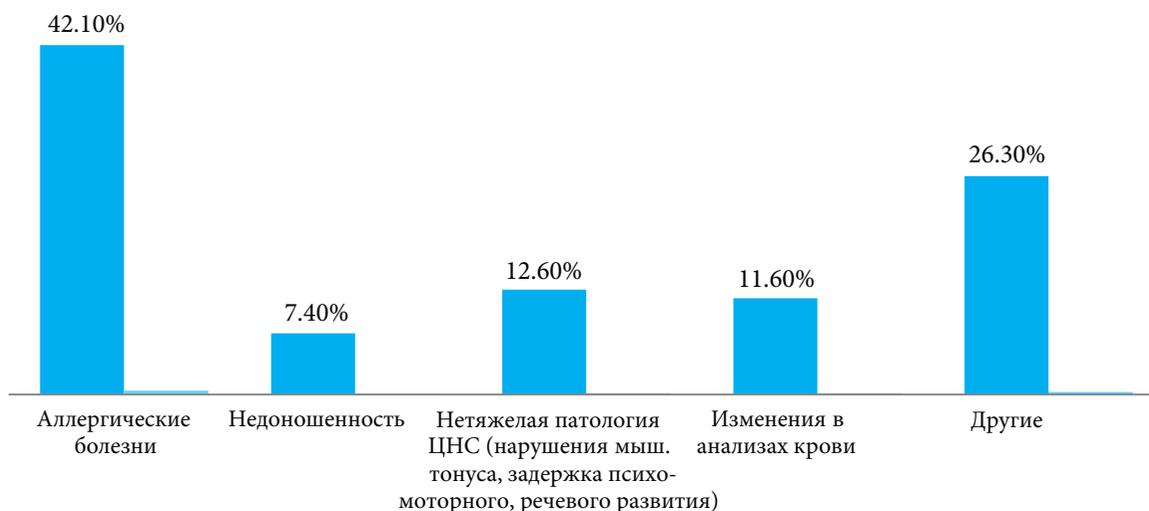


Рис. 3. Нетяжелая хроническая патология, приведшая к нарушению вакцинального графика детей

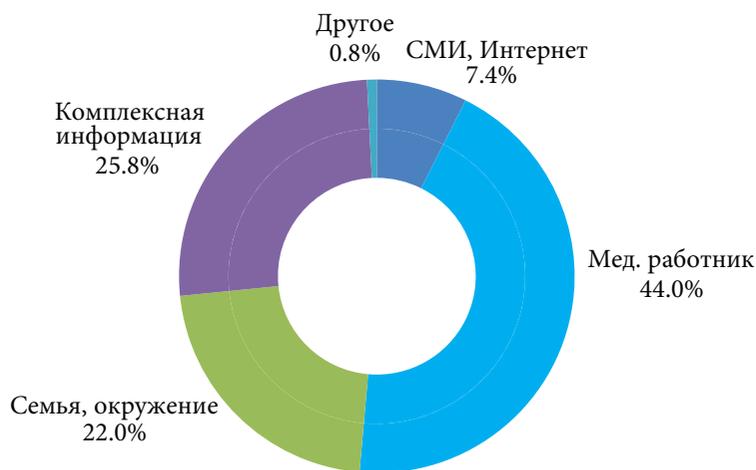


Рис. 4. Влияние различных факторов на принятие решения родителями в вопросе вакцинации

Основная причина, названная родителями детей, не имевших ни одной прививки ($n = 46$), – это негативное отношение к вакцинации, то есть осознанный отказ от нее. Об этом заявили 29 (63.0%) родителей.

Остальные 17 (37.0%) родителей указали несколько причин отсутствия прививок у их детей: хроническое заболевание (разной степени тяжести), настороженное отношение, невниманье к проведению вакцинации. Таким родителям было предложено ознакомиться с брошюрой «Прививки. Правда и мифы о вакцинации», выпущенной редакцией НМИЦ здоровья детей, в которой автор рассказывает об истории вакцин, основных заблуждениях и мифах вокруг них, побочных реакциях и их отличиях от осложнений. В будущем планируется провести анализ восприятия прочитанного родителями.

На вопрос о влиянии той или иной информации на принятие решения о вакцинации своего ребенка большинство родителей ($n = 220$ (44.0%)) ссылались на мнения врача-педиатра и врача-специалиста. 129 (25.8%) родителей принимали решение после анализа разносторонней информации, полученной в интернете, от медицинских работников, близких, друзей и знакомых. Решающее значение для 110 (22.0%) родителей имело мнение ближайших родственников (рис. 4).

Обсуждение

Плановая иммунизация – это наиболее эффективный механизм воздействия на заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний. Например, по оценкам ВОЗ, из 12.7 млн предотвращенных с помощью иммунизации случаев смерти от кори за период с 2000 по 2008 г. 8.4 (66%) млн были предотвращены благодаря поддержанию охвата плановой иммунизацией на достаточном уровне, 4.3 (33%) млн случаев – благодаря проведению экстренных кампаний [8].

В России, несмотря на официальные цифры статистики, показывающие высокий охват прививками детей, в действительности он может быть ниже. Публикуемые Роспотребнадзором цифры представляют собой процент от плана прививок, в который не включена огромная когорта детей с различными противопоказаниями и медицинскими отводами [9].

Наше исследование также подтверждает низкую приверженность вакцинации: почти половина детей (44.4%) вакцинирована с нарушением графика прививок или не вакцинирована вовсе. Для этих детей временные противопоказания к вакцинации затягиваются на неопределенный срок, несмотря на то что в методических указаниях от 03.01.2002 четко обозначены сроки медицинских отводов – 2–4 недели после выздоровления или начала ремиссии, а при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных и других заболеваниях прививать разрешается сразу после нормализации температуры [10].

Считается, что значительные прошлые достижения в области снижения детской смертности посредством иммунизации не могут быть сохранены без постоянного внимания к этой теме, прежде всего работников здравоохранения [11]. Действительно, как показало исследование, большинство родителей (44%), принимающих то или иное решение в отношении вакцинации своего ребенка, руководствовались мнением врачей. Таким образом, можно сделать вывод, что первостепенное значение имеет повышение уровня знаний по данной тематике у медицинских работников, прежде всего у врачей-педиатров. Кроме того, доверие к врачу в большей степени определяется уровнем его профессиональной компетенции [12, 13]. Применение административных мер к медицинским работникам, не соблюдающим правила и требования вышеупомянутых методических указаний, также будет иметь определенный результат в виде повышения охвата прививками детей.

Что касается родителей, категорично отказавшихся от вакцинации ($n = 29$), то беседа и углубленный анализ позволили установить, что среди причин негативного отношения к иммунизации оказались разные заблуждения. Например, родители, опасаясь поствакцинальных осложнений, говорили о негативном опыте вакцинации у старшего ребенка или у ребенка своих друзей или знакомых. При этом родители не отличали нормальные поствакцинальные реакции от возможных осложнений. Другие родители связывали болезнь старшего ребенка в семье с проведенной ранее вакцинацией. Все эти родители опирались на разностороннюю информацию, полученную в интернете, из СМИ, от друзей и знакомых. По нашему опыту, это самая непреклонная категория родителей, переубедить которых практически невозможно силами одного врача – слишком сильны негативные установки в обществе. Других родителей полностью не привитых детей ($n = 17$) можно отнести к «сомневающимся», то есть на их мнение повлиял ряд обстоятельств: болезнь ребенка, различные мифы и слухи вокруг вакцинопрофилактики, переезды или уединение за городом из-за боязни коронавирусной инфекции. По мнению авторов, с такими родителями можно провести определенную разъяснительную работу, чтобы повлиять на их решение.

Заключение

Очевидно, что повышение приверженности родителей вакцинации возможно только путем комплексных мер, направленных прежде всего на усовершенствование

вание уровня знаний по данной тематике у медицинских работников. Когда врач уверен в своих знаниях, компетентен в данной области, доверие родителей к его мнению остается на высоком уровне. В противном случае информационный дефицит родители восполняют из различных источников, в последние годы таковыми являются прежде всего соответствующие блоги, публикации на форумах и сайты сети Интернет. Поэтому важной частью комплексных мер по укреплению доверия к вакцинации является противодействие антивакцинальной пропаганде через социальные сети и средства массовой информации. Слухи и мифы необходимо вытеснить объективной научной информацией, широким обсуждением вопросов вакцинопрофилактики с привлечением специалистов.

Кроме того, считается, что без мер, принятых на государственном уровне, в настоящее время не обойтись. К таким мерам относятся и административные, применяемые в отношении медперсонала с целью пресечения антипрививочных действий (негативные советы родителям, необоснованные отводы от прививок), ограничение допуска в детские учреждения детей, не привитых в отсутствие медицинских противопоказаний, и решение вопроса о лишении социальных льгот семей, отказывающихся от прививок своим детям [9].

Только взаимодействие научных, медицинских и религиозных деятелей с органами власти и средствами массовой информации позволит вернуть доверие к иммунопрофилактике и повысит охват вакцинами детей.

Литература

1. Конвенция о правах ребенка. Ст. 24. Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи от 20 ноября 1989 г. [Convention on the Rights of the Child Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989]. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml.
2. Children: improving survival and well-being. Key facts. 8–9 September 2020. World Health Organization (WHO). [Повышение показателей выживаемости и благополучного развития детей. Основные факты. 8–9 сентября 2020 г. Глобальный сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
3. Immunization dashboard. 12 Aug 2013. World Health Organization (WHO). [Панель иммунизации. 12 августа 2013 г. Глобальный сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)]. URL: http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data_v2.pdf.
4. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind. World Health Organization (WHO). 14 May 2021. [Осуществление программы действий в области иммунизации на период до 2030 г. Рамочная программа действий на основе скоординированного планирования, мониторинга и оценки, ответственности и подотчетности и коммуникации и пропаганды. Дата версии: 14 мая 2021 г.]. URL: https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/211045_IA2030_FRAMEWORK_FOR_ACTION_RUSSIAN_Final.pdf.
5. Immunization coverage. Key facts. Fact Sheets of World Health Organization (WHO). 14 July 2022. [Охват иммунизацией. Основные факты. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). 14 июля 2022 г.]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
6. COVID-19 pandemic fuels largest continued backslide in vaccinations in three decades. Joint News Release. 15 July 2022. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/ru/news/item/15-07-2022-covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-in-vaccinations-in-three-decades>.
7. Message by the Director of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals at WHO. Departmental news. 6 December 2022. URL: <https://www.who.int/news/item/06-12-2022-message-by-the-director-of-the-department-of-immunization-vaccines-and-biologicals-at-who-december-2022>.
8. Steinglass R. et al. Routine immunization: an essential but wobbly platform // *Global Health Sci Pract.* – 2013. – V. 1. – № 3. – P. 295–301.
9. Таточенко В.К. и др. Иммунопрофилактика-2020: справочник. 14-е изд. – М.: Педиатр. – 2020. [Tatochenko V.K. et al. Immunoprophylaxis-2020: guide. – М.: Pediatrician. – 2020. In Russian].
10. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: методические указания МУ 3.3.1.1095-02 от 03.01.2002. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – 2002. [Vaccinoprophylaxis. Medical contraindications to preventive vaccinations with preparations of the national vaccination calendar. Methodical instructions MU 3.3.1.1095-02 of January, 03, 2002. – Moscow: Federal Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia. – 2002].
11. Steinglass R. et al. Development and use of the Lives Saved Tool (LiST): a model to estimate the impact of scaling up proven interventions on maternal, neonatal and child mortality // *Int J Epidemiol.* – 2011. – V. 40 – № 2. – P. 519–520.
12. Мац А.Н. и др. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2014. – Т. 5. – № 78. – С. 111–117. [Matz A.N. et al. Anti-vaccination skepticism as a socio-psychological phenomenon // *Epidemiology and vaccination.* – 2014. – V. 5. – № 78. – P. 111–117. In Russian].
13. Брико Н.И. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2019. – Т. 4. – № 4. – С. 8–18. [Briko N.I. et al. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? // *Fundamental and clinical medicine.* – 2019. – V. 4. – № 4. – P. 8–18. In Russian].

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ

А.А. Касьянова^{1*}, П.А. Соболевская¹, Л.П. Чурилов¹, К.К. Конюшенко², Н.Н. Петрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Правительство Российской Федерации

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кашенко», Санкт-Петербург

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH A DEPRESSIVE EPISODE

A.A. Kasyanova^{1*}, P.A. Sobolevskaya¹, L.P. Churilov¹, K.K. Konyushenko², N.N. Petrova¹

¹ St-Petersburg State University, St-Petersburg, Russia

² Kaschenko Psychiatric Hospital No 1, St-Petersburg, Russia

*E-mail: anastasiadolino@mail.ru

Аннотация

Связь между депрессией и иммунной дисфункцией носит двунаправленный характер. Выявление биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит уточнить механизмы развития депрессии, указав таким образом на возможные новые психофармакологические мишени лечения данных расстройств. **Цель** – провести поисковый анализ связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией. **Материалы и методы.** В исследование было включено 20 человек: 10 пациентов с депрессивным эпизодом (медианный возраст – 29.5 [23.0–37.5] лет) и 10 участников без психических расстройств (28.5 [24.0–32.0] лет). Все участники исследования были обследованы с помощью полуструктурированного диагностического интервью MINI, карты исследования и психометрических шкал. Концентрации интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Пациенты с депрессией имели более высокие уровни ИЛ-6 (пг/мл) в сравнении с участниками без психических расстройств (2 [1.1–2.2] в сравнении с 0.8 [0.5–1.2]; $p=0.02$). Уровни ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-1 β и СРБ не различались между данными группами ($p>0.05$). ИЛ-6 имел значимые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по MADRS ($p=0.6157344$; $p=0.00384$) и уровнем тревоги по HADS-A ($p=0.5045433$; $p=0.02329$). На уровне тенденции к значимости ИЛ-6 имел слабые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по HADS-D ($p=0.4142998$; $p=0.06935$). **Заключение.** В рамках проведенного исследования были получены новые данные о связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками при депрессии.

Ключевые слова: депрессия, нейровоспаление, иммунологические маркеры, цитокины.

Abstract

Introduction. The relationship between depression and immune dysfunction is bi-directional. Identification of biomarkers associated with immunological profile will clarify the mechanisms of depression development, thereby indicating possible new psychopharmacological targets for treating such disorders. **Purpose.** To study a possible relationship between immunological indexes and clinico-psychometric characteristics of patients with depression. **Materials and methods.** 20 patients were included in the trial: 10 with a depressive episode [median age 29.5 (23.0–37.5) years] and 10 without mental disorders [28.5 (24.0–32.0) years]. All participants were examined with a semi-structured MINI diagnostic interview, trial chart and psychometric scales. Concentrations of IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α and CRP in the peripheral blood were identified at enzyme immunoassay. **Results.** Patients with depression had higher IL-6 (pg/ml) levels, if to compare to participants having no mental disorders (2 [1.1–2.2] vs. 0.8 [0.5–1.2]; $p=0.02$). TNF- α , IL-2, IL-1 β and CRP levels did not differ between the groups ($p>0.05$). IL-6 had significant mean positive correlations with depression levels by MADRS ($p=0.6157344$; $p=0.00384$) and anxiety levels by HADS-A ($p=0.5045433$; $p=0.02329$). At the level of tendency to significance, IL-6 had weak mean positive correlations with depression levels by HADS-D ($p=0.4142998$; $p=0.06935$). **Conclusion.** The performed trial has revealed new facts on the relationship between immunological indexes and clinico-psychometric characteristics in patients with depression.

Key words: depression, neuroinflammation, immunological markers, cytokines.

Ссылка для цитирования: Касьянова А.А., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Конюшенко К.К., Петрова Н.Н. Клинико-иммунологические взаимосвязи у пациентов с депрессивным эпизодом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 22–26.

На сегодняшний день появляется все больше доказательств роли воспаления и иммунных нарушений в развитии и течении депрессии [1]. История появления иммунной гипотезы депрессии уходит в начало 1990-х гг., когда

впервые появилась «макрофагальная теория депрессии», или «цитокиновая гипотеза депрессии». Согласно этой гипотезе, иммуновоспалительные процессы вносят свой вклад в патогенез депрессии вследствие высвобождения

провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), из макрофагов или родственных клеток [2]. В настоящее время известно, что дисрегуляция как врожденного, так и приобретенного иммунитета происходит у пациентов с депрессией и способствует неблагоприятному прогнозу, в том числе в отношении терапевтического ответа на антидепрессанты [3]. Кроме того, новые данные указывают на роль гиперактивированной микроглии [4] и дисрегуляции оси мозг – кишечник [5] в развитии нейровоспаления.

Связь между депрессией и иммунной дисфункцией носит двунаправленный характер. С одной стороны, активация иммунной системы при различных системных воспалительных заболеваниях вызывает характерные для депрессии симптомы, например гипотимию, ангедонию, снижение аппетита и массы тела [6]. Кроме того, пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями, также имеют повышенный риск развития биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [3]. С другой стороны, по данным многочисленных иммунологических исследований, в группах пациентов с депрессией регистрировалось повышение маркеров периферического воспаления [7, 8]. Это также может быть связано с тем, что у пациентов с депрессией наблюдается повышенная частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний по сравнению с общей популяцией, таких как гипотиреоз, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гепатит и болезнь Крона [9]. Вовлеченность иммунной системы в патогенез депрессии подтверждается также сведениями об эффективности препаратов с противовоспалительными свойствами в отношении редукции симптомов депрессии [10]. Эти данные побудили к дальнейшим исследованиям потенциальной роли цитокинов и маркеров иммунитета в развитии депрессии.

Цитокины – это группа растворимых низкомолекулярных белков, выделяемых в ответ на различные стимулы широким спектром клеток, включая макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки [11], а также микроглией, нейронами и астроцитами в центральной нервной системе [12]. Данные молекулы используются врожденным и приобретенным иммунитетом в качестве мессенджеров и участвуют в опосредовании и регуляции иммунных реакций, контролируя и стимулируя рост, развитие, миграцию, дифференцировку и гибель иммунных клеток [11]. Действуя через трансмембранные белки, внеклеточные части которых отвечают за связывание цитокинов, а цитоплазматические части – за инициацию внутриклеточных сигнальных путей, цитокины модулируют баланс между гуморальным и клеточным иммунным ответом [13]. Цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают влияние на метаболизм нейромедиаторов, нейроэндокринную регуляцию, нейронную пластичность [14]. Повышение уровня цитокинов ведет к увеличению уровня кортизола вследствие стимуляции оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники и увеличения выработки кортикотропин-рилизинг-гормона [15]. Провоспалительные цитокины также могут снижать уровень серотонина в головном мозге, стимулируя активность индоламин-2,3-диоксигеназы, участвующей в метаболизме триптофана [15].

Важно также отметить, что депрессия является весьма гетерогенным расстройством не только с точки зре-

ния многообразия патофизиологических механизмов и биологических путей, но и в отношении клинических характеристик [16]. Недавние исследования демонстрируют связь нарушений иммунометаболической регуляции с атипичными симптомами, такими как повышенный аппетит/увеличение веса, гиперсомния, низкий уровень энергии и свинцовый паралич, но в меньшей степени с меланхолическими или тревожными симптомами депрессии [16]. Так, по мнению некоторых авторов, цитокины могут быть вовлечены в патофизиологию нейровегетативных проявлений, таких как физическая слабость, нарушения аппетита и сна [17]. Есть сообщения о существовании подтипа депрессии, при котором обнаруживаются более высокие значения воспалительных маркеров и характеризующегося присутствием метаболических нарушений в виде абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, более высокого уровня глюкозы, гиперхолестеринемии, атипичных симптомов в клинической картине [17]. Поиск и выявление биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит уточнить механизмы развития депрессии, указав таким образом на возможные новые психофармакологические мишени лечения данных расстройств.

Цель исследования – проведение разведывательного анализа связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией.

Материалы и методы

В данном кросс-секционном исследовании принимали участие пациенты с текущим депрессивным эпизодом ($n = 10$), а также лица без психических расстройств в качестве контрольной группы ($n = 10$). Каждый из участников проходил комплексное исследование по единой схеме вне зависимости от основного диагноза или его отсутствия. Данное исследование соответствует Хельсинкской декларации (1975) и ее пересмотренному варианту (2000). Включение пациентов и анализ данных проходили в 2021 г.

Критерии включения/невключения/исключения

Критериями включения были наличие согласия участников на участие в исследовании и подписание информированного согласия; европейское происхождение; возраст от 18 до 45 лет и индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30. Лица с психическими расстройствами приглашались к участию в исследовании при наличии у них текущего депрессивного эпизода в рамках РДР или БАР. Для группы здорового контроля критерием включения было отсутствие психических расстройств. Критериями неключения были наличие сопутствующего психического расстройства, соответствующего критериям МКБ-10 в рубриках F00–09 и F20–29; наличие любой из следующих сопутствующих патологий: острые и хронические инфекции, аллергии, онкологические и системные заболевания; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами, анальгетическими, противовоспалительными средствами и антибиотиками, применение гидралазина, кальция, железа, хелатирующих агентов или глюкокортикостероидов.

Критериями неключения также были эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от шести месяцев до пяти

лет; наличие органического заболевания головного мозга (тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционное заболевание центральной нервной системы с устойчивым неврологическим расстройством); наличие тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации. Не рассматривались для включения в исследование лица с положительным установленным ВИЧ-статусом, вирусными гепатитами В и С, сифилисом, признаками острых респираторных вирусных инфекций за последнюю неделю и перенесенной новой коронавирусной инфекции за последний месяц, а также беременные и женщины в период лактации.

Критериями исключения из исследования являлись отказ участников от участия в процессе интервью, отсутствие желания или возможности принимать конструктивное участие; проявление участником агрессивного поведения или возможность представления угрозы жизни себе или окружающим.

При включении в исследование у всех участников исследования брали полуструктурированное диагностическое интервью MINI для верификации клинического диагноза или его отсутствия (M.I.N.I. Russian Version Translation 7.0.0 для DSM-5). На основании MINI согласно диагностическим критериям оценивали и фиксировали сопутствующие психические расстройства тревожного спектра (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), социальное тревожное расстройство (СТР)), расстройства пищевого поведения (нервная анорексия (НА), нервная булимия (НБ), приступообразное переедание), расстройства употребления психоактивных веществ, а также психотические симптомы. Использовали специально разработанную карту исследования, учитывающую особенности течения депрессии, такие как возраст манифеста, длительность заболевания, количество аффективных эпизодов, максимальная продолжительность депрессивных эпизодов, наследственная отягощенность, количество суицидальных попыток, наличие самоповреждений, сопутствующие психические расстройства. Каждому участнику была проведена оценка выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкале оценки ангедонии Снайта – Гамильтона (Snaith – Hamilton Pleasure Scale, SHAPS), госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Количественную оценку сывороточных концентраций ИЛ-1 β (пг/мл), ИЛ-2 (пг/мл), ИЛ-6 (пг/мл), ФНО- α (пг/мл) и СРБ (мг/л) проводили с использованием коммерческих наборов реагентов компании ООО «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск, Россия) на планшетном спектрофотометре Multiskan FC (версия ESW 1.01.16, серийный номер 357-707184) и компьютере с программным обеспечением SkanIt Software RE for Microplate Readers RE (версия 6.1.1.7). Каждое исследование проводили согласно инструкции производителя соответствующего коммерческого набора.

Статистический анализ и визуализацию данных проводили на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовали арифметическую среднюю и стандартное отклонение – M (σ), а также медиану и межквартильный размах – Md (IQR). Категориальные переменные описы-

вали процентными долями с приведением абсолютных чисел – % (n).

Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка и QQ-plots отдельно для групп пациентов с депрессией и здоровых контролей по возрасту и основным переменным контрольных точек. Следующие количественные переменные имели значения, отличные от нормального распределения: уровень ФНО (W = 0.83628, p = 0.03981), ИЛ-2 (W = 0.36572, p = 1.004e-07), ИЛ-1 β (W = 0.4923, p = 2.954e-06) в группе пациентов с депрессией, а также СРБ (W = 0.83825, p = 0.04204), ИЛ-2 (W = 0.36572, p = 1.004e-07), ИЛ-1b (W = 0.54667, p = 1.288e-05) и возраст (W = 0.82318, p = 0.02768) в группе здорового контроля. В связи с этим применяли непараметрические статистические критерии, релевантные для анализа малых групп (small sample statistics). Для анализа количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовали двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принимали в качестве тенденции к значимости.

Результаты

В исследование было включено 20 человек: 10 пациентов с депрессивным эпизодом и 10 участников без психических расстройств. Медианный возраст в группе пациентов с депрессией составил 29.5 (23.0–37.5) лет, в контрольной группе – 28.5 (24.0–32.0) лет. Медианный ИМТ в группе пациентов с депрессией составил 25.1 (20.6–26.7), в контрольной группе – 22.8 (20.5–26.1). Окружность талии превышала 80 см для женщин и 94 см для мужчин у 50% (n = 5) пациентов и у 30% (n = 3) участников из группы здорового контроля. Среди пациентов у 50% (n = 5) имелась история сопутствующего ГТР, у 20% (n = 2) – ОКР, у 50% (n = 5) – ПР, у 40% (n = 4) – СТР и у 20% (n = 2) – НА. У пациентов с депрессией медианный возраст манифеста расстройства составляет 20 (15.5–24) лет, медианная длительность текущего депрессивного эпизода – 3 (1.1–5) месяца, медианная длительность лечения текущего эпизода – 1.3 (0.6–3.1) месяца. Медианное количество перенесенных в течение жизни депрессивных эпизодов у пациентов данной группы – 3.5 (2–5.5), медианная длительность самого продолжительного из которых составила 6 (5–6.7) месяцев, у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР медианное количество (гипо)маниакальных эпизодов составило 4 (3–5.5) эпизода в течение жизни. За время течения расстройства пациенты были госпитализированы для стационарного лечения 2 (1–4) раза, при этом медианная длительность самой продолжительной госпитализации составила 2 (1.5–4) месяца.

Сравнение пациентов с депрессией и контрольной группы по возрастным, метаболическим, психометрическим и иммунологическим характеристикам

Группа пациентов с депрессией и контрольная группа не различались по полу, возрасту и ИМТ (p > 0.05). В группе пациентов с депрессией медианные значения

общего балла по шкале MADRS составили 30.5 (27.3–33.0), уровень тревоги по подшкале HADS-A – 10.5 (9.0–13.5), уровень депрессии по подшкале HADS-D – 13.0 (8.0–14.0), уровень ангедонии по шкале SHAPS – 7.0 (4.0–8.0). Пациенты с депрессией по сравнению с контрольной группой имели значимо более высокий уровень депрессии по шкале MADRS (30.5 [27.3–33.0] в сравнении с 2.5 [0.5–4.0]; $p = 0.0001$), уровень тревоги по подшкале HADS-A (10.5 [9.0–13.5] в сравнении с 3.0 [2.3–4.0]; $p = 0.0002$), уровень депрессии по подшкале HADS-D (13.0 [8.0–14.0] в сравнении с 1.5 [0.0–3.0]; $p = 0.0002$), уровень ангедонии по шкале SHAPS (7.0 [4.0–8.0] в сравнении с 0.0 [0.0–0.0]; $p = 0.004$). Пациенты с депрессией имели более высокие уровни ИЛ-6 в сравнении с участниками без психических расстройств (2 [1.1–2.2] в сравнении с 0.8 [0.5–1.2]; $p = 0.02$). Уровни ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-1 β и СРБ не различались между данными группами ($p > 0.05$).

Связь уровня депрессии и тревоги с иммунологическими показателями по всей выборке (n=20)

ИЛ-6 имел значимые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по MADRS ($\rho = 0.6157344$; $p = 0.00384$) и уровнем тревоги по HADS-A ($\rho = 0.5045433$; $p = 0.02329$). На уровне тенденции к значимости ИЛ-6 имел слабые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по HADS-D ($\rho = 0.4142998$; $p = 0.06935$). По остальным иммунологическим показателям значимых корреляций с психометрическими шкалами выявлено не было ($p > 0.05$).

Обсуждение

В ходе данного разведывательного исследования была выявлена связь иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией. На основе полученных результатов можно сделать два основных наблюдения. Пациенты с депрессией имели значимо более высокие уровни ИЛ-6 в сравнении с участниками без психических расстройств. Уровень депрессии по MADRS и уровень тревоги по HADS-A положительно коррелировали с уровнем ИЛ-6, что позволяет сделать вывод о наличии параллелизма в степени дисрегуляции иммунной системы и тяжести клинической картины депрессии.

В нашем исследовании уровни ИЛ-6 значимо различались в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом и участниками без психических расстройств, что сопоставимо с данными предыдущих исследований [18]. Метаанализы также подтверждают связь между периферическими маркерами воспаления и депрессией, хотя эта связь не является последовательной во всех исследованиях [19, 20]. Подобное влияние воспаления на депрессию может быть частично опосредовано метаболитами кинуренинового пути, модулирующими нейровоспаление и нейротрансмиссию глутамата [21]. Кроме того, повышение содержания провоспалительных цитокинов оказывает патогенное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, глутаматергическую систему, проницаемость кишечной стенки, баланс Т-лимфоцитов, в том числе Т-регуляторов, и сдвиги индол-кинурениновой регуляции [22].

Важно отметить стратегическую важность оценки исходных уровней воспалительных маркеров, на основе

которых можно формировать группы пациентов с депрессией, потенциально более чувствительных к аугментации терапии противовоспалительными агентами. Определение уровней воспалительных маркеров, главным образом ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и СРБ, в сыворотке крови может способствовать выявлению группы пациентов, наиболее подверженных негативному влиянию воспаления, и, как следствие, выбору наилучшего варианта лечения [23]. Кроме того, дополнительные исследования специфических механизмов, лежащих в основе воспаления и депрессии, могут привести к выбору или разработке антидепрессантов с противовоспалительными свойствами [24]. Так, трициклический антидепрессант нортриптилин более эффективен по сравнению с эсциталопрамом у пациентов с уровнем СРБ > 3 мг/л [25]. Согласно метаанализу, противовоспалительная терапия способствует повышению эффективности лечения депрессии у пациентов с РДР по сравнению с плацебо как в качестве дополнения к антидепрессантам, так и при монотерапии [10, 26]. При лечении депрессии в рамках БАР противовоспалительные средства демонстрировали умеренный антидепрессивный эффект по сравнению с классической терапией [27]. Изучаются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы цитокинов, тетрациклиновые антибиотики, глюкокортикоиды, статины [10]. Обнаружено, что тетрациклиновый антибиотик второго поколения миноциклин помимо антибактериальных свойств обладает противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротекторным действием. Миноциклин может быть полезен при РДР и депрессии в рамках БАР [28]. Статины, независимо от гипоплипидемических механизмов, обладают широким спектром противовоспалительных эффектов, клинические и эпидемиологические исследования демонстрируют превосходство комбинации СИОЗС и статинов над СИОЗС и плацебо у пациентов с депрессией [29].

Безусловно, изучение биологических маркеров целесообразно проводить в гомогенной группе пациентов, характеризующейся одним профилем симптомов [30]. Это обуславливает важность детальной оценки клинических проявлений депрессии, что может помочь в формировании унитарных нозологических единиц, которые могли бы использоваться на практике для более таргетного лечения и в науке – для выделения специфических и чувствительных биомаркеров [31]. Выявление специфических и чувствительных биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит более детально изучить феномен нарушения регуляции иммунной системы при депрессии и определить механизмы ее развития. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные вопросам степени участия воспаления в возникновении и течениях разных типов депрессий и, возможно, разной чувствительности отдельных типов депрессий к терапии теми или иными противовоспалительными средствами.

Ограничениями данного исследования являются его кросс-секционный характер, а также малый размер выборки. Сильными сторонами исследования являются проведение полуструктурированного диагностического интервью MINI для верификации клинического диагноза или его отсутствия, использование психометрических шкал, основанных на интервью врача.

Заключение

В рамках проведенного исследования были получены новые данные о связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками при депрессии. Впервые в российской популяции были изучены иммунологические показатели у пациентов с текущим депрессивным эпизодом с учетом степени его тяжести и клинической структуры.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017).

Литература

- Eyre H. et al. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – V. 37. – № 9. – P. 1397–1416.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression // *Med Hypotheses*. – 1991. – V. 35. – № 4. – P. 298–306.
- Beurel E. et al. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble // *Neuron*. – 2020. – V. 107. – № 2. – P. 234–256.
- Wohleb E.S. et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression // *Nat Rev Neurosci*. – 2016. – V. 17. – № 8. – P. 497–511.
- Cruz-Pereira J.S. et al. Depression's unholytrinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome // *Ann Rev Psychol*. – 2020. – V. 71. – P. 49–78.
- D'Mello C. et al. Probiotics improve inflammation-associated sickness behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain // *J Neurosci*. – 2015. – V. 35. – № 30. – P. 10821–10830.
- Goldsmith D.R. et al. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry*. – 2016. – V. 21. – № 12. – P. 1696–1709.
- Mao R. et al. Different levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression // *J Affect Dis*. – 2018. – V. 237. – P. 65–72.
- Rosenblat J.D. et al. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications // *Brain Sci*. – 2017. – V. 7. – № 11. – P. 144.
- Köhler-Forsberg O. et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2019. – V. 139. – № 5. – P. 404–419.
- Liu C. et al. Cytokines: from clinical significance to quantification // *Adv Sci*. – 2021. – V. 8. – № 15. – P. 2004433.
- MacGillivray D.M. et al. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life // *Front Immunol*. – 2014. – V. 5. – P. 434.
- Benedetti F. et al. Neuroinflammation in bipolar depression // *Front Psychiatry*. – 2020. – V. 11. – P. 71.
- Lu Y.R. et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder // *Medicine*. – 2019. – V. 98. – № 7.
- Nobis A. et al. Peripheral markers of depression // *J Clin Med*. – 2020. – V. 9. – № 12. – P. 3793.
- Brydges C.R. et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression // *Brain Behav Immun*. – 2022. – V. 102. – P. 42–52.
- Badini I. et al. Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immunometabolic traits and alcohol consumption // *Psychol Med*. – 2022. – V. 52. – № 4. – P. 726–736.
- Wiener C.D. et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in mood disorders: a population-based study // *Psychiatry Res*. – 2019. – V. 273. – P. 685–689.
- Howren M.B. et al. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosom Med*. – 2009. – V. 71. – № 2. – P. 171–186.
- Young J.J. et al. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder // *J Affect Dis*. – 2014. – V. 169. – P. 15–20.
- Brundin L. et al. The role of inflammation in suicidal behaviour // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2015. – V. 132. – № 3. – P. 192–203.
- Майорова М.А. и др. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2020. – № 1. – С. 8–19. [Mayorova M.A. et al. The relationship of autoimmune processes, endocrine disorders and depression // *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. – 2020. – № 1. – P. 8–19. In Russian].
- Kopschina Feltes P. et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy // *J Psychopharmacol*. – 2017. – V. 31. – № 9. – P. 1149–1165.
- Kohler O. et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment // *Curr Neuropharmacol*. – 2016. – V. 14. – № 7. – P. 732–742.
- Uher R. et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline // *Am J Psychiatry*. – 2014. – V. 171. – № 12. – P. 1278–1286.
- Bai S. et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – V. 91. – № 1. – P. 21–32.
- Rosenblat J.D. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Dis*. – 2016. – V. 18. – № 2. – P. 89–101.
- Hede V. et al. Treating psychiatric symptoms and disorders with non-psychotropic medications // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2019. – V. 21. – № 2. – P. 193–201.
- Köhler-Forsberg O. et al. Do statins have antidepressant effects? // *CNS Drugs*. – 2017. – V. 31. – № 5. – P. 335–343.
- Незнован Н.Г. и др. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 5–16. [Neznanov N.G. et al. Atypical depression: from phenotype to endophenotypes // *Social and clinical psychiatry*. – 2016. – V. 26. – № 3. – P. 5–16. In Russian].
- Dean C.E. The death of specificity in psychiatry: cheers or tears? // *Perspect Biol Med*. – 2012. – V. 55. – № 3. – P. 443–460.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В АРТЕРИЯХ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ: ФАКТОРЫ РИСКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

М.Ю. Максимова*, В.Ю. Сазонова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

RISK FACTORS FOR THE VERTEBROBASILAR STROKE IN MIDDLE-AGED AND SENIOR MEN AND WOMEN

M.Yu. Maksimova*, V.Yu. Sazonova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*E-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Аннотация

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней. Факторы риска различаются между мужчинами и женщинами во всех возрастных группах. **Цель** – оценить значение факторов риска развития ИИ в вертебробазилярной системе у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. **Материалы и методы.** В исследование было включено 434 пациента (203 мужчины и 231 женщина) в возрасте 45–74 лет, из которых 98 пациентов (70 мужчин и 28 женщин) проходили стационарное лечение во втором неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» с диагнозом ИИ в бассейне артерий вертебробазилярной системы (основная группа) и 336 пациентов (133 мужчины и 203 женщины) наблюдались с диагнозом «хроническая ишемия мозга, проявляющаяся когнитивными нарушениями» (группа сравнения). Для построения прогностических моделей по оценке влияния факторов риска на развитие ИИ у мужчин и женщин использовали метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда. **Результаты.** В прогностическую регрессионную модель ИИ в артериях вертебробазилярной системы у мужчин входят транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе (отношение шансов (ОШ) 27.369 [5.423–138.121]), атеростеноз позвоночных артерий (ОШ 2.812 [1.028–7.687]), степень артериальной гипертензии (АГ) (ОШ 4.398 [2.621–7.379]) и гиперхолестеринемия (ОШ 0.291 [0.111–0.76]), в прогностическую регрессионную модель у женщин – ТИА в анамнезе (ОШ 44.259 [8.896–220.209]), сахарный диабет второго типа (ОШ 7.271 [1.629–32.449]) и степень АГ (ОШ 3.269 [1.93–5.537]). **Заключение.** Проведенное исследование с построением прогностических математических моделей позволяет идентифицировать группы мужчин и женщин с высоким риском развития ИИ в вертебробазилярной системе.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, прогностические модели.

Abstract

Introduction. Ischemic stroke (IS) is a leading cause of death and disability. Risk factors differ between men and women and across the age groups. **Purpose.** To evaluate a predictive value of risk factors for vertebrobasilar IS in the middle-aged and senior men and women. **Materials and methods.** 434 patients (203 men and 231 women), aged 45–74, including 98 inpatients (70 men and 28 women) with vertebrobasilar IS (main group) from Neurology Department 2 in the Research Center of Neurology (Moscow, Russia) and 336 patients (133 men and 203 women) with cognitive disorders due to chronic cerebral ischemia (controls) were included in the study. To assess the impact of various risk factors at IS course in men and women, the researchers generated multivariate predictive models using the logistic regression and the Wald test. **Results.** The predictive regression model of vertebrobasilar IS in men includes history of transient ischemic attacks (OR=27.369 [5.423–138.121]), internal carotid artery stenosis (OR=2.812 [1.028–7.687]), hypertension severity (OR=4.398 [2.621–7.379]), hypercholesterolemia >5.2 mmol/liter (OR=0.291 [0.111–0.76]). The predictive regression model of vertebrobasilar IS in women includes history of transient ischemic attacks (OR=44.259 [8.896–220.209]), type 2 diabetes mellitus (OR=7.271 [1.629–32.449]) and hypertension severity (OR=3.269 [1.93–5.537]). **Conclusion.** In the present study, the researchers have formulated and assessed predictive mathematical models so as to identify groups of men and women with a high risk for vertebrobasilar ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, risk factors, prognostic models.

Ссылка для цитирования: Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Ишемический инсульт в артериях вертебробазилярной системы: факторы риска у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 27–31.

Заболеваемость инсультом в течение многих лет лидирует в эпидемиологических отчетах развитых стран. Хотя показатель заболеваемости инсультом существенно выше в старших возрастных группах населения (увеличивается в три раза в каждой следующей возрастной группе, отличающейся на 10 лет), инсульт является также важнейшей причиной смерти населения трудоспособного возраста [1]. Результаты Фрамин-

гемского исследования показали, что у каждой пятой женщины и у каждого шестого мужчины после достижения 55-летнего возраста в течение последующих лет жизни возникает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

Риск развития повторного инсульта в первые два года после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) составляет от 4 до 14% и особенно высок в течение первых нескольких недель

и месяцев после первого инсульта. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии, повторный инсульт в течение семи лет возникает у 32,1% пациентов, причем почти у половины из них – в течение первого года [1].

Под вторичной профилактикой ИИ понимают комплекс мероприятий, направленных на предупреждение повторного развития его у пациентов, перенесших ИИ и/или транзиторные ишемические атаки (ТИА). Система вторичной профилактики основывается на стратегии высокого риска, которая определяется значимыми и корригируемыми факторами риска развития ИИ и выбором терапевтических подходов в соответствии с данными доказательной медицины [1].

Изучение факторов риска развития ИИ дало возможность значительно усовершенствовать подходы к разработке и осуществлению профилактических мероприятий. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили выделить наиболее значимые факторы риска ИИ, на основании которых делается прогноз: пол, возраст, уровень систолического артериального давления (АД), патология сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), перенесенный инсульт и ТИА, сахарный диабет, курение, чрезмерное потребление алкоголя, ожирение [3].

Цель исследования – оценить значение факторов риска развития ИИ в вертебробазиллярной системе у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет.

Материалы и методы

В исследование включено 434 пациента (203 мужчины и 231 женщина) в возрасте от 45 до 74 лет, среди которых 98 пациентов проходили стационарное лечение во втором неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН) с диагнозом ИИ в артериях вертебробазиллярной системы (основная группа) и 336 пациентов наблюдались в поликлиническом отделении ФГБНУ НЦН с диагнозом «хроническая ишемия мозга (ХИМ), проявляющаяся когнитивными нарушениями» (группа сравнения).

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет;
- острый период ИИ с развитием инфарктов в бассейне артерий вертебробазиллярной системы – для основной группы;
- ХИМ, проявляющаяся когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени (оценка по Монреальской шкале когнитивных функций от 20 до 26 баллов), – для группы сравнения;
- подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии исключения:

- ТИА или инфаркт в бассейне артерий каротидной системы;
- геморрагический инсульт;
- декомпенсированная соматическая патология.

Магнитно-резонансную томографию головного мозга и магнитно-резонансную ангиографию артерий головного мозга в режиме 3D-TOF проводили на аппаратах Magnetom Symphony 1.5 T (Siemens). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на аппарате Philips iU22 (Нидерланды), трансторакальную эхокардиографию – на приборе Philips iE 33 (Нидерланды). Для регистрации электрокардиограммы использовали аппарат Cardiovit AT-2 plus (Schiller AG).

Стандартные лабораторные исследования включали исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе Nihon MEK 7222K (Nihon Kohden Corporation), биохимических

показателей на анализаторе Konelab PRIME 30i (Thermo Fischer Scientific), показателей системы гемостаза на коагулометре ASL 9000 (Instrumentation Laboratory).

Из факторов риска развития ИИ анализировались артериальная гипертензия (АГ) и ее степень, фибрилляция предсердий, ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, ТИА в анамнезе, предшествующий ИИ в анамнезе, атеросклероз брахиоцефальных артерий, курение, сахарный диабет второго типа, нарушения липидного обмена, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представляли в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го процентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверку распределения на нормальность проводили с использованием теста Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применяли t-критерий Стьюдента для параметров, распределенных нормально, и U-критерий Манна – Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовали критерий хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Уровень значимости (p) принимали равным 0.05 во всех вышеописанных сравнениях. Для построения многофакторной модели с целью определения комбинации значимых факторов риска, по которым можно было бы спрогнозировать вероятность развития ОНМК, использовали метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда. Критерий шагового отбора принимали равным от 0.05 до 0.10. Статистику согласия модели оценивали с использованием универсальных критериев для коэффициентов модели (шаг – блок – модель) на каждом шаге. В качестве зависимой переменной использовали принадлежность субъекта к группе с ОНМК или контрольной группе. В качестве независимых переменных использовали категориальные факторы риска. Таблица классификации была построена на последнем шаге регрессионного алгоритма при фиксированном пороге классификации, равном 0.50. Для оценки качества модели и нахождения оптимального порога классификации с учетом ее чувствительности и специфичности была построена ROC-кривая, где в качестве проверяемой переменной использовали вероятность предсказанных событий, в качестве переменной состояния – группы исследования. Сбалансированность прогноза оценивали по индексу Йодена.

Результаты

Распределение пациентов с ишемическим инсультом по патогенетическим подтипам TOAST представлено в табл. 1. Статистически значимой разницы по частоте встречаемости основных патогенетических подтипов инсульта получено не было.

С целью определения факторов риска инсульта, наиболее часто встречающихся у пациентов мужского и женского пола, было проведено сравнение факторов риска и исходных лабораторных и физикальных характеристик у мужчин и женщин в подгруппе пациентов, перенесших ишемический инсульт.

По данным сравнительного анализа факторов риска развития ИИ показано, что женщины с ИИ в артериях вертебробазиллярной системы были старше мужчин (63.5 года в сравнении

Таблица 1

Подтипы ишемического инсульта в вертебробазиллярной системе по критериям TOAST у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет

Подтип ишемического инсульта	Мужчины n = 70	Женщины n = 28	p
Атеротромботический инсульт	36 (51.4%)	11 (39.3%)	0.277
Кардиогенный эмболический инсульт	14 (20.0%)	7 (25.0%)	0.586
Лакунарный инсульт	7 (10.0%)	4 (14.3%)	0.544
Инсульт, обусловленный другой установленной причиной	6 (8.6%)	3 (10.7%)	–
Инсульт, обусловленный неустановленной причиной или двумя и более причинами	7 (10.0%)	3 (10.7%)	–

Таблица 2

Факторы риска развития ИИ в артериях вертебробазиллярной системы у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет

Показатель	Мужчины с ИИ	Женщины с ИИ	p
n	70	28	–
Возраст, лет	61.5 [54; 65]	63.5 [58; 71]	0.045
АГ	70 (100%)	25 (89.3%)	0.022
АГ первой степени	14 (20%)	2 (7.1%)	0.143
АГ второй степени	29 (41.4%)	15 (53.6%)	0.275
АГ третьей степени	27 (38.6%)	8 (28.6%)	0.351
Фибрилляция предсердий	12 (17.1%)	6 (21.4%)	0.621
Постинфарктный кардиосклероз	15 (21.4%)	1 (3.6%)	0.035
Ишемическая болезнь сердца	32 (45.7%)	10 (35.7%)	0.366
ТИА в анамнезе	30 (42.9%)	12 (42.9%)	>0.999
ИИ в анамнезе	25 (35.7%)	8 (28.6%)	0.499
Атеростеноз позвоночных артерий	58 (82.9%)	19 (67.9%)	0.102
Курение	33 (47.1%)	3 (10.7%)	0.001
Сахарный диабет второго типа	21 (30.0%)	10 (35.7%)	0.583
Гиперхолестеринемия (> 5.2 ммоль/л)	41 (58.6%)	21 (77.8%)	0.078
Дислипидемия	48 (71.6%)	22 (84.6%)	0.193
Чрезмерное потребление алкоголя	12 (17.1%)	0 (0%)	0.017
Глюкоза, ммоль/л	5.65 [4.9; 6.4]	5.4 [4.9; 7.5]	0.693
Общий холестерин, ммоль/л	5.5 [4.3; 6.4]	5.7 [5.1; 6.7]	0.156
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2.64 [1.83; 3.36]	2.59 [2.28; 3.35]	0.624
Триглицериды, ммоль/л	1.54 [1.2; 1.89]	1.42 [1.17; 1.77]	0.460
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1.27 [1.08; 1.49]	1.65 [1.36; 1.9]	<0.001

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей.

с 61.5 года, $p=0.045$) и имели более высокий уровень липопротеидов высокой плотности (1.65 ммоль/л в сравнении с 1.27 ммоль/л, $p<0.001$). У мужчин чаще, чем у женщин, встречались АГ (100.0% в сравнении с 89.3%, $p=0.022$), инфаркт миокарда в анамнезе (21.4% в сравнении с 3.6%, $p=0.035$). Мужчины чаще злоупотребляли алкоголем (17.1% в сравнении с 0.0%, $p=0.017$) и курили (47.1% в сравнении с 10.7%, $p=0.001$). Распределение частот встречаемости факторов риска развития ИИ у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста представлено в табл. 2.

Результаты оценки распространенности факторов риска среди мужчин и женщин с ИИ в вертебробазиллярной системе и ХИМ представлены в табл. 3. У мужчин с ИИ в вертебробазиллярной системе по сравнению с пациентами с ХИМ чаще встречались АГ (100.0% в сравнении с 45.1%, $p<0.001$), вторая (41.4% в сравнении с 13.5%, $p<0.001$) и третья (38.6% в сравнении с 4.5%, $p<0.001$) степени, ИБС в анамнезе (45.7% в сравнении с 18.8%, $p<0.001$), постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (17.1% в сравнении с 7.5%, $p=0.036$), сахарный диабет второго типа (30.0% в сравнении с 6.0%, $p<0.001$), атеростеноз позвоночных артерий (82.9% в сравнении с 40.6%, $p<0.001$), ИИ в анамнезе (35.7% в сравнении с 3.0%, $p<0.001$), ТИА в анамнезе (42.9% в сравнении с 1.5%,

$p<0.001$). Мужчины с ИИ в вертебробазиллярной системе были старше, чем пациенты с ХИМ (59.97 года в сравнении с 52.42 года, $p<0.001$), у них был выше уровень триглицеридов (1.54 ммоль/л в сравнении с 1.13 ммоль/л, $p=0.001$) и ниже уровень липопротеидов высокой плотности (1.27 ммоль/л в сравнении с 1.70 ммоль/л, $p<0.001$) по сравнению с пациентами с ХИМ. Также мужчины с ИИ в вертебробазиллярной системе имели более низкий уровень холестерина по сравнению с пациентами с ХИМ (5.5 ммоль/л в сравнении с 5.9 ммоль/л, $p=0.001$) и реже имели гиперхолестеринемия (58.6% в сравнении с 78.6%, $p=0.003$). У женщин с ИИ в вертебробазиллярной системе чаще встречались АГ (89.3% в сравнении с 39.0%, $p<0.001$), вторая (53.6% в сравнении с 9.5%, $p<0.001$) и третья (28.6% в сравнении с 5.0%, $p<0.001$) степени, ИБС в анамнезе (35.7% в сравнении с 10.8%, $p=0.001$), постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (21.4% в сравнении с 5.9%, $p=0.012$), сахарный диабет второго типа (35.7% в сравнении с 3.4%, $p<0.001$), атеростеноз позвоночных артерий (67.9% в сравнении с 28.1%, $p<0.001$), ИИ в анамнезе (28.6% в сравнении с 3.0%, $p<0.001$), ТИА в анамнезе (42.9% в сравнении с 2.0%, $p<0.001$). Женщины с ИИ были старше, чем женщины с ХИМ (63.57 года в сравнении с 52.25 года, $p<0.001$), у них были отмечены более низкие уров-

Распространенность факторов риска среди мужчин и женщин с ИИ в вертебробазиллярной системе и ХИМ

Показатель	Мужчины			Женщины		
	ИИ	ХИМ	p	ИИ	ХИМ	p
n	70	133		28	203	
АГ	70 (100%)	60 (45.1%)	< 0.001	25 (89.3%)	78 (39%)	< 0.001
АГ первой степени	14 (20%)	36 (27.1%)	0.267	2 (7.1%)	49 (24.5%)	0.039
АГ второй степени	29 (41.4%)	18 (13.5%)	< 0.001	15 (53.6%)	19 (9.5%)	< 0.001
АГ третьей степени	27 (38.6%)	6 (4.5%)	< 0.001	8 (28.6%)	10 (5.0%)	< 0.001
Фибрилляция предсердий	12 (17.1%)	10 (7.5%)	0.036	6 (21.4%)	12 (5.9%)	0.012
Постинфарктный кардиосклероз	15 (21.4%)	16 (12.0%)	0.077	10 (35.7%)	1 (3.6%)	0.323
Ишемическая болезнь сердца	32 (45.7%)	25 (18.8%)	< 0.001	10 (35.7%)	22 (10.8%)	0.001
ТИА в анамнезе	30 (42.9%)	2 (1.5%)	< 0.001	12 (42.9%)	4 (2.0%)	< 0.001
ИИ в анамнезе	25 (35.7%)	4 (3.0%)	< 0.001	8 (28.6%)	6 (3.0%)	< 0.001
Атеростеноз позвоночных артерий	58 (82.9%)	54 (40.6%)	< 0.001	19 (67.9%)	57 (28.1%)	< 0.001
Курение	33 (47.1%)	57 (42.9%)	0.559	3 (10.7%)	53 (26.1%)	0.075
Сахарный диабет второго типа	21 (30%)	8 (6.0%)	< 0.001	10 (35.7%)	7 (3.4%)	< 0.001
Гиперхолестеринемия (> 5.2 ммоль/л)	41 (58.6%)	103 (78.6%)	0.003	21 (77.8%)	173 (89.2%)	0.113
Дислипидемия	48 (71.6%)	108 (81.2%)	0.123	22 (84.6%)	173 (85.2%)	> 0.999
Чрезмерное потребление алкоголя	12 (17.1%)	20 (15.0%)	0.696	0 (0%)	3 (1.5%)	> 0.999
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,4]	5,4 [5,1; 5,9]	0.508	5,4 [4,9; 7,5]	5,4 [5,0; 5,8]	0.233
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,3; 6,4]	5,9 [5,2; 6,7]	0.001	5,7 [5,1; 6,7]	6,4 [5,6; 7,1]	0.023
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,64 [1,8; 3,4]	2,44 [1,9; 3,1]	0.330	2,59 [2,3; 3,4]	2,67 [2,1; 3,1]	0.929
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,2; 1,9]	1,13 [0,8; 1,7]	0.001	1,42 [1,2; 1,8]	1,05 [0,7; 1,5]	0.008
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,27 [1,1; 1,5]	1,70 [1,4; 2,0]	< 0.001	1,65 [1,4; 1,9]	2,06 [1,7; 2,4]	< 0.001

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей.

Таблица 4

Прогностическая модель риска развития ИИ в вертебробазиллярной системе у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет

Исследуемые пациенты	Переменные	Отношение шансов [95% ДИ]	P	Доля правильно классифицированных случаев ИИ в вертебробазиллярной системе, %
Мужчины 45–74 лет с ИИ	АГ, степень	4.398 [2.621–7.379]	< 0.001	86.1
	Гиперхолестеринемия (> 5.2 ммоль/л)	0.291 [0.111–0.76]	0.012	
	Атеростеноз позвоночных артерий	2.812 [1.028–7.687]	0.044	
	ТИА в анамнезе	27.369 [5.423–138.121]	< 0.001	
Женщины 45–74 лет с ИИ	АГ, степень	3.269 [1.93–5.537]	< 0.001	93.4
	Сахарный диабет второго типа	7.271 [1.629–32.449]	0.009	
	ТИА в анамнезе	44.259 [8.896–220.209]	< 0.001	

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

ни общего холестерина в крови (5.7 ммоль/л в сравнении с 6.4 ммоль/л, $p=0.023$), триглицеридов (1.42 ммоль/л в сравнении с 1.05 ммоль/л, $p=0.008$) и липопротеидов высокой плотности (1.65 ммоль/л в сравнении с 2.06 ммоль/л, $p<0.001$) по сравнению с женщинами с ХИМ.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в вертебробазиллярной системе как у мужчин, так и у женщин являлись АГ, преимущественно второй и третьей степени, ИБС, фибрилляция предсердий, сахарный диабет второго типа, атеростеноз позвоночных артерий, ИИ и ТИА в анамнезе.

С целью оценки наиболее значимой комбинации факторов риска для развития ИИ в артериях вертебробазиллярной системы у мужчин и женщин были построены прогностические регрессионные модели, где в качестве зависимой переменной использовалась принадлежность к группе с ИИ или к группе с ХИМ, а в качестве независимых переменных – факторы риска

ИИ. Результаты представлены в табл. 4. Обе прогностические модели для мужчин и женщин имели хорошую прогностическую значимость (86.1 и 93.4% правильно классифицированных результатов соответственно), площади под ROC-кривой составили 0.929 ([0.895–0.963], $p<0.001$) и 0.923 ([0.864–0.982], $p<0.001$) соответственно. Чувствительность и специфичность построенных моделей составили 90.0 и 79.4% для мужчин при оптимальном пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 28.1% (индекс Йодена 0.694), для женщин – 89.3 и 83.5% при оптимальном пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 11% (индекс Йодена 0.728). Данные ROC-анализа представлены на рис. 1 и 2.

Таким образом, ТИА в анамнезе и высокая степень АГ являются прогностически неблагоприятными факторами развития ИИ в вертебробазиллярной системе как у мужчин, так и женщин. При этом отношение шансов (ОШ) развития ИИ при

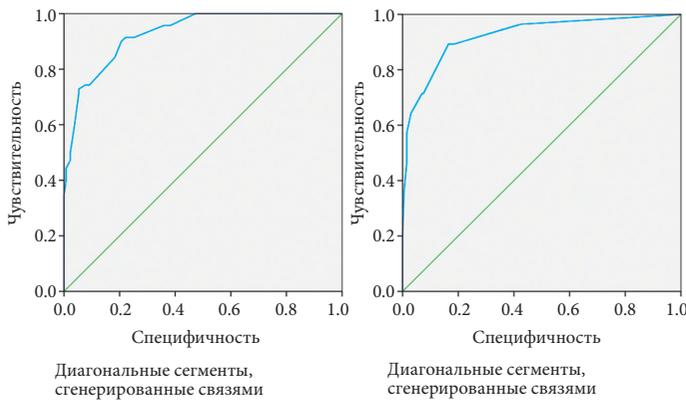


Рис. 1. ROC-кривые для прогнозируемой вероятности развития ИИ в вертебробазилярной системе у мужчин в возрасте 45–74 лет

Рис. 2. ROC-кривые для прогнозируемой вероятности развития ИИ в вертебробазилярной системе у женщин в возрасте 45–74 лет

повышении степени АГ было примерно одинаковым у мужчин и женщин (4.398 [2.621–7.379] и 3.269 [1.93–5.537] соответственно), для ТИА в анамнезе – более чем в 1.5 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами (44.259 [8.896–220.209] и 27.369 [5.423–138.121] соответственно). Помимо общих факторов риска в прогностическую регрессионную модель у мужчин вошли атеросклероз позвоночных артерий (ОШ 2.812 [1.028–7.687]) и гиперхолестеринемия (ОШ 0.291 [0.111–0.760]), а в прогностическую регрессионную модель у женщин – сахарный диабет второго типа (ОШ 7.271 [1.629–32.449]).

Обсуждение

При ИИ выявлены половые и гендерные различия в распространенности курения, сахарного диабета, АГ, гиперлипидемии, ожирения, малоподвижного образа жизни, стресса, депрессии [4–7]. Такие факторы риска, как пожилой возраст (75 лет в сравнении с 72 годами), высокий уровень артериального давления (60% в сравнении с 56%) и наличие фибрилляции предсердий (24% в сравнении с 22%), встречаются чаще у женщин, в то время как у мужчин чаще выявляются сахарный диабет (16% в сравнении с 20%) и курение (15% в сравнении с 16%) [8]. При наличии фибрилляции предсердий риск развития инсульта у женщин увеличивается в два раза по сравнению с мужчинами (отношение рисков (ОР) 1.99; 95%-ный доверительный интервал 1.46–2.71) [9].

Систематический обзор и метаанализ, основанный на обследовании 1.2 млн человек, выявил одинаковое влияние систолической АГ [10] и повышенного уровня холестерина на развитие инсульта у мужчин и женщин [11]. АГ является важнейшим, хорошо изученным и поддающимся коррекции фактором риска ИИ у мужчин и женщин. Тяжесть АГ заметно возрастает с возрастом у женщин (особенно у женщин старше 65 лет), что связывают с менопаузальным периодом. Взаимосвязь повышенного уровня холестерина и ИИ обусловлена развитием атеросклероза брахиоцефальных и коронарных артерий, приводящего к ИБС.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования с построением прогностических математических моделей позволили стратифицировать и идентифицировать группы мужчин и женщин с высоким риском развития ИИ в вертебробазилярной системе.

В прогностическую регрессионную модель ИИ в артериях вертебробазилярной системы у мужчин входят транзиторные

ишемические атаки в анамнезе (ОШ 27.369 [5.423–138.121]), атеросклероз позвоночных артерий (ОШ 2.812 [1.028–7.687]), степень артериальной гипертензии (ОШ 4.398 [2.621–7.379]) и гиперхолестеринемия (ОШ 0.291 [0.111–0.76]), в прогностическую регрессионную модель у женщин – транзиторные ишемические атаки в анамнезе (ОШ 44.259 [8.896–220.209]), сахарный диабет второго типа (ОШ 7.271 [1.629–32.449]) и степень артериальной гипертензии (ОШ 3.269 [1.93–5.537]).

Становится все более очевидным, что проблема предотвращения ИИ требует комплексного подхода, включающего как профилактику высокого риска, так и повышение здоровья населения в целом. Профилактические мероприятия, такие как коррекция сосудистых факторов риска, должны быть начаты у мужчин и женщин как можно раньше – в среднем и даже молодом возрасте.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2018. [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment. Ed. by M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.Yu. Maksimova. – 3rd ed. – Moscow: MEDpress-inform. – 2018. (In Russ.)].
2. Petrea R.E. et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study // Stroke. – 2009. – V. 40. – № 4. – P. 1032–1037.
3. O'Reilly M. et al. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology // Endocrinology. – 2018. – V. 159. – № 8. – P. 3120–3131.
4. Максимова М.Ю. и др. Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 32–42. [Maksimova M.Yu. et al. Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years? // Annals of clinical and experimental neurology. – 2021. – V. 15. – № 1. – P. 21–42. (In Russ.)].
5. Rexrode K.M. et al. The Impact of sex and gender on stroke // Circ Res. – 2022. – V. 130. – № 4. – P. 512–528.
6. Bushnell C.D. et al. Sex differences in stroke: challenges and opportunities // Cereb Blood Flow Metab. – 2018. – V. 38. – № 12. – P. 2179–2191.
7. Ullberg T. et al. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register // Stroke. – 2015. – V. 46. – № 2. – P. 389–394.
8. Emdin C.A. et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies // BMJ. – 2016. – V. 532. – h7013.
9. Nezu T. et al.; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Greater severity of neurological defects in women admitted with atrial fibrillation-related stroke // Circ J. – 2016. – V. 80. – № 1. – P. 250–255.
10. Peters S.A. et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis // Atherosclerosis. – 2016. – V. 248. – P. 123–131.
11. Krauss R.M. et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association // Stroke. – 2000. – V. 31. – № 11. – P. 2751–2766.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ПРИ ПОМОЩИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

В.Н. Емельянов¹, А.А. Кузин¹, А.Е. Зобов^{1*}, В.В. Закурдаев¹, А.А. Панов², Д.Ю. Пищугин³,
А.П. Юманов¹, А.А. Зобова⁴

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

² Филиал № 14 ФГКУ «442 военный клинический госпиталь» Министерства обороны РФ, Ленинградская обл., пос. Каменка

³ ФГКУ «Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения)»
Министерства обороны РФ, Москва

⁴ ФГАО УВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург

THE EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF RESPIRATORY DISEASES INCIDENCE IN EDUCATIONAL INSTITUTIONS WITH SPECIAL SOFTWARE

V.N. Emelyanov¹, A.A. Kuzin¹, A.E. Zobov^{1*}, V.V. Zakurdaev¹, A.A. Panov², D.Y. Pishchugin³,
A.P. Yumanov¹, A.A. Zobova⁴

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² 442 District Military Clinical Hospital, Branch No. 14, Kamenka village, Leningrad region, Russia

³ Main Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Moscow, Russia

⁴ St-Petersburg Polytechnic University, St-Petersburg, Russia

*E-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Аннотация

Болезни органов дыхания имеют высокую военно-эпидемиологическую значимость для различных воинских контингентов. При этом одной из наиболее эпидемически уязвимых категорий являются военнослужащие-курсанты, обучающиеся в военных образовательных организациях. **Цель** – на основе анализа данных эпидемиологической оценки заболеваемости болезнями органов дыхания курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, проведенной при помощи оригинального специализированного программного обеспечения, определить совокупность критериев (набор данных), наличие которых позволяет отнести конкретного курсанта к группе риска заболевания болезнями органов дыхания и развития внебольничной пневмонии в качестве их осложнения.

Материалы и методы. Использовали сведения из первичной учетно-отчетной медицинской документации: книг записи больных в амбулатории, медицинских книжек, амбулаторных карт, медицинских заключений и историй болезни курсантов, обучающихся в 2013–2019 гг. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также сведения из месячных и годовых отчетов медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Применяли методы эпидемиологического и математико-статистического анализа полученных данных с использованием аналитических компонентов программ Microsoft Excel (2010) и Statistica (версия 10.0).

Результаты. Отмечена высокая военно-эпидемиологическая значимость болезней органов дыхания для курсантов в целом, определены различия в уровнях и динамике заболеваемости отдельными болезнями из данного класса в зависимости от курса обучения. Приведены результаты ретроспективного анализа индивидуальных сведений о персонифицированной структуре заболеваемости по данным паспортов здоровья, позволившие стратифицировать исследуемую выборку по частоте возникновения заболеваний и их различиям. Определены индивидуальные информативные признаки, позволяющие отнести военнослужащего к группе риска развития болезней органов дыхания и их осложнений. При помощи разработанного программного комплекса были установлены различия в структуре и динамике заболеваемости отдельными нозологическими формами внутри данного класса болезней, а также наибольшая военно-эпидемиологическая значимость болезней органов дыхания для курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Выявлена совокупность индивидуальных признаков, позволяющих определять контингенты повышенного риска заболевания и развития осложнений болезней органов дыхания, что может быть использовано специалистами медицинской службы для проведения раннего активного выявления больных и приоритетных мероприятий экстренной профилактики. **Заключение.** Использование предложенного способа эпидемиологической оценки заболеваемости с применением программного комплекса позволит повысить эффективность проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в отношении болезней органов дыхания в военных образовательных организациях.

Ключевые слова: эпидемиологический мониторинг, программное обеспечение, военная образовательная организация, болезни органов дыхания, внебольничные пневмонии, респираторные инфекции.

Abstract

Respiratory diseases are of high military and epidemiological significance for various military contingents. At the same time, one of the most epidemically vulnerable categories is military cadets in military educational organizations. **Purpose.** To work out a set of criteria (data set) which allows to identify a particular cadet who is at a risk group for developing respiratory diseases and community-

acquired pneumonia as their complication. The abovementioned criteria were developed using data from an epidemiological survey on the incidence of respiratory diseases among cadets in S.M. Kirov Military Medical Academy and original special software developed by the researchers. **Materials and methods.** Information for the assessment was taken from the primary accounting and medical report documentation: patient's record books in the outpatient clinic, medical books, outpatient cards, medical reports and case histories of cadets who studied at S.M. Kirov Military Medical Academy in 2013-2019, as well as from monthly and annual reports of the medical service in S.M. Kirov Military Medical Academy. Techniques for epidemiological survey and techniques for mathematical and statistical analyses of the data obtained with analytical components of Microsoft Excel (2010) and Statistica (version 10.0) were used. **Results.** A high military epidemiological significance of respiratory diseases for cadets as a whole, as well as differences in levels, dynamics and incidence of certain pulmonary diseases depending on the type of studies have been highlighted. The researchers have also presented results of their retrospective analysis of personalized information on the structure of cadets' morbidity taken from their "health passports". All these allowed to stratify the studied sample by the frequency of pulmonary diseases and their difference. A set of individual characteristics which helps to put a cadet in the risk group for respiratory diseases and their complications has been developed as well. With the developed software package, differences in the dynamics of structure and incidence of certain respiratory nosological forms as well as the greatest military and epidemiological significance of respiratory diseases for cadets in S.M. Kirov Military Medical Academy were established as well. Besides, individual signs for determining persons with the increased risk for developing pulmonary diseases and their complications were outlined too. The results of the abovementioned trial will help medical specialists to early and actively reveal persons in the risk group and to utilize emergency prevention measures. **Conclusion.** The technique developed for the epidemiological assessment of respiratory diseases with the developed software package will improve the efficiency of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures in military educational organizations.

Key words: epidemiological monitoring, software, military educational organization, respiratory diseases, community-acquired pneumonia, respiratory infections.

Ссылка для цитирования: Емельянов В.Н., Кузин А.А., Зобов А.Е., Закурдаев В.В., Панов А.А., Пищугин Д.Ю., Юманов А.П., Зобова А.А. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями органов дыхания в образовательных организациях при помощи специализированного программного обеспечения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 32–36.

Болезни органов дыхания (БОД) имеют высокую военно-эпидемиологическую значимость (ВЭЗ) для различных воинских контингентов. Здесь необходимо отметить, что ВЭЗ классов, групп заболеваний или отдельных нозологических форм для воинских контингентов представляет собой совокупность качественных индивидуальных характеристик данного класса (группы, нозологии), которые наносят наибольший ущерб боеспособности определенных категорий личного состава, а в некоторых случаях – и его боеготовности. Компонентами ВЭЗ могут являться такие характеристики, как, например, уровни заболеваемости, трудопотеря, увольняемости с военной службы, инвалидизации, а также вирулентность, заражающая доза, восприимчивость, распространенность, управляемость средствами иммунопрофилактики и др. В аспекте БОД компонентами ВЭЗ являются высокие уровни заболеваемости, отсутствие средств специфической иммунопрофилактики, высокие значения коэффициента неэффективности использования личного состава по причине болезни и значительная частота развития осложнений. При этом одной из наиболее эпидемически уязвимых для БОД категорий военнослужащих являются военнослужащие-курсанты, обучающиеся в военных образовательных организациях. С учетом того, что срок обучения курсантов составляет четыре – шесть лет, становится очевидным, что один и тот же военнослужащий в ходе обучения может болеть неоднократно, с различной активностью инфекционного процесса и вероятностью осложнений [1, 2]. Поэтому эффективное функционирование системы медицинского обеспечения военнослужащих, обучаемых в военных образовательных организациях, в данном аспекте должно базироваться на постоянном эпидемиологическом наблюдении и оценке санитарно-эпидемиологического состояния по БОД [2]. При этом в настоящее время нет удобных и технически простых инструментов для осуществления эпидемиологического мониторинга за БОД, которые обес-

печивали бы информационные потребности должностных лиц медицинской службы военных образовательных организаций [1, 3, 4]. Следует отметить, что до настоящего времени на практике используется рутинное заполнение учетно-отчетных форм медицинской документации о состоянии здоровья военнослужащих и их заболеваемости, что затрудняет проведение эпидемиологического анализа [3, 5, 6]. В связи с этим разработка и обоснование программных способов эпидемиологической оценки заболеваемости БОД военнослужащих военных образовательных организаций представляется актуальной задачей.

Цель исследования – на основе анализа данных эпидемиологической оценки заболеваемости БОД курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (далее – ВМедА), проведенной при помощи оригинального специализированного программного обеспечения, определить совокупность критериев (набор данных), наличие которых позволяет отнести конкретного курсанта к группе риска заболевания БОД и развития внебольничной пневмонии (ВП) в качестве их осложнения.

Материалы и методы

В работе использовали результаты анализа сведений из первичной учетно-отчетной медицинской документации: книг записи больных в амбулатории, медицинских книжек, амбулаторных карт, медицинских заключений и историй болезней курсантов, обучающихся в 2013–2019 гг. в ВМедА, а также сведения из месячных и годовых отчетов медицинской службы ВМедА. Применяли методы эпидемиологического и математико-статистического анализа полученных данных с использованием аналитических компонентов программ Microsoft Excel (2010) (Microsoft, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США).

Эпидемиологическую оценку состояния здоровья курсантов в исследуемом периоде проводили путем сбора, об-



Рис. 1. Структурные блоки программного комплекса и связи между ними

общения и анализа информационных потоков об уровнях, структуре, динамике заболеваемости, а также других эпидемиологически значимых данных при помощи разработанного и запатентованного оригинального программного обеспечения «Программный комплекс оценки заболеваемости в организованных коллективах» (далее – программный комплекс). Программный комплекс разрабатывали с использованием метода компьютерного программирования (язык программирования C#, программная платформа .NET Framework), интегрированной среды Microsoft Visual Studio 2017 и графического интерфейса пользователя Windows Forms. Для накопления и хранения информации использовали встраиваемую версию базы данных (SQLite), которая может размещаться в виде файла на персональном компьютере или на удаленном сервере в локальной сети (Microsoft SQL Server 2012). Для обеспечения работы программного комплекса необходимы стандартный персональный компьютер в базовой комплектации и навыки работы на уровне пользователя без специального обучения.

Результаты и обсуждение

В течение 2013–2019 гг. при помощи программного комплекса обрабатывали потоки информации, включающие первичный набор данных, вносимых в него ежегодно на этапе формирования каждого нового учебного коллектива (на каждого курсанта первого курса очередного набора), а также эпидемиологически значимые данные, вносимые в оперативном режиме.

Информация, получаемая в ходе эпидемиологического мониторинга, была сгруппирована по трем функциональным блокам: общие данные (статическая часть), паспорт здоровья военнослужащего-курсанта (медицинская часть) и сведения о случаях заболевания БОД и их формах (эпидемиологическая часть) (рис. 1).

Первичный набор персонализированных данных содержался в паспорте здоровья, оформляемом в программном

комплексе на каждого курсанта первого курса. В составе общей информации в паспорт здоровья вносили следующие сведения:

- антропометрические данные и показатели состояния здоровья (рост, вес, частота пульса, артериальное давление, спирометрия, динамометрия);
- сигнальные отметки о состоянии организма (группа крови, резус-фактор, наличие и выраженность аллергических реакций в анамнезе);
- данные об имеющихся факторах риска (наследственность, наличие и выраженность вредных привычек, избыточный вес и другие сведения);
- данные о заболеваниях, перенесенных до поступления в ВМедА;
- данные о факторах, оказывающих влияние на здоровье (сведения об условиях размещения, алиментарный статус, состояние сна, физической подготовки и др.).

На начальном этапе формирования первого курса очередного набора в соответствующие разделы паспортов здоровья вносили результаты военно-врачебной экспертизы при первоначальной постановке на воинский учет (в военных комиссариатах по месту проживания) и при поступлении в ВМедА (на сборах абитуриентов).

Кроме того, были использованы сведения о прививках против гриппа, пневмококковой и менингококковой инфекции, являющихся обязательными для призывников, а также о вакцинации против дифтерии, столбняка, краснухи и кори, ранее проведенной по эпидемическим показаниям. По результатам анализа совокупности получаемых персонализированных медицинских данных в паспортах здоровья курсантов отмечали их первичную принадлежность к конкретной группе состояния здоровья – I (лица, не имеющие заболеваний, дефектов физического развития, или лица с проявлениями перенесенных патологических состояний, способные выполнять должностные обязанности в полном объеме) или II (лица с нарушениями функций органов и систем, не

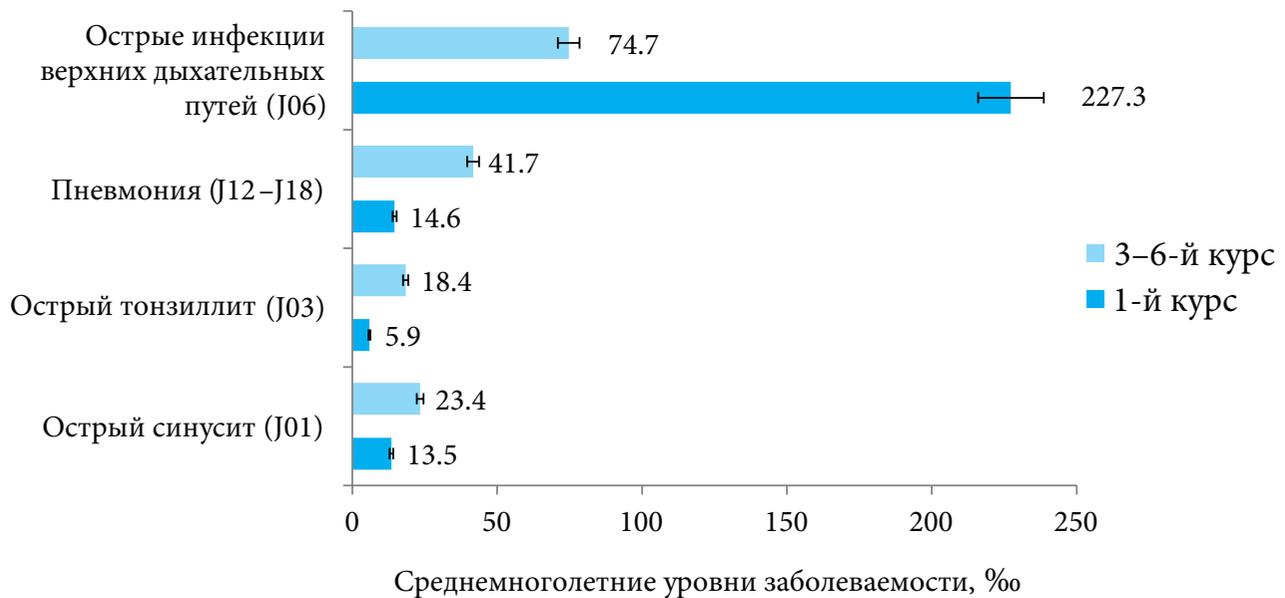


Рис. 2. Структура заболеваемости БОД курсантов в зависимости от курса обучения, 2013–2019 гг., %

препятствующими выполнению должностных обязанностей в полном объеме, но требующими диспансерного динамического наблюдения и/или периодического лечения).

В дальнейшем в паспорта здоровья в оперативном режиме вносили следующие эпидемиологически значимые данные:

- результаты проводимых диспансеризаций, ежегодных углубленных медицинских осмотров, текущих обследований (включая динамику выраженности факторов риска);
- сведения о заболеваниях, регистрируемых во время обучения в ВМедА, и заключения медицинских специалистов (с результатами проводимых лабораторных и функциональных исследований) при обращении за медицинской помощью;
- результаты вакцинации в течение обучения, включая прививки по эпидемическим показаниям.

В результате работы программного комплекса в 2013–2019 гг. была сформирована персонафицированная база данных, характеризующая заболеваемость БОД курсантов, обучающихся в ВМедА в указанный период. База включала сведения об обращаемости за медицинской помощью, полученных врачебных консультациях, проведенном лечении, результатах выполненных лабораторных исследований и других показателях, сопряженных с состоянием здоровья курсантов, заболевших БОД в исследуемом периоде.

По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа полученных данных была установлена наибольшая военно-эпидемиологическая значимость БОД для курсантов ВМедА в исследуемом периоде. Она выражалась в преобладании болезней из указанной группы в общей структуре заболеваемости (среднемноголетняя доля $34.9 \pm 4.2\%$), а также в первых ранговых местах по среднемноголетнему уровню заболеваемости (335.3% (95% доверительный интервал (ДИ) $296.1–389.8\%$)), среднемноголетней частоте госпитализации (102.7% ; 95% ДИ $82.3–123.9\%$) и показателю числа дней временной утраты трудоспособности (138.4 на 100 чел.; 95% ДИ $101.7–174.3$).

В структуре БОД для исследуемых групп военнослужащих наибольшую военно-эпидемиологическую значимость имели острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей

(далее – ОРИ ВДП) и ВП. Указанные группы болезней занимали первое и второе ранговые места со среднемноголетними долями в общей структуре заболеваемости $72.4 \pm 9.1\%$ и $7.3\% \pm 2.4\%$ соответственно. Среднемноголетние уровни заболеваемости составили 128.7% (95% ДИ $88.9–141.3\%$) и 69.7% (95% ДИ $58.6–81.2\%$) соответственно. При этом анализ заболеваемости по курсам обучения выявил большую военно-эпидемиологическую значимость ОРИ ВДП для первокурсников и ВП для курсантов старших курсов обучения (с третьего по шестой курс) (рис. 2).

Результаты дальнейшего ретроспективного анализа индивидуальных сведений о персонафицированной структуре заболеваемости по данным паспортов здоровья позволили выявить курсантов из групп состояния здоровья I и II (19.3 и 26.9% соответственно), которые обращались за медицинской помощью по поводу заболевания БОД чаще других (два и более раза в год). При этом среди данной группы курсантов в исследуемом периоде было выявлено 36.8% всех зарегистрированных случаев ОРИ ВДП и 67.3% всех выявленных случаев заболевания ВП, из которых 81.7% случаев явились осложнениями ОРИ ВДП. Заболевания ВП без взаимосвязи с перенесенной ОРИ ВДП были отмечены в 18.3% случаев.

С целью эпидемиологического мониторинга, определения категорий риска и прогнозирования заболеваемости БОД (включая развитие ВП как осложнения ОРИ ВДП) были изучены индивидуальные показатели здоровья курсантов из данной группы по данным их паспортов здоровья. По результатам дискриминантного анализа совокупности клинико-лабораторных, анамнестических и антропометрических данных, содержащихся в паспортах здоровья, были определены наиболее информативные признаки, позволяющие отнести военнослужащего к группе риска развития БОД (таблица).

Некоторые критерии (группа здоровья, окружность грудной клетки, тип телосложения и ряд других) оказались неинформативными.

В итоге была определена совокупность критериев (набор данных), наличие которых позволяет отнести конкретного

Признаки отнесения военнослужащего к группе риска развития БОД

Признак	Значение F-критерия Фишера	Чувствительность, %	Специфичность, %	P
Принадлежность к группе часто болеющих (два и более раза в год)	39.2	97.1	95.4	0.02
Курение	35.7	96.7	95.1	0.01
Индекс массы тела до 18.5	31.5	96.1	95.3	0.014
Наличие в анамнезе частых заболеваний ОРИ ВДП и/или заболевания ВП до призыва на военную службу	23.6	95.2	94.2	0.031
Обычная тяжесть течения ОРИ ВДП, требующая госпитализации	11.3	93.9	94.1	0.05
Количество лейкоцитов в норме от 3.9 до 4.9×10^9 ед/л	7.1	91.3	89.2	0.04
Спирометрия до 4	6.3	82.7	81.7	0.05

курсанта к группе риска заболевания БОД и развития ВП в качестве осложнения. К трем обязательным признакам были отнесены принадлежность к группе часто болеющих (два и более раза в год), курение и индекс массы тела до 18.5; к дополнительным – наличие в анамнезе частых заболеваний ОРИ ВДП и/или заболевания ВП до призыва на военную службу, а также превалирующая для конкретного курсанта тяжесть течения ОРИ ВДП, обычно требующая госпитализации; к косвенным признакам – показатель спирометрии (до 4) и количество лейкоцитов в норме от 3.9 до 4.9×10^9 ед/л.

Заключение

Таким образом, при помощи разработанного программного комплекса были установлены наибольшая военно-эпидемиологическая значимость БОД для курсантов ВМедА, различия в структуре и динамике заболеваемости отдельными нозологическими формами внутри данного класса болезней. Кроме того, выявлена совокупность индивидуальных признаков, позволяющих определять контингенты повышенного риска заболевания и развития осложнений БОД, что может быть использовано специалистами медицинской службы для проведения раннего активного выявления больных и приоритетных мероприятий экстренной профилактики. Использование предложенного способа эпидемиологической оценки заболеваемости с применением программного комплекса позволит повысить эффективность проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в отношении БОД в военных образовательных организациях.

Литература

1. Емельянов В.Н. Совершенствование эпидемиологического мониторинга болезней органов дыхания у военнослужащих-курсантов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2019. [Emelyanov V.N. Improvement of epidemiological monitoring of respiratory diseases in military cadets: autoref. diss. ... candidate of medical sciences. – St. Petersburg. – 2019. In Russian].
2. Аминев А.В. и др. Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей // Известия Российской военно-медицинской акаде-

мии. – 2021. – Т. 40. – № S2. – С. 9–17. [Aminev A.V. et al. Features of the formation of morbidity of military personnel with acute respiratory infections of the upper respiratory tract // News of the Russian Military Medical Academy. – 2021. – V. 40. – № S2. – P. 9–17. In Russian].

3. Зобов А.Е. и др. Методические подходы к прогнозированию заболеваемости в военных образовательных организациях // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 100–105. [Zobov A.E. et al. Methodological approaches to predicting morbidity in military educational organizations // Journal of Infectology. – 2021. – V. 13. – № 4. – P. 100–105. In Russian].
4. Зобов А.Е. и др. Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 87–92. [Zobov A.E. et al. Features of the formation of morbidity of military personnel with acute respiratory infections of the upper respiratory tract // Journal of Infectology. – 2020. – V. 12. – № 4. – P. 87–92. In Russian].
5. Столяров Д.А. и др. Разработка программного средства для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости личного состава военной образовательной организации актуальными инфекционными заболеваниями // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. – № 1. – С. 270–274. [Stolyarov D.A. et al. Development of a software tool for conducting an epidemiological analysis of the morbidity of personnel of a military educational organization with actual infectious diseases // News of the Russian Military Medical Academy. – 2018. – V. 37. – № 1. – S1–2. – P. 270–274. In Russian].
6. Зобова А.А. Опыт разработки программного продукта для оперативного эпидемиологического мониторинга инфекционной заболеваемости // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 74. [Zobova A.A. Experience in developing a software product for operational epidemiological monitoring of infectious morbidity // Problems of medical mycology. – 2022. – V. 24. – № 2. – P. 74. In Russian].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРАТКОГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ И МОТИВАЦИИ КУРСАНТОВ АВИАЦИОННОГО УЧИЛИЩА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ УСПЕШНОСТИ В ЛЕТНОЙ ПОДГОТОВКЕ

М.Ю. Гридин^{1*}, А.А. Благинин²

¹ ФГКВОУ ВО «Краснодарское высшее военное авиационное училище летчиков им. героя Советского Союза А.К. Серова», Краснодар

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

A BRIEF ORIENTATIONAL TEST FOR ASSESSING COGNITIVE ABILITIES AND MOTIVATION OF CADETS IN AVIATION SCHOOLS HAVING DIFFERENT DEGREES OF SUCCESS IN FLIGHT TRAININGS

M.Yu. Gridin^{1*}, A.A. Blaginin²

¹ Krasnodar Higher Military Aviation School for Pilots named after the Hero of the Soviet Union A.K. Serov, Krasnodar, Russia

² Kirov Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia

*E-mail: ms.uavb.maykop@mail.ru

Аннотация

В Воздушно-космических силах РФ продолжается модернизация авиационной техники, поэтому летная деятельность в целом и боевое применение авиации в частности существенно усложняются. Новые типы летательных аппаратов повышают требования к состоянию здоровья и качеству подготовки летчиков. В процессе обучения курсантам очень важно извлекать уроки из допущенных ошибок в технике пилотирования, чтобы избежать их в будущем. При подготовке к полету и во время полетов в воздухе необходимо продумывать и выбирать наиболее действенные способы выполнения задания. Значительную роль в этом играют когнитивные способности и мотивация на профессиональную деятельность. **Цель исследования** – экспериментально изучить использование краткого ориентировочного теста (КОТ) по методике В.Н. Бузина, Э.Ф. Вандерлика у курсантов с различным уровнем успешности в летной подготовке для оценки их когнитивных способностей и мотивации. **Материалы и методы.** Использована методика КОТ. Обследование проводили на автоматизированном рабочем месте военного психолога при использовании программного комплекса «Психолог-В» во втором режиме (КОТ-2). Для статистической обработки и математического анализа психодиагностических данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) из программного пакета Microsoft Office 2019 (Microsoft, США). **Результаты.** Описаны результаты двух этапов обследования курсантов – перед и после первого практического освоения авиационной техники – и их связь с рейтингом успешности в летной подготовке. **Заключение.** Выявлено, что курсанты с низким уровнем успешности в летной подготовке характеризовались статистически значимым повышением средних значений по шкале «эффективность» и «продуктивность».

Ключевые слова: летный состав, медицинское обеспечение полетов, летное обучение, когнитивные способности, функциональное состояние, психологическое тестирование, персонализированный подход.

Abstract

In the Aerospace Forces of the Russian Federation, modernization of the aviation equipment continues. Therefore, flight activities and combat use of aviation, in particular, become significantly more complicated. New types of aircrafts increase the requirements for the health status and quality of pilot training. In the process of training, it is very important for cadets to learn lessons from the mistakes made in piloting technique in order to avoid them in the future. While preparing for flight and during the flight in the air, it is necessary to think over and choose most effective ways to fulfill the task. Cognitive abilities and motivation for professional activity play a significant role in this. **Purpose.** To assess experimentally the dynamics of changes in the average values of short orientation test (SOT) scales by Buzina, Vanderlik technique among cadets with different levels of success in flight trainings. **Materials and methods.** "Short Orientation Test (SOT)" technique was applied. Cadets were examined at the automated workplace of a military psychologist using software complex "Psychologist-V", second mode (SOT-2). For statistical processing and mathematical analysis of psychodiagnostic data, STATISTICA 10.0 and Microsoft®Excel-2019 software package from Microsoft®Office-2019 software package were used. **Results.** The authors describe outcomes after two-stage examination of tested cadets before and after their first practical mastering in aviation technology and connection of the obtained results with the rating of success in flight trainings. **Conclusion.** Besides, it was found out that cadets with a low level of success in flight trainings had a statistically significant increase in average values in "Efficiency" and "Productivity" scales.

Key words: flight crew, flight medical support, flight training, psycho-emotional state, cognitive abilities, psychological testing, personalized approach.

Ссылка для цитирования: Гридин М.Ю., Благинин А.А. Использование краткого ориентировочного теста для оценки когнитивных способностей и мотивации курсантов авиационного училища с разной степенью успешности в летной подготовке. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 37–40.

Введение

В интегративном комплексе профессионально важных качеств летчика отдельным блоком выделяются интеллектуальные качества: высокая общая одаренность, хорошая память, оперативность мышления, широкое распределение внимания, способность к быстрому переключению внимания, большой объем и устойчивость внимания [1–3]. Кроме того, важным аспектом признается обучаемость как необходимое для успешного овладения любым видом деятельности качество, поскольку в настоящее время, несмотря на развитие медицины и психологии, по-прежнему определенные трудности вызывает процесс отбора для поступления в авиационные училища лиц с высоким уровнем обучаемости, быстрым формированием умений и навыков и способностью к быстрой перестройке при изменении внешних условий [4].

Интеллектуальное развитие личности является следствием нахождения в социуме, при этом человек вследствие своей активности может воздействовать на формирование интеллекта благодаря ресурсной активности, принятию ценностей и идеалов общества. Параллельно с этим влияние на уровень интеллекта оказывают качество и особенности обучения и воспитательной работы, организуемой в образовательной организации и направленной на самосовершенствование обучающихся и совершенствование их профессиональных навыков [5].

Цель исследования – определить особенности применения краткого ориентировочного теста для оценки когнитивных способностей и мотивации курсантов с разной степенью успешности в летной подготовке.

Гипотеза: использование краткого ориентировочного теста позволит провести мониторинг когнитивных способностей и мотивации курсантов в процессе практического освоения ими авиационной техники, что предоставит возможность на основании полученных результатов более эффективно контролировать дозирование летной нагрузки.

Материалы и методы

В целях оценки интегральных способностей интеллекта и обучаемости было проведено обследование курсантов третьего курса Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков им. Героя Советского Союза А.К. Серова. Для изучения интересующих нас показателей была выбрана методика «Краткий ориентировочный тест (КОТ)» – выполненная В.Н. Бузиным адаптация теста Вандерлика [6].

Методика предназначена для предварительного экспресс-определения интегрального показателя общих интеллектуальных способностей, используется в процессе отбора и распределения кадровых ресурсов, например в армии, образовании, промышленности [4]. Структура теста соответствует структуре общих способностей и направлена на изучение обучаемости респондента через его познавательную активность и способности к усвоению новых знаний, однородных форм деятельности. По результатам обследования возможно предоставление респондентам рекомендаций по корректированию недостаточно развитых составляющих интеллекта, которые не позволяют быстро и точно выполнять конгруэнтные задания. Тест также может применяться для оценки степени мотивации курсантов, являющейся одним из важнейших критериев профессиональной успешности [7].

Методика КОТ в сравнении с подобными тестами обладает рядом несомненных достоинств: быстрота и простота проведения и обработки тестирования; относительная простота размножения самого теста (три листа) и адекватная

сложность для лиц с разным интеллектуальным уровнем. При этом КОТ имеет некоторые ограничения: скоростной тип теста может стать причиной невозможности оценки способности респондентов к выполнению трудных заданий; необходимость скоростного выполнения заданий дает преимущества более молодым испытуемым и представляет трудности для испытуемых старше 40 лет [7].

Обследуемому предлагается выполнить 40 заданий, направленных на выявление у него определенных знаний, сообразительности и внимательности. К каждому заданию предлагается от двух до пяти вариантов ответов (обозначенных буквами А, Б, В, Г, Д).

Задания рассчитаны на изучение следующих параметров интеллекта: способность к обобщению и анализу материала, гибкость мышления, переключаемость мышления, скорость и точность восприятия, концентрация и распределение внимания, пространственное мышление, грамотность [8].

На выполнение теста отводится 15 минут, необходимо за это время выполнить как можно больше заданий.

Расчитанная по формуле Кьюдера – Ричардсона альфа-надежность КОТ составляет 0.86, что свидетельствует о гомогенности заданий по сложности и содержанию. Тесты с надежностью менее 0.8 считаются профнепригодными, значение показателя выше 0.9 является признаком высокого качества теста. Обычно надежность тестов колеблется в интервале 0.8–0.9. Конкурентная валидность показателя теста с числовым и вербальным тестами Айзенка составляет 0.68 и 0.61 соответственно [9]. Значение показателя шкалы, находящееся в промежутке $M \pm \sigma$, где M – среднее значение по группе, а σ – стандартное отклонение, признается соответствующим норме [7]. Таким образом, краткий ориентировочный тест достаточно надежен и может быть использован в настоящем исследовании.

Обследование проводили на автоматизированном рабочем месте военного психолога при использовании рекомендованного для ВС РФ программного комплекса «Психолог-В» во втором режиме (КОТ-2). Особенность данного режима заключается в том, что он создан на базе основного теста методом сокращения количества заданий с 50 до 40 (составителями были исключены наименее дискриминативные пункты) с сохранением общего временного лимита выполнения теста. Сырые баллы «Психолог-В» автоматически переводит в зэны для упрощения статистической обработки стимульного материала.

Оценивали четыре параметра: продуктивность мышления, скорость мышления, точность запоминания, эффективность запоминания, которые относятся к интеллектуальной группе профессионально важных качеств летчика. Обработку результатов исследования также выполняли в программном комплексе «Психолог-В».

Под продуктивностью мышления понимают качество, которое способствует самостоятельному преодолению трудностей и возникающих проблем, качественному и глубокому усвоению полученных знаний, а также соединению теоретических знаний с практическими навыками. Применительно к методике КОТ оценивается количество верно выполненных заданий.

Скоростью мышления называют способность оперативно выделить из изучаемого материала необходимую в данный момент информацию, навыки сопоставления, анализа и синтеза [10].

Под точностью запоминания понимают свойство памяти воспроизводить ранее полученную информацию без искажений, ошибок, потерь или дополнений «от себя».

Таблица 1

Динамика средних значений шкал методики КОТ-2 в группе 1, стэны

Шкала	До начала летной практики	После окончания летной практики	t-критерий Стьюдента ($p_{0.05} = 2.002$)
Продуктивность	8.3 ± 1.3	8.9 ± 1.1	-1.99
Скорость	7.7 ± 0.6	7.9 ± 0.4	-1.47
Точность	7.1 ± 1.7	7.7 ± 1.7	-1.24
Эффективность	7.6 ± 1.6	8.4 ± 1.5	-1.92

Таблица 2

Динамика средних значений шкал методики КОТ-2 в группе 2, стэны

Шкала	До начала летной практики	После окончания летной практики	t-критерий Стьюдента ($p_{0.05} = 2.002$)
Продуктивность	7.9 ± 1.3	8.6 ± 1.1	-2.24*
Скорость	7.5 ± 0.7	7.8 ± 0.4	-1.59
Точность	6.5 ± 1.4	7.1 ± 1.4	-1.78
Эффективность	7.1 ± 1.5	7.9 ± 1.3	-2.26*

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

* $p \leq 0.05$ ($p_{0.05} = 2.002$).

Эффективность запоминания зависит от цели запоминания, осознания важности информации, наличия мотивации на запоминание, эмоциональной окрашенности информации, осмысления информации в процессе ее запоминания, применения приемов запоминания, количества повторений, частоты использования информации [11].

При статистической обработке и математическом анализе психодиагностических данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), а также процессор электронных таблиц Microsoft Excel 2019 из программного пакета Microsoft Office-2019 (Microsoft, США) с использованием персонального компьютера [12].

Результаты и обсуждение

Были обследованы 117 курсантов, по результатам окончания летной практики летчики-инструкторы разделили их на группы: «сильные», «выше среднего», «средние», «ниже среднего» и «слабые» – по степени успешности в летной подготовке согласно требованиям порядка определения рейтинга курсанта по степени успешности в летной подготовке. Основными критериями являлись скорость и устойчивость формирования летных навыков. К группам «сильные» и «выше среднего» (далее – группа 1) были отнесены 30 человек, к группе «средние» – 44 человека, к группам «ниже среднего» и «слабые» (далее – группа 2) – 31 человек, 12 человек отчислены до окончания летной практики по летной неуспеваемости. В настоящем исследовании приведено сравнение результатов обследования курсантов из групп 1 и 2.

Обследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли уровень интегративного состояния интеллекта по прибытии в воинскую часть для прохождения первой летной практики. Во время второго этапа фиксировали изменения, происходящие в период практической эксплуатации курсантами летательного аппарата, с помощью повторного тестирования по методике КОТ. Оба исследования проводили во второй половине дня, в спокойной обстановке, без предшествующего физического, умственного и психоэмоционального напряжения. На момент проведения обследований курсанты имели удовлетворительное настроение и положительное отношение к обследованию. Изменений эмоционального фона в процессе выполнения заданий замечено не было.

При обработке стимульного материала обоих исследований среди курсантов в группе 1 зафиксирован незначительный рост средних значений показателей по всем изучаемым шкалам: «продуктивность» – на 6.7% (значение показателя на обоих этапах оценивали как «высокое»), «скорость» – на 2.7% (значение показателя оба раза оценивали как «выше среднего»), «точность» – на 9.4% (значение показателя до и после летной практики оценивали как «выше среднего»), «эффективность» – на 9.2% (значение показателя до летной практики оценивали как «выше среднего», после летной практики как «высокое»), однако статистически достоверных изменений выявлено не было (табл. 1).

Результаты тестирования, продемонстрированные респондентами из группы 1, интерпретированы алгоритмом программного комплекса «Психолог-В» следующим образом: «Высокий уровень развития общих умственных способностей, высокая способность к обучению. Ярко выраженная познавательная активность, быстрое формирование необходимых навыков и умений, быстрая перестройка стратегий и способов переработки информации при изменении условий деятельности».

В группе 2 среднее значение по шкале «продуктивность» на первом этапе исследования оценивали как «выше среднего», на втором этапе выявлено достоверное ($p \leq 0.05$) увеличение среднего значения на 8.1%. Среднее значение показателя по шкале «скорость» на обоих этапах исследования оценивали как «выше среднего», зафиксировано его увеличение на 3.1% после окончания летной практики, однако достоверных различий не выявлено. Среднее значение по шкале «точность» до летной практики оценивали как «среднее», после летной практики – как «выше среднего», выявлено повышение на 8.9%, но статистически достоверных различий не обнаружено. По шкале «эффективность» среднее значение на обоих этапах исследования оценивали как «выше среднего», определено достоверное ($p \leq 0.05$) увеличение среднего значения на 10.6% (табл. 2).

Результаты тестирования, продемонстрированные респондентами из группы 2, оценены алгоритмом программного комплекса «Психолог-В» следующим образом: «Достаточный для успешной профессиональной реализации уровень развития общих умственных способностей, средняя способность к обучению. При благоприятных условиях у испытуемого могут быть достаточно быстро сформированы необходимые

навыки и умения, перестройка стратегий и способов обработки информации при изменении условий деятельности».

Выводы

Методика КОТ может быть рекомендована к использованию для оценки когнитивных способностей и мотивации курсантов авиационных училищ. Повышение средних значений показателей по шкалам методики КОТ, используемой для оценки когнитивных способностей курсантов, обусловлено постоянной необходимостью продуктивного освоения и доведения до автоматизма определенного порядка практических действий. Для безопасного управления летательным аппаратом необходимы предельная концентрация внимания и правильное его переключение в случае стремительного изменения ситуации в полете, когда на реакцию летчика остается крайне малый промежуток времени, за которое он должен проанализировать показания приборов, соотнести их с нормативными значениями и с особыми случаями в полете и предпринять правильные действия. Тенденция к повышению средних значений показателей по всем шкалам среди курсантов группы 1 также детерминирована преобладанием у них внутренней мотивации к обучению (устойчивый интерес к профессии, стремление к саморазвитию, удовольствие от самостоятельного выполнения полета), что способствует устойчивому росту профессиональных навыков. Таким образом, курсанты в группе 1 вследствие своей внутренней мотивации к овладению профессиональными знаниями, высокой продуктивности и скорости мышления, точности и эффективности запоминания проявили в процессе летной практики большую скорость и устойчивость формирования летных навыков, чем курсанты в группе 2.

Статистически достоверное повышение средних значений только по шкалам «продуктивность» и «эффективность» методики КОТ у курсантов из группы 2 на втором этапе исследования свидетельствует о преобладании внешней мотивации к обучению (страх отчисления из училища, желание оправдать надежды родных, ожидание будущих материальных благ, престиж будущей профессии) у данной группы респондентов и, как следствие, гораздо большем количестве поощрений и наказаний со стороны летчиков-инструкторов и командования. Следовательно, с учетом более низкой скорости формирования летных навыков у данной категории курсантов, акцент в обучении был именно на эффективности и продуктивности формирования летных навыков, а не скорости их выработки. Индивидуальные показатели скорости и устойчивости формирования летных навыков у менее успешных в летной подготовке курсантов вследствие мнемической функции улучшаются при постоянном контроле со стороны летчиков-инструкторов.

Литература

1. Анищенко А.Н. и др. Формирование и развитие профессионально важных качеств у курсантов в процессе летного обучения // Вопросы педагогики. – 2020. – № 3–1. – С. 23–29. [Anishchenko A.N. et al. Formation and development of professionally important qualities among cadets in the process of flight training // Questions of pedagogy. – 2020. – № 3–1. – P. 23–29. In Russian].
2. Бучельников О.Ю. и др. Профессионально важные качества летчика-инструктора // Личность курсанта: психологические особенности бытия. – 2018. – С. 5–14. [Buchelnikov O.Yu. et al. Professionally important qualities of an instructor pilot // Personality of

- a cadet: psychological features of being. – 2018. – P. 5–14. In Russian].
3. Жданько И.М. и др. Профессионально важные качества летного состава как необходимый элемент безопасности полетов // Медицинские аспекты безопасности полетов. – 2017. – С. 98–100. [Zhdanko I.M. et al. Professionally important qualities of the flight crew as a necessary element of flight safety // Medical aspects of flight safety. – 2017. – P. 98–100. In Russian].
4. Калуженин А.Б. и др. Лонгитюдное исследование способности к обучению студентов инженерного факультета БГСХА им. В.Р. Филиппова // Новые образовательные технологии, методы обучения и воспитания. – 2019. – С. 21–25. [Kaluzhenin A.B. et al. Longitudinal study of the ability to learn students of the Faculty of Engineering, BSAA named after V.R. Filippova // New educational technologies, teaching and upbringing methods. – 2019. – P. 21–25. In Russian].
5. Шатохина Л.В. и др. Диагностика особенностей интеллектуальной сферы личности // Прикладная юридическая психология. – 2020. – № 2. – С. 51–57. [Shatohina L.V. et al. Diagnostics of the features of the intellectual sphere of the personality // Applied legal psychology. – 2020. – № 2. – P. 51–57. In Russian].
6. Астапов В.М. и др. Практикум по психодиагностике. Конкретные психодиагностические методики. – 1989. – С. 112–126. [Astapov V.M. et al. Workshop on psychodiagnostics. Specific psychodiagnostic methods. – 1989. – P. 112–126. In Russian].
7. Барлас Т.В. Диагностические возможности Краткого отборочного теста // Журнал практической психологии и психоанализа. Ежеквартальный научно-практический журнал электронных публикаций. – 2005. – № 3. – С. 155–164. [Barlas T.V. et al. Diagnostic possibilities of the Short Selection Test // Journal of practical psychology and psychoanalysis. quarterly scientific and practical journal of electronic publications. – 2005. – № 3. – P. 155–164. In Russian].
8. Анастаси А. Психологическое тестирование. – М.: Питер. – 2009. [Anastazi A. Psychological testing. – Moscow: Piter. – 2009. In Russian].
9. Звонников В.И. и др. Современные средства оценивания результатов обучения. – 2013. [Zvonnikov V.I. et al. Modern means of assessing learning outcomes. – 2013. In Russian].
10. Аслонова О.П. Психолого-педагогические особенности скорости мышления в процессе обучения // Молодой ученый. – 2014. – № 17 (76). – С. 445–447. [Aslonova O.P. Psychological and pedagogical features of the speed of thinking in the learning process // Young scientist. – 2014. – № 17 (76). – P. 445–447.]. URL: <https://moluch.ru/archive/76/12913/>.
11. Баддли А. и др. Память. – Пер. с англ. – Под науч. ред. Т.Н. Резниковой. – М.: Питер. – 2011. [Baddley A. et al. Memory. – Translation from English. – Under scientific ed. T.N. Reznikova. – Moscow: Piter. – 2011. In Russian].
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-M. – М.: Медисфера. – 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the application software package Statistica-M. – Moscow: Mediasfera. – 2002. In Russian].

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОТЕРАПИИ И ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗЫ 1 ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ

Л.С. Круглова¹, Е.В. Донцова^{2*}, Л.А. Новикова², А.В. Чернов², О.С. Саурина², В.Г. Донцов², Л.Н. Борзунова², Т.И. Погодаева²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

PHOTOTHERAPY AND A JANUS KINASE 1 INHIBITOR TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF MEDICAMENTOUS THERAPY IN PATIENTS WITH ECZEMA

L.S. Kruglova¹, E.V. Dontsova^{2*}, L.A. Novikova², A.V. Chernov², O.S. Saurina², V.G. Dontsov², L.N. Borzunova², T.I. Pogodaeva²

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

*E-mail: ledn89@mail.ru

Аннотация

Цель – оценка клинической эффективности и влияния на цитокиновый профиль крови больных истинной экземой комплексного подхода с применением ингибитора янус-киназы 1 типа упадацитиниба, УФБ-терапии 311 нм и базовой медикаментозной терапии. **Материалы и методы.** В исследование был включен 131 больной истинной экземой (средний возраст – 58.7 ± 3.6 года, мужчин – 88, женщин – 43), с рандомизацией на четыре группы. Базовую медикаментозную терапию (БМТ) получали пациенты всех групп. Дополнительно во второй группе проводили 25 сеансов фототерапии спектра 310 нм (ФТ + БМТ), в третьей группе назначали упадацитиниб по 15 мг/сут на два месяца (УПА + БМТ), в четвертой группе проводили комплексную терапию – ФТ + УПА + БМТ. До начала лечения и через два месяца от начала лечения определяли дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) и сывороточные уровни цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 2, 6, 10, интерферона гамма (ИНФ- γ), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) – методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В группе БМТ через два месяца от начала лечения ДИШС снизился в 1.33 раза, в группе ФТ – в 1.95 раза, УПА + БМТ – в 2.17 раза, ФТ + УПА + БМТ – в 6.71 раза. Уровни цитокинов крови через два месяца в группе БМТ значимо не изменились. Эффект снижения уровней провоспалительных цитокинов и повышения противовоспалительного цитокина был значимо выше в группах ФТ + БМТ и УПА + БМТ, а максимально выраженный – в группе ФТ + УПА + БМТ. **Заключение.** Базовая медикаментозная терапия недостаточно удовлетворяет целям лечения больных истинной экземой. Эффективного контроля симптомов заболевания, коррекции иммуновоспалительных патогенетических механизмов дерматоза возможно достичь при комплексном применении, наряду с БМТ, фототерапии спектра УФБ-311 нм и упадацитиниба.

Ключевые слова: истинная экзема, цитокины, фототерапия 311 нм, упадацитиниб.

Abstract

Purpose. To assess the clinical efficacy of integrated approach at the blood cytokine profile in eczema patients including a Janus kinase (JAK) inhibitor type 1 Upadacitinib, UVB therapy with 311 nm and basic drug therapy (BDT). **Materials and methods.** 131 patients with eczema (mean age 58.7 ± 3.6 y.o., men – 88, women – 43) were taken in the trial. They were divided into four groups. All patients had BDT treatment. But in Group 2, patients had additionally 25 sessions of phototherapy with 310 nm (FT + BDT); in Group 3, Upadacitinib was prescribed for 2 months at dose 15 mg per day (UPA + BDT); in Group 4, patients had a combined therapy – FT + UPA + BDT. Before the treatment and in 2 months after its beginning, dermatological symptom scale index (DISHS), serum levels of cytokines – interleukins (IL) 1 β , 2, 6, 10, interferon gamma (INF- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) tested with the enzyme immunoassay were analyzed. **Results.** In BDT group in 2 months after treatment beginning, DISHS index was decreased by 1.33 times; in FT group – by 1.95 times, in UPA+BDT – by 2.17 times, in FT+UPA+BDT – by 6.71 times. Cytokine levels did not significantly change in BDT group in 2 months. The effect on reducing pro-inflammatory cytokines and on increasing anti-inflammatory cytokine was significantly higher in FT+BDT and UPA+BDT groups, but most of all it was pronounced in FT+UPA+BDT group. **Conclusion.** The basic medicamentous therapy does not sufficiently meet the goals of eczema treatment. The effective control on disease symptoms, correction of immuno-inflammatory pathogenetic mechanisms of dermatosis can be achieved with the combined application of BDT, phototherapy spectrum UVB-311 nm and Upadacitinib.

Key words: eczema, cytokines, phototherapy 311 nm, upadacitinib.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Чернов А.В., Саурина О.С., Донцов В.Г., Борзунова Л.Н., Погодаева Т.И. Применение фототерапии и ингибитора янус-киназы 1 для повышения эффективности медикаментозной терапии больных истинной экземой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 41–45.

Введение

Истинная экзема представляет собой полиэтиологическое заболевание со сложным и до конца не изученным патогенезом. Одним из ведущих механизмов развития дерматоза является аллергическое воспаление в коже, которое относится к реакциям замедленного типа [1]. На сегодняшний день не существует единой концепции иммунологических нарушений при экземе, что затрудняет выработку оптимального подхода к терапии данного контингента пациентов. Несомненно участие в патогенезе экземы значительного количества цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 α , 1 β , 4, 6, 8, 10, 12 [2], а также интерферона гамма (ИФН- γ) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α). Из них большинство обладает провоспалительным механизмом действия: ИЛ 1 β , 2, 6, 8, 12, в то время как ИЛ-4 и ИЛ-10 проявляют способность ограничивать активность воспалительного процесса.

Открытие внутриклеточных сигнальных систем, опосредующих эффекты цитокинов, лежащих в основе аллергических, иммуновоспалительных и аутоиммунных расстройств, послужило основой для разработки высокоэффективных препаратов, нацеленных на внутриклеточную систему JAK/STAT (Janus kinases – signal transducer and activator of transcription) – ингибиторов янус-киназы (JAK), что привело к улучшению прогноза при этих заболеваниях [3]. Ингибиторы янус-киназы, подавляя сигнальный путь JAK – STAT, блокируют последующие события, связанные с активацией цитокинов I/II типа, что приводит к значимому снижению биологических эффектов цитокинов и других воспалительных медиаторов. Однако остается практически неизученной эффективность данной группы препаратов при лечении пациентов с истинной экземой.

Для повышения эффективности лечения больных экземой широкое применение нашла фототерапия (ФТ) ультрафиолетового (УФ) спектра. В настоящее время разработаны узкополосные источники УФ-излучения 311 нм для использования в фототерапии в качестве альтернативы широкополосному излучению и фотохимиотерапии, которые имеют значительные побочные эффекты и несут риск канцерогенеза. Кроме того, узкополосная УФБ-терапия оказывает более выраженное подавляющее действие на системные иммунные реакции, чем широкополосное УФ-излучение, о чем судят по активности естественных клеток-киллеров, лимфопротиферации и цитокиновым реакциям [4].

При этом на сегодняшний день остается неизученной клинко-патогенетическая эффективность при истинной экземе комплексного применения фототерапии спектра УФБ-311 нм и JAK-ингибиторов.

Цель исследования – оценка клинической эффективности и влияния на цитокиновый профиль крови больных истинной экземой комплексного подхода с применением УФБ-терапии 311 нм, ингибитора янус-киназы первого типа (янус-киназы 1) упадацитиниба и базовой медикаментозной терапии.

Материалы и методы

В исследование был включен 131 больной истинной экземой среднетяжелой формы течения в стадии обострения, средний возраст – 58,7 \pm 3,6 года, из них мужчин – 88 (67,2%), женщин – 43 (32,8%). В контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, было включено 30 здоровых

лиц, не имевших клинических признаков заболевания кожи. Диагноз экземы устанавливали в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней – L.30.0. Не включали в исследование пациентов с фотодерматозами и наличием фоточувствительных заболеваний, а также с общими противопоказаниями к физиотерапии.

Исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Вся когорта пациентов случайным образом была разделена на четыре группы в зависимости от проводимого лечения. В первую группу (сравнения) вошли 33 пациента, которые получали только базовую медикаментозную терапию (БМТ), включавшую гипосенсибилизирующие, дезинтоксикационные, антигистаминные препараты, местно – топические глюкокортикостероиды согласно клиническим рекомендациям по лечению экземы [5]. Пациентам второй группы (n = 33), наряду с БМТ, проводили курс узкополосной средневолновой фототерапии УФБ-311 нм с помощью аппарата Dermalight 1000 (Германия). Курс лечения составлял 25 сеансов, по четыре раза в неделю. Для расчета минимальной дозы облучения принимали во внимание тип кожи пациента. В третьей группе (n = 31), наряду с БМТ, в течение двух месяцев пациенты получали ингибитор янус-киназы 1 упадацитиниб (УПА) в дозе 15 мг в сутки (УПА + БМТ). Больным четвертой группы (n = 34) проводили комплексное лечение, включавшее, помимо БМТ, также курс из 25 сеансов фототерапии УФБ-311 нм и прием упадацитиниба по 15 мг в сутки в течение двух месяцев (ФТ + УПА + БМТ).

Для объективизации оценки клинических проявлений истинной экземы (эритема, отек, мокнутие, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд) использовали дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) [6].

Для оценки активности воспалительного процесса у больных с истинной экземой исследовали сывороточные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , 2, 6, ИФН- γ , ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Концентрации цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия) и использованием моноклональных антител и наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Результаты лечения оценивали при включении в исследование и через два месяца от начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft, США) и пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Непрерывные переменные представлены в виде M \pm SD, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Spearman. Силу корреляционной связи определяли с применением шкалы Чеддока. Сравнение выборок проводили с применением критерия Манна – Уитни (для независимых групп) и критерия Wilcoxon (для зависимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики больных истинной экземой и лиц контрольной группы

Показатель	Больные (n = 131)	Контроль (n = 30)	Уровень p
ДИШС, баллы	22.3 ± 1.14	–	–
ИЛ-1β, пг/мл	5.28 ± 0.23	1.38 ± 0.19	< 0.001
ИЛ-2, пг/мл	31.1 ± 0.95	8.42 ± 0.35	< 0.001
ИЛ-6, пг/мл	12.5 ± 1.21	2.73 ± 0.63	< 0.001
ИЛ-10, пг/мл	20.1 ± 1.23	41.7 ± 3.35	< 0.001
ИНФ-γ, пг/мл	72.8 ± 14.1	17.2 ± 1.96	< 0.001
ФНО-α, пг/мл	17.9 ± 2.83	4.43 ± 0.89	< 0.001

использовали тест Краскела – Уоллиса. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты

Среднее значение показателя ДИШС до лечения у больных истинной экземой составило 22.3 ± 1.14 балла, что соответствовало средней степени тяжести заболевания (табл. 1).

При изучении цитокинового статуса пациентов было установлено, что в группе больных истинной экземой уровень ИЛ-1β в крови был выше в 3.83 раза, ИЛ-2 – в 3.69 раза, ИЛ-6 – в 4.58 раза, ИНФ-γ – в 4.23 раза, ФНО-α – в 4.04 раза, а уровень ИЛ-10 – ниже в 2.07 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0.001$ для всех показателей) (табл. 1).

Для оценки связей цитокинового профиля крови с выраженностью клинических проявлений экземы был проведен корреляционный анализ. Установлено, что значение ДИШС имело прямую корреляцию средней силы с уровнями в крови провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β ($R = 0.61$), ИЛ-2 ($R = 0.58$), ИЛ-6 ($R = 0.63$), ИНФ-γ ($R = 0.45$), ФНО-α ($R = 0.43$). Обратная корреляция слабой силы была найдена с уровнем в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($R = -0.36$).

Следовательно, тесная связь уровней провоспалительных цитокинов со степенью выраженности клинических проявлений экземы свидетельствует о значимости иммунорегуляторных механизмов в патогенезе дерматоза.

Через два месяца от начала лечения были оценены клинические результаты изученных терапевтических методик. Как показано на рис. 1, в группе пациентов, получавших только БМТ, было достигнуто наименьшее снижение значения ДИШС – с 22.3 ± 1.13 до 16.8 ± 1.19 балла (то есть в 1.33 раза, $p = 0.01$). В группе больных, получавших дополнительно фототерапию, данный показатель снизился более выраженно – с 22.2 ± 1.26 до 11.4 ± 1.28 балла (в 1.95 раза, $p < 0.001$), еще больше – в группе УПА + БМТ (с 22.3 ± 1.21 до 10.3 ± 1.55 балла (в 2.17 раза, $p < 0.001$)).

Наибольшее снижение ДИШС было отмечено в группе комплексной терапии ФТ + УПА + БМТ – с 22.4 ± 1.41 до 3.34 ± 1.43 балла (в 6.71 раза, $p < 0.001$). При этом достигнутая величина ДИШС в группе ФТ + УПА + БМТ была статистически значимо более низкой, чем в остальных группах ($p < 0.001$).

Для изучения влияния на цитокиновый профиль крови пациентов различных методов лечения была проведена оценка изучаемых показателей через два месяца от начала терапии. Как показано на рис. 2, уровень ИЛ-1β в группе

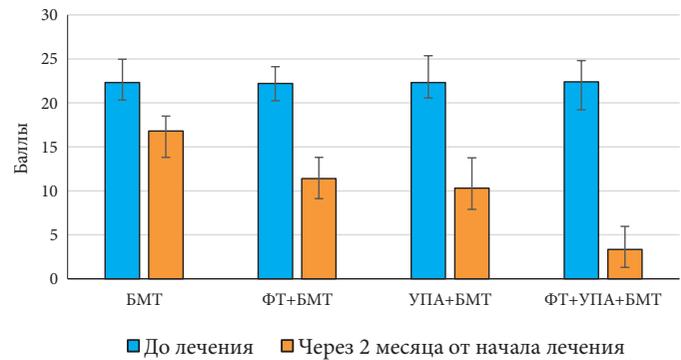


Рис. 1. Динамика ДИШС в группах сравнения больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

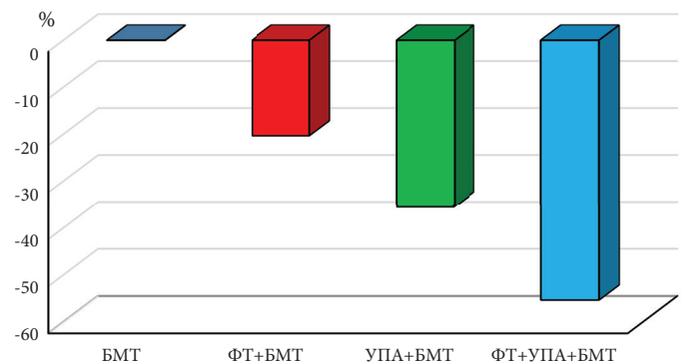


Рис. 2. Изменение исходного уровня ИЛ-1β крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

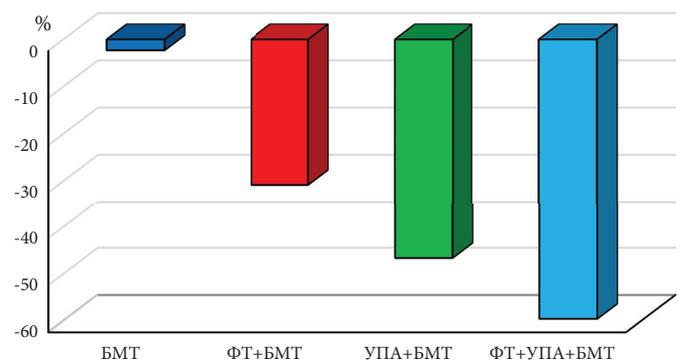


Рис. 3. Изменение исходного уровня ИЛ-2 крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

БМТ за время наблюдения не претерпел существенных изменений ($p > 0.05$). В группе пациентов, получавших фототерапию, зарегистрировано достоверное снижение уровня ИЛ-1β крови через два месяца в 1.25 раза – с 5.32 ± 0.22 до 4.24 ± 0.24 пг/мл ($p = 0.001$). При варианте лечения с применением упацитиниба уровень в крови данного цитокина снизился в 1.55 раза – с 5.29 ± 0.22 до 3.41 ± 0.3 пг/мл ($p < 0.001$). В группе комплексной терапии (ФТ + УПА + БМТ) отмечено наибольшее снижение уровня ИЛ-1β крови – в 2.24 раза (с 5.28 ± 0.18 до 2.36 ± 0.15 пг/мл; $p < 0.001$).

На рис. 3 отражено изменение уровня ИЛ-2 крови относительно исходных значений при различных вариантах лечения. В группе БМТ данный показатель умень-

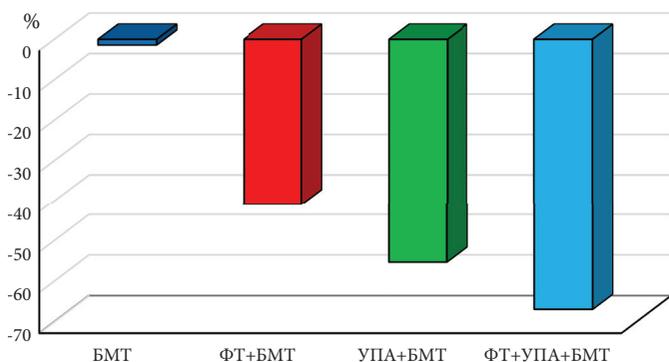


Рис. 4. Изменение исходного уровня ИЛ-6 крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

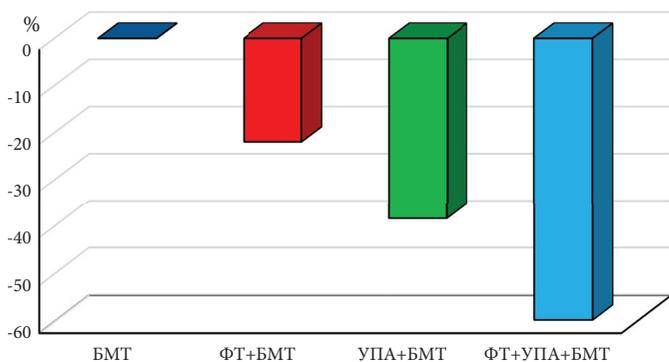


Рис. 5. Изменение исходного уровня ИНФ-γ крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

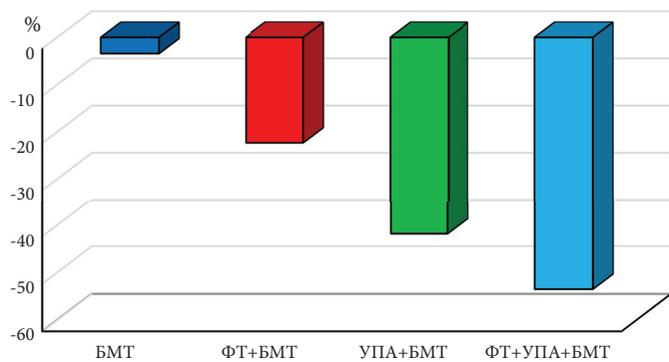


Рис. 6. Изменение исходного уровня ФНО-α крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

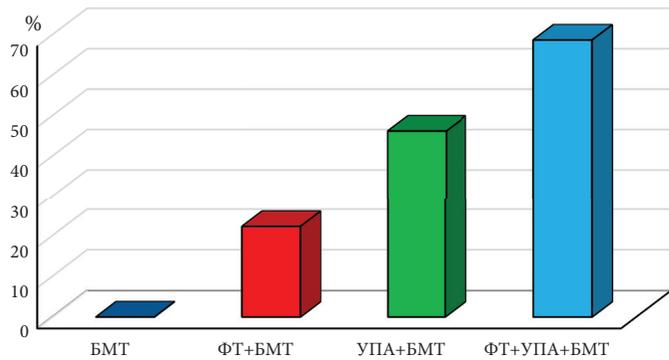


Рис. 7. Изменения исходного уровня ИЛ-10 крови в сравниваемых группах больных истинной экземой через два месяца от начала лечения

шился через два месяца всего на 2.2% ($p > 0.05$). В группе ФТ + БМТ регистрировалось снижение уровня ИЛ-2 крови в 1.44 раза (с 31.2 ± 1.09 до 21.6 ± 1.1 пг/мл; $p < 0.001$), в группе УПА + БМТ – в 1.87 раза (с 30.7 ± 1.07 до 16.4 ± 0.75 пг/мл; $p < 0.001$), а в группе ФТ + УПА + БМТ – в 2.47 раза (с 31.1 ± 0.87 до 12.6 ± 0.87 пг/мл; $p < 0.001$).

Уровень в крови ИЛ-6 в группе БМТ через два месяца от начала лечения статистически значимо не изменился ($p > 0.05$). В группе ФТ + БМТ уровень данного цитокина снизился в 1.69 раза (с 12.37 ± 1.61 до 7.31 ± 1.40 пг/мл; $p < 0.001$), в группе УПА + БМТ – в 2.23 раза (с 12.56 ± 1.30 до 5.62 ± 1.20 пг/мл; $p < 0.001$). В группе ФТ + УПА + БМТ снижение ИЛ-6 крови было наибольшим – в 3.02 раза (с 12.63 ± 1.33 до 4.18 ± 1.33 пг/мл; $p < 0.001$) (рис. 4).

На рис. 5 представлено изменение уровня ИНФ-γ в крови больных сравниваемых групп при лечении. В группе БМТ не отмечено статистически значимого изменения изучаемого показателя за время наблюдения ($p > 0.05$), в то время как в группе ФТ + БМТ он уменьшился в 1.28 раза (с 73.4 ± 13.6 до 57.3 ± 11.7 пг/мл; $p = 0.001$), в группе УПА + БМТ – в 1.62 раза (с 74.1 ± 9.4 до 45.7 ± 9.5 пг/мл; $p < 0.001$), в группе ФТ + УПА + БМТ – в 2.47 раза (с 74.7 ± 10.3 до 30.2 ± 8.3 пг/мл; $p < 0.001$).

Как показано на рис. 6, уровень ФНО-α крови в группе БМТ не претерпел статистически значимых изменений ($p > 0.05$). В группе ФТ + БМТ его значение уменьшилось в 1.29 раза (с 17.83 ± 2.45 до 13.85 ± 2.24 пг/мл; $p = 0.002$), в группе УПА + БМТ – в 1.72 раза (с 17.62 ± 2.82 до 10.25 ± 2.87 пг/мл; $p < 0.001$), в группе ФТ + УПА + БМТ – в 2.15 раза (с 17.44 ± 2.60 до 8.11 ± 2.54 пг/мл; $p < 0.001$).

На рис. 7 отражены изменения в крови уровня противовоспалительного ИЛ-10 при различных вариантах лечения больных. В группе БМТ данный показатель за время наблюдения статистически значимо не изменился ($p > 0.05$). В группе ФТ + БМТ исходный уровень ИЛ-10 крови через два месяца от начала лечения повысился в 1.22 раза (с 20.66 ± 1.53 до 25.26 ± 1.67 пг/мл; $p = 0.002$), в группе УПА + БМТ – в 1.46 раза (с 20.21 ± 1.34 до 29.55 ± 2.05 пг/мл; $p < 0.001$). В группе комбинированной терапии (ФТ + УПА + БМТ) отмечен максимальный рост уровня исследуемого цитокина – в 1.69 раза (с 20.83 ± 1.33 до 35.15 ± 2.50 пг/мл; $p < 0.001$).

Представленные данные свидетельствуют о том, что каждая из терапевтических методик в отдельности превосходила клиническую эффективность базовой медикаментозной терапии, но наибольший лечебный эффект был достигнут в группе больных, получавших комплексную терапию (ФТ + УПА + БМТ).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтвердили, что стандартная медикаментозная терапия больных экземой недостаточно эффективно корригирует звенья патогенеза заболевания, связанные с иммунным воспалением. С помощью фототерапии были достигнуты значительные успехи в лечении воспалительных заболеваний кожи. Среди методик фототерапии все большее признание находит применение узкополосного ультрафиолетового облучения с длиной волны 311 нм [7]. Об улучшении клинического течения атопического дерматита и снижении индекса SCORAD под влиянием УФВ-терапии 311 нм сообщалось в работе А.А. Кубановой и соавт. (2015) [8],

что согласуется с полученными нами данными при оценке симптомов экземы по ДИШС.

Среди широкого спектра патогенетических механизмов узкополосной УФВ-терапии привлекает внимание корректирующее влияние данной методики на дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов, в частности на уровни ИЛ 4, 5, 10, 13, описанное ранее при лечении больных атопическим дерматитом [9, 10]. Этот аспект нашел подтверждение в данном исследовании на примере пациентов с истинной экземой.

В последние годы интенсивно изучаются возможности применения в лечении иммуновоспалительных дерматологических заболеваний таргетных препаратов из группы ингибиторов JAK (янус-киназ), которые обеспечивают высокую эффективность терапии в виде достижения клинической ремиссии и купирования зуда [11, 12]. Вместе с тем эффективность ингибиторов JAK-киназ, в частности упадацитиниба, в лечении пациентов с истинной экземой остается практически неизученной. Согласно полученным в данном исследовании результатам, курсовое назначение препарата упадацитиниб обеспечивало более выраженный регресс симптомов дерматоза и коррекцию цитокинового профиля крови больных по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

Сравнительный анализ эффективности применения всех четырех предлагаемых методик показал превосходство комплексной терапии, включавшей, наряду с БМТ, также фототерапию и ингибитор янус-киназы 1 упадацитиниб.

Заключение

Для больных истинной экземой характерны высокая активность системы циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 β , 2, 6, ИНФ- γ , ФНО- α) и сниженная – противовоспалительного (ИЛ-10). Традиционно применяемые на практике подходы к медикаментозному лечению больных истинной экземой недостаточно удовлетворяют целям лечения. Эффективного контроля симптомов заболевания, коррекции иммуновоспалительных патогенетических механизмов дерматоза возможно достичь при комплексном применении, наряду с базисной медикаментозной терапией, также препарата из группы ингибиторов янус-киназ упадацитиниба и фототерапии спектра УФВ-311 нм.

Литература

1. Веремейчик А.П. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных экземой на фоне лазеротерапии // Медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 29–31. [Veremeychik A.P. Features of lipid peroxidation and antioxidant system processes in patients with eczema on the background of laser therapy // Medical journal. – 2006. – № 2. – P. 29–31. In Russian].
2. Шеренговская Ю.В. и др. Роль интерлейкинов в оценке эффективности санаторно-курортного лечения больных с экземой // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 88. [Sherengovskaya Yu.V. et al. The role of interleukins in evaluating the effectiveness of sanatorium treatment of patients with eczema // Bulletin of Physiotherapy and Balneology. – 2020. – V. 26. – № 1. – P. 88. In Russian].

3. Banerjee S. et al. JAK–STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects // Drugs. – 2017. – V. 77. – № 5. – P. 521–546.
4. Hart P.H. et al. More than effects in skin: ultraviolet radiation-induced changes in immune cells in human blood // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 694086.
5. Экзема. Клинические рекомендации. Минздрав РФ. – 2021. [Eczema. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian]. URL: <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Ekzema.html/>.
6. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М. – 2014. [Adaskevich V.P. Diagnostic indexes in dermatology. – M. – 2014. In Russian].
7. El-Ghorr A.A., Norval M. Biological effects of narrow-band (311nm TL-01) UVB irradiation: a review // J Photochem Photobiol B. – 1997. – V. 38. – № 2–3. – P. 99–106.
8. Кубанова А.А. и др. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 59–65. [Kubanova A.A. et al. Progression of itching intensity and expression of growth factor proteins in skin of people suffering from atopic dermatitis under the influence of ultraviolet phototherapy // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2015. – № 5. – P. 59–65. In Russian].
9. Алипов Н.В. и др. Сравнительная оценка влияния дальнейшей длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль и эндотелин-1 у детей, больных атопическим дерматитом // Физиотерапевт. – 2017. – № 6. – С. 10–15. [Alipov N.V. et al. Comparative evaluation of the effect of long-range long-wave and narrow-band medium-wave UV therapy on the cytokine profile and endothelin-1 in children with atopic dermatitis // Physiotherapist. – 2017. – № 6. – P. 10–15. In Russian].
10. Кошелева И.В. и др. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 24. [Kosheleva I.V. et al. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways // Attending doctor. – 2018. – № 4. – P. 24. In Russian].
11. Ковалева Ю.С. и др. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 103–110. [Kovaleva Yu.S. et al. Selective reversible inhibitor of JAK 1 in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis // Medical Council. – 2022. – V. 16. – № 3. – P. 103–110. In Russian].
12. Silverberg J.I. et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results // J Allergy Clin Immunol. – 2022. – V. 149. – № 3. – P. 977–987.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АПРЕМИЛАСТОМ

А.А. Хотко^{1,2}¹ ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS UNDER APREMILAST THERAPY

A.A. Hotko^{1,2}¹ Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia² Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: alkes@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение отдельных показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев, а также динамики данных показателей в процессе терапии апремиластом.

Материалы и методы. На первом этапе исследования в сравнительном аспекте изучали показатели иммунного статуса у пациентов с псориазом и группы контроля, которую составили здоровые добровольцы. На втором этапе исследования пациенты (n = 31) с псориазом, среди которых было 17 (54,8%) мужчин и 14 (45,2%) женщин, получали системную терапию препаратом апремиласт согласно инструкции. Изучали процентное и абсолютное количество Treg- и Th17-клеток.

Результаты. В результате сравнительного анализа (первый этап) показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом и контрольной группы (здоровые добровольцы) было обнаружено статистически значимое различие в отношении процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток. Последующий корреляционный анализ показателей иммунного статуса с такими факторами, какотягощенный анамнез, длительность заболевания и степень тяжести, у пациентов с псориазом продемонстрировал их определенную взаимозависимость. Апремиласт показал умеренную эффективность в отношении основных клинических симптомов псориаза, при этом отмечалась достоверно значимая динамика абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток). **Заключение.** У пациентов с псориазом отмечается девиация в отношении Treg- и Th17-клеток, которая коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести. Апремиласт положительно влияет на исходно измененные показатели иммунного статуса.

Ключевые слова: псориаз, PASI, T-reg, Th17-клетки, апремиласт.

Abstract

Purpose. To study some parameters of the immune status in patients with psoriasis and to compare them with those from a comparison group of healthy volunteers, as well as to follow the dynamics of these parameters under Apremilast therapy. **Materials and methods.** At the first stage, the researcher analyzed parameters of the immune status in patients with psoriasis and in subjects in the control group. At the second stage, patients with psoriasis (n = 31), 17 men (54.8%) and 14 women (45.2%), were prescribed systemic therapy with Apremilast following the instructions. Percentage and absolute numbers of Treg and Th17 cells were assessed. **Results.** After a comparative analysis (stage 1) of immune indicators in patients with psoriasis and in the control group (healthy volunteers), a statistically significant difference was found in terms of percentage and absolute number of Treg and Th17 cells. Subsequent correlation analysis of immune status parameters with factors such as aggravated anamnesis, disease duration and severity demonstrated their interdependence. Apremilast showed a moderate efficacy in main clinical symptoms of psoriasis, while there were marked changes in absolute and percentage number of various T-lymphocytes subpopulations (Th17- and Treg-cells). **Conclusion.** Patients with psoriasis have deviation changes in Treg- and Th17-cells what correlates with disease duration and severity. Apremilast has a positive impact at initially altered parameters of the immune status.

Key words: psoriasis, PASI, T-reg, Th17 cells, Apremilast.

Ссылка для цитирования: Хотко А.А. Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне терапии апремиластом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 46–49.

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией

кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата

и ассоциацией с коморбидной патологией [1, 2]. В настоящее время активно исследуются вопросы системности воспалительного процесса при псориазе и псориатическом артрите (ПсА), а также ранней диагностики ПсА с возможностью назначения генно-инженерной биологической терапии и блокаторов внутриклеточных сигналов для предотвращения прогрессирования процесса на самых ранних этапах развития (доклиническая фаза воспаления). В этом аспекте достаточно важным является клиническая оценка факторов риска и предикторов развития ПсА, а основной контингент, составляющий группу риска, – это пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом [3–5]. Стандартная терапия пациентов с псориазом часто подразумевает неудобные и некомфортные для применения средства (кремы, мази, шампуни), значительные затраты времени (фото-, фотохимиотерапия), побочные реакции системной базисной терапии (общая иммуносупрессия, риск развития инфекционных и онкологических заболеваний) [1, 2], чем зачастую может быть обусловлена ее неэффективность.

Не менее важным, активно изучаемым вопросом является целесообразность более широкого назначения таргетной терапии в отношении финансовой нагрузки на систему здравоохранения, однако анализ литературы показывает, что существует большая потребность в данных видах терапии, а ее раннее назначение в перспективе может снизить эту нагрузку благодаря профилактике развития тяжелых форм псориаза и инвалидизации при ПсА [6–8].

На сегодняшний день основные группы препаратов таргетной терапии включают блокаторы определенных цитокинов (или рецепторов к ним) и блокаторы внутриклеточных сигналов [9–11]. К последней группе относится апремиласт [12], который избирательно ингибирует только фосфодиэстеразу (ФДЭ) четвертого типа. Апремиласт оказывает селективное сбалансированное воздействие на факторы воспаления при псориатическом поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к базисной противовоспалительной терапии. По сравнению с другими препаратами системной терапии псориаза апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, при длительном применении препарата нет риска серьезных инфекционных осложнений, онкологических заболеваний, гепатотоксичности, иммуногенности [13].

Цель исследования – изучение отдельных показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев, а также динамики данных показателей в процессе терапии апремиластом.

Материалы и методы

На первом этапе исследования в сравнительном аспекте изучали показатели иммунного статуса у пациентов с псориазом и группы контроля, которую составили здоровые добровольцы. При включении в данную группу особое внимание уделяли отсутствию в личном и семейном анамнезе псориаза, а также патологий, сопровождающихся изменением клеточного состава лимфоцитов крови (острые и хронические инфекции, аллергические, аутоиммунные, миело- и лимфопролиферативные заболевания). Также в критерии исключения вошли беременность, наличие соматических и кожных аутоиммунных заболеваний.

Основные показатели клеточного иммунитета оценивали с помощью метода проточной лазерной цитофлуориметрии на проточном цитометре Novocyt (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител фирм Beckman Coulter и Sony Biotechnology (США). При исследовании иммунного статуса с помощью гейтирования (выделения) популяции лимфоцитов определяли следующие основные в рамках проведенного исследования показатели (процентное и абсолютное количество): CD4+CD127lowCD25high (регуляторные Т-клетки; Treg) и CD3+CD4+CD161+ (Th17-лимфоциты).

На втором этапе исследования пациенты (n = 31) с псориазом, среди которых было 17 мужчин (54,8%) и 14 женщин (45,2%), получали системную терапию препаратом апремиласт согласно инструкции. Межквартильные размахи возраста составили 30.0 (24.0; 36.0) с разбросом значений от 20 до 44 лет.

Степень тяжести течения псориаза оценивалась по результатам расчета индекса PASI. Значения медианы и межквартильного диапазона для индекса PASI в группе равнялись 16.4 (14.5; 19.7) с минимальным значением 12.6 и максимальным – 24.9 балла. У всех пациентов до терапии и после 16 недель лечения оценивали показатели иммунного статуса в динамике.

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США).

Результаты

В результате сравнительного анализа (первый этап) показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом и контрольной группы (здоровые добровольцы) было обнаружено статистически значимое различие в отношении процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток (табл. 1).

При этом наблюдалось достоверное различие (согласно U-критерию Манна – Уитни) в отношении

Таблица 1

Сравнительный анализ исследуемых параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, и группы контроля

Показатель иммунного статуса	Пациенты с псориазом Me (Q1; Q3)	Контрольная группа Me (Q1; Q3)	U-критерий Манна – Уитни; p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	6.9 [5.9; 8.3]	7.6 [6.9; 8.3]	U = 1748.5; p = 0.015
CD127- (Treg), абс.	57.5 [48.0; 77.0]	72.5 [59.0; 79.0]	U = 1684.5; p = 0.008
CD161+ (Th17), % от CD4	24.6 [22.7; 27.1]	17.5 [15.9; 20.1]	U = 152.5; p < 0.001
CD161+ (Th17), абс.	231 [201.0; 283.0]	173 [157.0; 186.0]	U = 120.0; p < 0.001

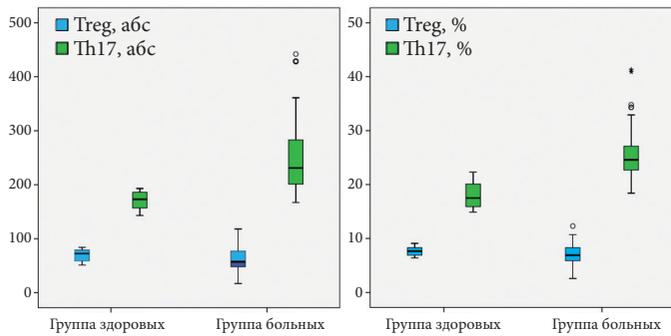


Рис. 1. Диаграммы, отражающие разницу показателей клеточного иммунитета (абсолютного и процентного количества клеток) в исследуемых группах

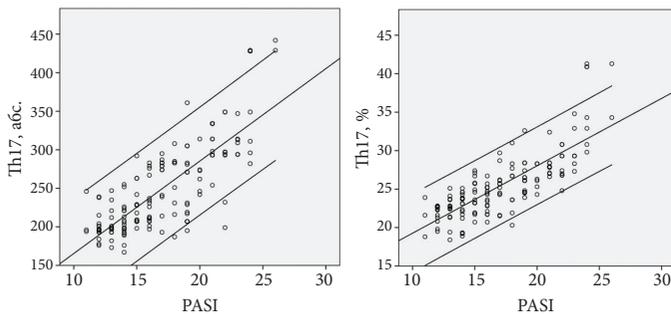


Рис. 2. Линейная положительная корреляционная связь между значением индекса PASI и количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток с обозначением 95%-го доверительного интервала

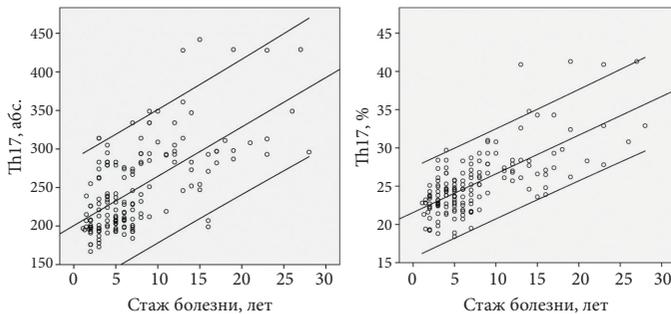


Рис. 3. Линейная положительная корреляционная связь между количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток и стажем болезни с обозначением 95%-го доверительного интервала

Th17-клеток, абсолютное и процентное количество которых статистически значимо было выше у пациентов с псориазом по сравнению со здоровой контрольной группой. Тогда как абсолютное и процентное количество регуляторных Т-клеток было несколько (статистически значимо) ниже в группе пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Последующий корреляционный анализ показателей иммунного статуса с такими факторами, как отягощенный анамнез, длительность заболевания и степень тяжести у пациентов с псориазом, продемонстрировал их определенную взаимозависимость (табл. 2).

Отмечена сильная статистически значимая положительная связь индекса PASI и уровня Th17-лимфоцитов, причем это правомерно как для процентного, так и абсолютного количества клеток (рис. 2).

По результатам анализа отмечалась статистически значимая положительная корреляционная связь процентного и абсолютного количества Th17-клеток (увеличение уровня) с наличием отягощенного семейного анамнеза, а также статистически значимая высокая положительная корреляционная связь увеличения уровня данной субпопуляции лимфоцитов с длительным стажем заболевания (рис. 3).

Терапия апремиластом оказалась умеренно эффективной: индекс PASI с 16.4 (14.5; 19.7) снизился через 16 недель до 10.4 (3.8; 14.5) ($p < 0,01$). После терапии апремиластом отмечалась положительная динамика в отношении всех исходно измененных показателей иммунного статуса (табл. 3).

Закключение

Была обнаружена статистически значимая разница абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток) у пациентов с псориазом и здоровых добровольцев.

В отношении процентного содержания регуляторных Т-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи с изучаемыми параметрами (PASI, отягощенный анамнез, длительность болезни), тогда как при анализе абсолютного количества регуляторных Т-клеток, напротив, была обнаружена

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей иммунного статуса с анамнестическими данными и степенью тяжести у пациентов с псориазом

Показатель иммунного статуса	Индекс PASI	Отягощенный анамнез	Длительность заболевания
CD127- (Treg), % от CD4	$r_s = -0.103$; $p = 0.192$	$r_s = -0.133$; $p = 0.090$	$r_s = -0.150$; $p = 0.056$
CD127- (Treg), абс.	$r_s = -0.155$; $p = 0.049$	$r_s = -0.232$; $p = 0.003$	$r_s = -0.169$; $p = 0.032$
CD161+ (Th17), % от CD4	$r_s = 0.798$; $p < 0.001$	$r_s = 0.504$; $p < 0.001$	$r_s = 0.644$; $p < 0.001$
CD161+ (Th17), абс.	$r_s = 0.766$; $p < 0.001$	$r_s = 0.438$; $p < 0.001$	$r_s = 0.611$; $p < 0.001$

Примечание: r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Таблица 3

Сравнительный анализ параметров исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения через 16 недель лечения

Параметр Me (Q1; Q3)	До терапии/после 16 недель терапии	Критерии
Индекс PASI	16.4 (14.5; 19.7)/10.4 (3.8; 14.5)	$\chi^2 = 53.516$; $p < 0.001$
CD127- (Treg), % от CD4	6.9 (5.9; 8.3)/7.3 (6.7; 7.8)	$\chi^2 = 3.328$; $p = 0.504$
CD127- (Treg), абс.	57.5 (48.0; 77.0)/63.0 (59.0; 73.5)	$\chi^2 = 2.508$; $p = 0.643$
CD161+ (Th17), % от CD4	24.6 (22.7; 27.1)/22.7 (21.0; 25.8)	$\chi^2 = 20.578$; $p < 0.001$
CD161+ (Th17), абс.	231 (201.0; 283.0)/219.0 (194.0; 270.0)	$\chi^2 = 20.780$; $p < 0.001$

статистически значимая отрицательная корреляция с исследуемыми параметрами у пациентов, страдающих псориазом.

Апремиласт показал умеренную эффективность в отношении основных клинических симптомов псориаза, при этом отмечалась достоверно значимая динамика абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Круглова Л.С. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 328 с. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis. Moscow: GEOTAR-Media. – 2022. – 328 p. In Russian].
2. Потекаев Н.Н. и др. Псориазная болезнь. М. – 2014. – 264 с. [Potekaev N.N. et al. Psoriatic disease. Moscow. – 2014. – 264 p. In Russian].
3. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 1 // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 14–19. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2 // Modern rheumatology. – 2022. – V. 16. – № 1. – P. 14–19. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19.
4. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: предикторы развития псориазического артрита // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 14. – С. 34–41. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: predictors of psoriatic arthritis // Pharmateka. – 2022. – V. 29. – № 14. – P. 34–41. In Russian]. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.14.34-40.
5. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 2 // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 26–33. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2 // Modern rheumatology. – 2022. – V. 16. – № 2. – P. 26–33. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33.
6. Хотко А.А. и др. Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 31. – № 18. – С. 86–94. [Hotko A.A. et al. Secondary inefficiency of GEBA and ways to solve it in real clinical practice on the example of switching to guselcumab // Effective pharmacotherapy. – 2022. – V. 31. – № 18. – P. 86–94. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-31-86-94.
7. Круглова Л.С. и др. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии // Качественная клиническая практика. – 2021. – № 1. – С. 46–55. [Kruglova L.S. et al. Resource consumption and patient employability during systemic therapy and biological therapy // Good Clinical Practice. – 2021. № 1. – P. 46–54. In Russian]. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-46-54.
8. Круглова Л.С. и др. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориазическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 5. – С. 495–502. [Kruglova L.S. et al. A program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological agents in real clinical practice // Scientific and practical rheumatology. – 2020. – V. 58. – № 5. – P. 495–502. In Russian].
9. Бакулев А.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 ризанкизумабом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 4. – С. 23–30. [Bakulev A.L. et al. Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab // Bulletin of dermatology and venereology. – 2022. – Vol. 98. – № 4. – P. 23–30. In Russian]. DOI: 10.25208/vdv1349.
10. Хотко А.А. и др. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 28–33. [Hotko A.A. et al. Efficacy of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis // Medical Alphabet. – 2020. – № 6. – P. 28–33. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-28-33.
11. Круглова Л.С. и др. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 2. – С. 5–12. [Kruglova L.S. et al. Blockade of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis // Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V. 26. – № 2. – P. 5–12. In Russian].
12. Хотко А.А. и др. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориазическим артритом и сопутствующей патологией // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 3. – С. 174–180. [Hotko A.A. et al. Description of a clinical case of the use of apremilast in a patient with psoriasis, psoriatic arthritis and comorbidities // Kremlin Medicine Journal. – 2019. – № 3. – P. 174–180. In Russian]. DOI: 10.26269/w5sc-j376.
13. Dattola A. et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis // Expert opinion on drug safety. – 2017. – V. 16. – № 3. – P. 381–385. DOI: 10.1080/14740338.2017.1288714.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ВЕРРУКОЗНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF VERRUCOUS LEUKOPLAKIA IN THE ORAL MUCOUS

E.A. Gorbatova*, M.V. Kozlova

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: gorbatova_k@mail.ru

Аннотация

Частота развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (СОР) из предопухолевых заболеваний СОР составляет от 61 до 85%. Риск появления дисплазии веррукозной лейкоплакии (ЛП) – 30–70%. Оценка биологических маркеров опухолей в ротовой жидкости крайне актуальна. **Цель исследования** – оценить прогноз течения веррукозной ЛП по концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8), тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), антигену плоскоклеточной карциномы (SCC). **Материалы и методы.** В основную группу вошли 75 больных (25–76 лет) с клиническим диагнозом «веррукозная форма ЛП». Контрольную группу составили 19 практически здоровых человек молодого возраста без патологии СОР. Всем участникам исследования собирали смешанную слюну для определения концентрации биологических маркеров методом иммуноферментного анализа. Всем больным проводили клинический осмотр, устраняли причины хронической травмы, иссекали элементы поражения, контрольный клинический осмотр проводили через шесть месяцев от момента полного выздоровления. **Результаты.** Впервые в ходе исследования у пациентов с веррукозной ЛП зарегистрировали статистически значимое возрастание уровня SCC в смешанной слюне относительно медианы значений ($p < 0.009$) и выше верхнего предела контроля, который можно расценивать как прогностический показатель течения заболеваний. Кроме того, у пациентов с веррукозной ЛП частота выявления показателей белков выше уровней верхних значений контроля: ММП-8 у 39.7% ($p < 0.041$) и SCC у 23.5% ($p < 0.023$). Оба маркера были увеличены у 16.2% больных, только у данных пациентов было выявлено появление новых морфологических элементов при контрольном осмотре ($p < 0.034$). **Заключение.** В ротовой жидкости белки ММП-8 и SCC играли прогностическую роль в определении течения ЛП. В случаях одновременного увеличения концентрации указанных маркеров больше максимальных контрольных значений 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно наблюдался рецидив заболевания через шесть месяцев.

Ключевые слова: лейкоплакия слизистой оболочки рта, веррукозная лейкоплакия, прогноз лейкоплакии, биологические маркеры в смешанной слюне.

Abstract

The incidence of malignant neoplasms in the oral mucous developed from precancerous lesions ranges from 61 to 85%. According to various literature sources, the risk of verrucous leukoplakia dysplasia is from 30 to 70%. Assessment of biological tumor markers in the oral fluid is extremely relevant. **Purpose.** To assess a prognostic value of biological markers and their concentration in the oral fluid in patients with verrucous leukoplakia: matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, squamous cell carcinoma antigen. **Materials and methods.** 75 patients (aged 25–76) with clinically diagnosed verrucous leukoplakia (LP) were examined. 19 practically healthy subjects without any pathology in their oral mucous were taken in the control group. Mixed saliva was collected from all subject to determine the concentration of biological markers using an enzyme immunoassay. All patients were clinically examined as well. Any trigger of chronic trauma was eliminated, diseased elements were incised. A follow-up clinical examination was performed in six months after full recovery. **Results.** For the first time, as it has been outlined by the researchers, patients with verrucous leukoplakia demonstrate a statistically significant increase in the level of squamous cell carcinoma (SCC) in mixed saliva relative to the median values ($p < 0.009$) and above the upper limit of controls which can be regarded as a prognostic indicator of disease course. In addition, patients with verrucose LP had higher protein levels than levels of upper control values: MMR-8 in 39.7% ($p < 0.041$) and SCC in 23.5% ($p < 0.023$). Both markers were increased in 16.2% of patients; clinical examination revealed new morphological elements in these patients ($p < 0.034$). **Conclusion.** Matrix metalloproteinase-8 proteins and squamous cell carcinoma antigen may play a prognostic role in LP course. If there had been a simultaneous increase in the concentration of these markers more than maximum control values (335 ng/ml and 985 mcg/ml, respectively), a relapse of the disease occurred in 6 months.

Key words: leukoplakia, oral mucous, verrucous leukoplakia, leukoplakia prognosis, biological markers in mixed saliva.

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В. Определение прогноза течения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 50–53.

Введение

Предопухольные заболевания (ПЗ) слизистой оболочки рта (СОР) требуют особого внимания и находятся в области профессиональных компетенций врачей всех стоматологических специальностей.

Под действием различных факторов со временем ПЗ способны изменяться и подвергаться дальнейшему развитию, приобретая злокачественный характер течения [1]. Так, согласно данным литературы, частота развития злокачественных новообразований СОР из ПЗ СОР составляет от 61 до 85%. В группе ПЗ врачи-стоматологи выявляют лейкоплакию (ЛП) в 11% случаев [2].

Плоская ЛП имеет низкий процент злокачественной трансформации (3–15%). По разным литературным источникам, риск появления дисплазии веррукозной ЛП составляет от 30 до 70% [3, 4]. Врачи-клиницисты субъективно выявляют изменения патологического очага, основываясь на внешнем виде: возвышение морфологического элемента над поверхностью СОР, появление бугристости, плотная консистенция при пальпации [5].

В настоящее время идет поиск объективных диагностических методов, которые позволят выявить начало неопластических изменений. Значительное количество научных работ посвящено определению качественных и количественных показателей биологических маркеров опухолей в биологических жидкостях [6].

Было признано, что эндогенные причины могут играть ключевую роль в фундаментальном понимании процесса малигнизации. Одним из таких факторов являются матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП часто активируются группами, образующими каскады, усиливающиеся как при воспалительных, так и при злокачественных заболеваниях, и представляют собой большое семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны разрушать компоненты базальной мембраны и внеклеточный матрикс. ММП-8 является нейтрофильной коллагеназой, участвующей в репаративных процессах при язвенных поражениях слизистой оболочки [7, 8]. В патогенезе длительных хронических поражений слизистой вследствие расщепления коллагена I типа отмечается существенный рост концентрации ММП-8. Существует предположение, что данная повышенная коллагенолитическая активность возможна в том числе из-за снижения уровня тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) [9].

ТИМП-1 играет основную роль в сохранении целостности тканей и в последнее время становится решающим фактором в оценке ряда патологических состояний. Разностороннее влияние ТИМП-1 на клеточные функции обусловлено двойственностью структуры, содержащей ингибитор ММП и активатор цитокинов. Эта особенность приводит к взаимодействиям с многочисленными ферментативными и поверхностными белками клетки, которые инициируют исключительно широкий спектр эффектов, что объясняет разнообразие биологические последствия экспрессии ТИМП-1 [9].

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) представляет собой гликопротеин, подтип ассоциированного с опухолью антигена ТА-4, синтезируемый эпителиальными клетками слизистой оболочки. Динамическое исследование концентрации SCC-Ag служит для диагностики рака СОР, шейки матки, пищевода, легких со специфичностью более 80% и мониторинга реакции на лечение, а также для оценки прогноза выживаемости пациентов [10, 11]. Зарубежные исследователи анализировали роль одно- и многофакторных статистических методов при анализе взаимосвязи уве-

личения SCC-Ag с риском развития рецидива, а также со своевременным выявлением метастазов во время лечения и установили значимую корреляцию [12, 13].

Подтверждено, что состав первичной слюны не отличается от сыворотки крови. Данный факт расширяет возможности неинвазивных методов распознавания и изучения патологии на ранних стадиях. В полости рта биомаркеры прямо или косвенно выделяются в смешанную слюну, поэтому ее использование в качестве диагностической жидкости имеет прогностическое значение при различных заболеваниях. Ротовая жидкость омывает элементы поражения слизистой оболочки рта, таким образом поддерживая уровень концентрации изучаемых параметров [14, 15].

Цель исследования – оценить прогноз течения веррукозной лейкоплакии по концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной ММП-8, тканевому ингибитору матриксной ММП-1, антигену плоскоклеточной карциномы.

Материалы и методы

В 2019–2022 гг. на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» были обследованы 75 пациентов (25–76 лет) с клиническим диагнозом «веррукозная форма ЛП» (по МКБ – K13.2 – лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта), которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 19 практически здоровых человек молодого возраста без патологии слизистой оболочки рта.

В ходе исследования проводили сбор жалоб и анамнеза заболевания, особое внимание уделяли наличию вредных привычек, в первую очередь курению. При внешнем осмотре описывали кожные покровы, красную кайму губ, лимфатические узлы региональной области. В полости рта описывали СОР преддверия и свода рта, щек, твердого и мягкого неба, десны, состояние зубов. Выясняли причины хронической травмы: механическую, термическую, химическую.

Рекомендовали исключить острые, кислые, пряные продукты и соблюдать температурный режим приема пищи, отказаться от курения. В первую очередь устраняли причины механической травмы, выполняли профессиональную гигиену, лечили кариес и его осложнения, заменяли пломбы с нарушением краевого прилегания, ортопедические конструкции, не выполняющие функцию, в том числе искусственные коронки из разнородных металлов.

При первом посещении у всех участников исследования (в основной и контрольной группах) собирали нестимулированную смешанную слюну натошак в утренние часы в условиях покоя. Рот ополаскивали водой. Ротовую жидкость объемом 5 мл получали путем сплевывания при отсутствии жевательных движений, замораживали и транспортировали в сумке-холодильнике в лабораторию клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и хранили при -80 °С. Концентрацию ММП-1, ТИМП-1, SCC в образцах ротовой жидкости определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа. Последующие визиты проводили в основной группе. На следующем визите у пациентов с веррукозной ЛП морфологический очаг иссекали в пределах здоровых тканей и проводили морфологическое исследование. После полного выздоровления контрольный осмотр проводили через шесть месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США) с использованием центральной характеристики – медианы, для оценки разброса показателей задействовали квартили, для межгрупповых сравнений использовали непараметрические

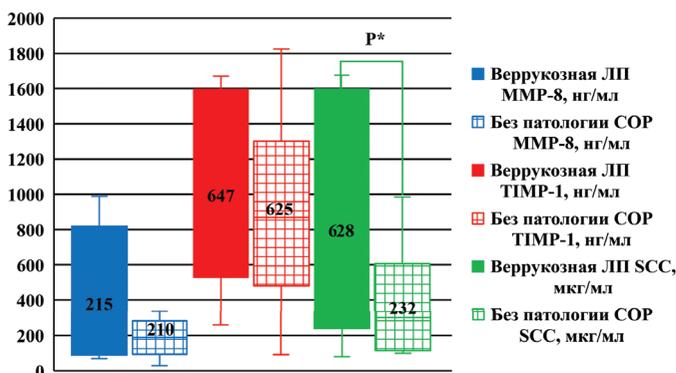


Рис. 1. Концентрация биологических маркеров ММР-8, ТИМР-1, SCC пациентов с веррукозной формой ЛП и без патологии СОР ($p < 0.009$)

методы Манна – Уитни (U-тест) и парный тест Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.041$.

Обсуждение

У обследованных без заболеваний СОР выявили медианы значений ММР-8 – 210 нг/мл, ТИМР-1 – 625 нг/мл, верхние пределы концентрации – 335 и 1825 нг/мл соответственно, разница наивысших показателей между маркерами составила 5.4 раза (рис. 1).

В группе 1 с веррукозной формой ЛП при исследовании медиан ММР-8 и ТИМР-1 не установили статистических различий с пациентами без патологии СОР (группа 2).

При детальном анализе у 25–75% пациентов группы 1 уровень ММР-8 располагался в интервале значений 95.2–761 нг/мл, верхний предел составил 989 нг/мл; уровень белка ТИМР-1 (620–1570 нг/мл) имел максимальное значение 1671 нг/мл. ТИМР-1 по абсолютным верхним значениям превышал данные ММР-8 в 1.7 раза.

Можно сделать вывод, что в группе с веррукозной ЛП ТИМР-1 недостаточно ингибировал активность ММР-8 (которая всегда присутствует при воспалительном процессе) по сравнению с контрольной группой 2 – меньше в 3.2 раза. Данный дисбаланс в том числе объясняет патогенетические изменения в ткани СОР (лимфоидную инфильтрацию, структурные изменения клеточного матрикса), характерные для клинической картины ЛП. Существенный разбор полученных данных уровня маркеров следует интерпретировать как вероятное влияние общесоматической патологии на концентрацию биологических маркеров в ротовой жидкости.

В отношении биомаркера SCC в группе 1 отмечено, что медиана значения SCC в 2.7 раза достоверно выше контроля ($p < 0.009$). Впервые в ходе исследования у пациентов с веррукозной ЛП зарегистрировали статистически значимое возрастание уровня SCC в смешанной слюне относительно медианы значений и выше верхнего предела контроля, который можно расценивать как прогностический показатель течения заболеваний. Полученный результат согласуется с данными литературных источников, в которых выявлена значимая корреляция между увеличением SCC в плазме крови и риском развития рака, а после лечения – возникновения рецидива [16, 17].

Кроме того, у пациентов с веррукозной ЛП частота выявления показателей белков выше уровней верхних значений контроля: ММР-8 у 39.7% ($p < 0.041$) и SCC у 23.5% ($p < 0.023$). Через шесть месяцев после проведенного лечения при клини-

ческом осмотре у 16.2% больных с синхронным увеличением указанных белков установили появление новых морфологических элементов ($p < 0.034$) (рис. 2).

Заключение

В ротовой жидкости белки матриксной ММР-8 и антигена плоскоклеточной карциномы играли прогностическую роль в определении течения ЛП, в случаях одновременного увеличения концентрации указанных маркеров больше максимальных контрольных значений 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно наблюдали рецидив заболевания через шесть месяцев.

Литература

1. Волков Е.В. и др. Тенденции распространенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта // Dental Forum. – 2013. – № 3. – С. 27–28. [Volkov E.V. et al. Trends in the prevalence of precancerous diseases of the oral mucosa // Dental Forum. – 2013. – № 3. – P. 27–28. In Russian].
2. Токмакова С.И. и др. Структура, диагностика, клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта и современные технологии комплексного лечения // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 1 (5). – С. 90–92. [Tokmakova S.I. et al. Structure, diagnostics, clinical features of diseases of the oral mucosa and modern technologies of complex treatment // Bulletin of medical science. – 2017. – № 1 (5). – P. 90–92. In Russian].
3. Villa A. et al. Leukoplakia – a diagnostic and management algorithm // J Oral Maxillofac Surg. – 2017. – V. 75. – № 4. – P. 723–734.
4. Семкин В.А. и др. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз // Стоматология. – 2017. – Т. 96. – № 1. – С. 72–76. [Semkin V.A. et al. Leukoplakia: clinical and pathomorphological diagnosis // Dentistry. – 2017. – V. 96. – № 1. – P. 72–76. In Russian].
5. Ронь Г.И. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: аспекты клинической диагностики и лечения // Проблемы стоматологии. – 2006. – № 2. – С. 3–7. [Ron G.I. et al. Leukoplakia of the oral mucosa: aspects of clinical diagnosis and treatment // Problems of dentistry. – 2006. – № 2. – P. 3–7. In Russian].
6. Deepthi G. et al. Salivary tumour necrosis factor- α as a biomarker in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma // Asian Pac J Cancer Prev. – 2019. – V. 20. – № 7. – P. 2087.
7. Kushlinskii N.E. et al. Content of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis // Bull Exp Biol Med. – 2011. – V. 152. – № 2. – P. 240–244.
8. Sorsa T. et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases // Oral Dis. – 2004. – V. 10. – № 6. – P. 311–318.
9. Grünwald B. et al. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of TIMP-1 // Trends Cell Biol. – 2019. – V. 29. – № 1. – P. 6–19.
10. Kotowicz B. et al. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease // Tumor Biol. – 2016. – V. 37. – № 1. – P. 1271–1278.
11. Chen I.H. et al. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma // PLoS One. – 2014. – V. 9. – № 7. – P. e103265.

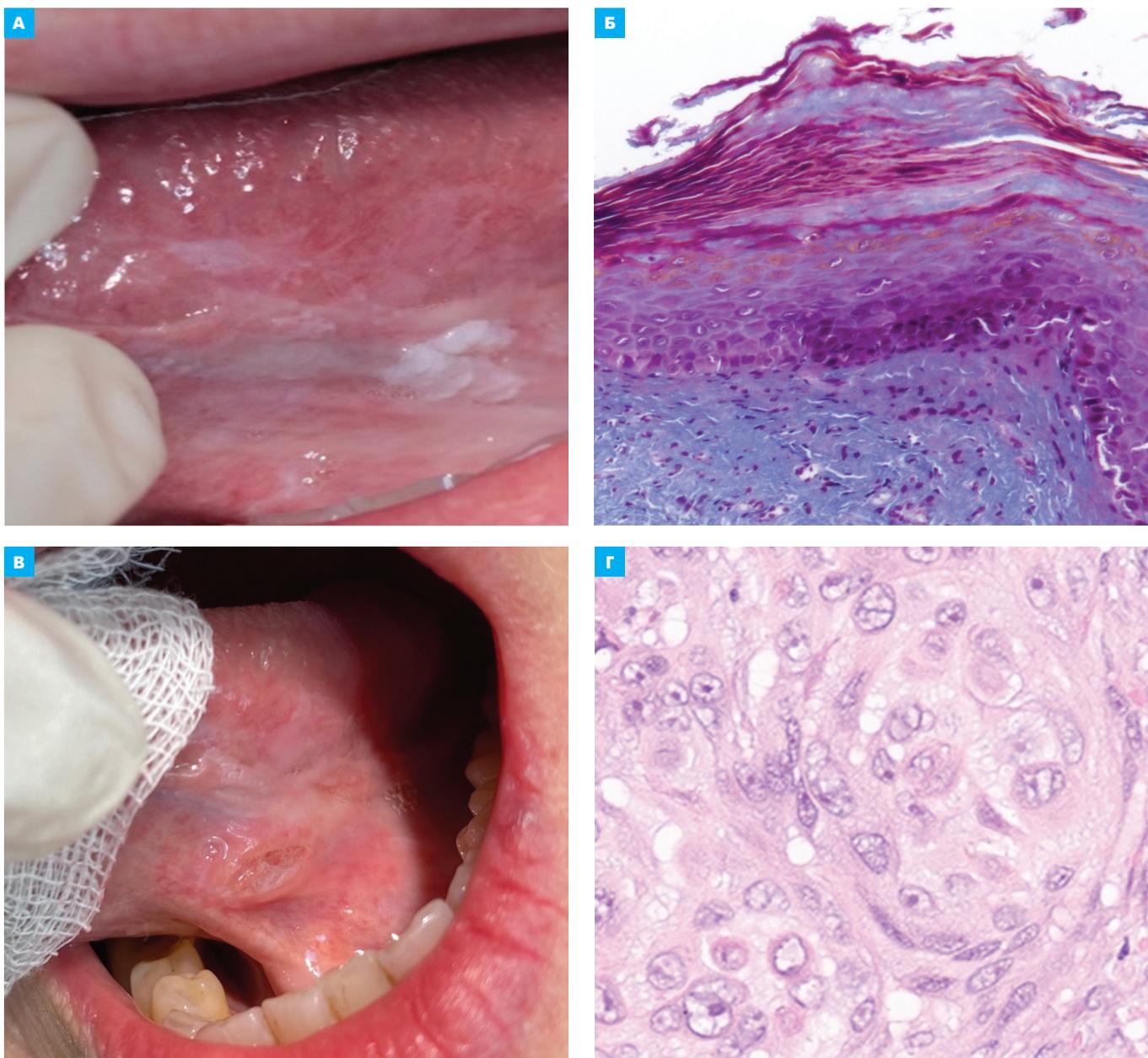


Рис. 2. Пациент Л., 1950 г. р., клиническая картина плоской формы ЛП с концентрацией в слюне ММР-8 – 834 нг/мл, SCC – 1123 мкг/мл до лечения и через 90 дней: **А** – гиперкератотическая бляшка белого цвета, возвышающаяся над поверхностью СОР, с неровными границами, неправильной формы, мягкая при пальпации; **Б** – фрагмент слизистой оболочки с утолщенным эпителиальным слоем, гиперкератозом, акантозом, с отшнурованными акантотическими тяжами; **В** – язва овальной формы, размером 1.3×0.6 см с приподнятыми краями и разрастаниями на дне, эластической консистенции; **Г** – нарушение гистоархитектоники эпителия, гиперхромные ядра, единичные митозы, наличие «роговых» жемчужин в собственной пластинке СОР

12. Liu Z. et al. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: a meta-analysis // *Dis Markers*. – 2019. – V. 2019. – 6710352.
13. De Paz D. et al. Prognostic roles of SCC antigen, CRP and CYFRA 21-1 in oral cavity squamous cell carcinoma // *Anticancer Res*. – 2019. – V. 39. – № 4. – P. 2025–2033.
14. Hema Shree K. et al. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta-analysis // *Pathol Oncol Res*. – 2019. – V. 25. – P. 447–453.
15. Бельская Л.В. и др. Корреляционные взаимосвязи состава слюны и плазмы крови в норме // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2018. – Т. 63. – № 8. – С. 477–482. [Belskaya L.V. et al. Correlation relationships of saliva and blood plasma composition in normal // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2018. – V. 63. – № 8. – P. 477–482. In Russian].
16. Charakorn C. et al. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol Oncol*. – 2018. – V. 150. – № 1. – P. 190–200.
17. Travassos D.C. et al. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis // *J Oral Pathol Med*. – 2018. – V. 47. – № 1. – P. 3–10.

ЛИМФЕДЕМА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

О.В. Возгомент^{1,2}, А.Г. Надточий¹, В.А. Сёмкин¹, А.А. Иванова^{1*}, А.А. Акатова³

¹ ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения РФ, Москва

² ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет», Пермь

A LYMPHEDEMA IN THE MAXILLOFACIAL REGION: CLINICAL AND SONOGRAPHIC COMPARISON

O.V. Vozgoment^{1,2}, A.G. Nadtochiy¹, V.A. Semkin¹, A.A. Ivanova^{1*}, A.A. Akatova³

¹ National Medical Research Centre for Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

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

³ Perm State Humanitarian Pedagogical University, Perm, Russia

*E-mail: Anna.surgeon.ivanova@mail.ru

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о лимфедеме челюстно-лицевой области, классификации и методах ее диагностики. Представлены результаты клинического и ультразвукового обследования 31 пациента с диагнозом «вторичная лимфедема челюстно-лицевой области». По данным клинического обследования у каждого пациента была определена стадия лимфедемы согласно классификации MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale. Далее представлено сравнение полученных при УЗИ диагностических параметров в сравниваемых зонах с данными клинического обследования. Результатом проведенного исследования стало выявление основных ультразвуковых диагностических критериев, характерных для каждой конкретной стадии данного заболевания.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование головы и шеи, лимфедема мягких тканей, отек лица, косметологические осложнения, лимфатические сосуды, лимфостаз.

Abstract

The article discusses modern understanding on lymphedema pathology in the maxillofacial region, its classification and methods of diagnostics. Findings after clinical and ultrasound examination of 31 patient having the secondary maxillofacial lymphedema are presented. Lymphedema stage in each patient was classified by the results of clinical examination and by MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale. The authors also compare diagnostic parameters obtained by ultrasound and findings of clinical examination in the compared areas. The described trial has resulted in identification of basic ultrasound diagnostic criteria which are typical for each specific stage of the disease.

Key words: head and neck ultrasound, soft tissue lymphedema, facial edema, cosmetic complications, lymphatic vessels, lymphostasis.

Ссылка для цитирования: Возгомент О.В., Надточий А.Г., Сёмкин В.А., Иванова А.А., Акатова А.А. Лимфедема челюстно-лицевой области: клинико-эхографические сопоставления. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 2: 54–58.

Лимфедема (lymphoedema, lymphedema, от лат. lymphā – чистая вода, oedema – отек) – патологическое состояние лимфатической системы, сопровождающееся нарушением транспорта лимфы по лимфатическим сосудам от периферических тканей к лимфатическим узлам. В результате этих процессов в интерстициальном пространстве мягких тканей происходит накопление богатой высокомолекулярными метаболитами жидкости, что приводит к местному ионному сдвигу и изменению pH среды. Избыточное количество этой биологически активной жидкости приводит к увеличению объема тканей (которое зачастую ошибочно называют «отеком»), а при длительном присутствии провоцирует развитие фиброза и приводит к жировому замещению тканей [1–3].

Лимфедема хорошо известна онкологам, поскольку она является частым последствием метастатического поражения лимфатических узлов, лимфодиссекций и лучевой терапии [4–7], а также флебологам из-за тесной связи венозной и лимфатической систем [8–10].

В общей патологии существуют детально проработанные этиологические и клинические классификации лимфедемы [8–11]. Для оценки проявления и степени тяжести лимфедемы головы и шеи также было предложено несколько классификаций, часть которых основаны на данных эндоскопии (ларингоскопии), поскольку специфически относятся к лимфедеме пациентов после хирургического и лучевого лечения опухолей головы и шеи [3, 4, 12].

Таблица 1

Шкала оценки лимфедемы головы и шеи MDACC

Стадия	Описание
0	Отсутствие видимого отека, но субъективно пациент ощущает чувство тяжести
1a	Пастозность (легкая отечность, нет ямок при пальпации); периодически
1b	Отечность (ямки при пальпации); периодически
2	Неисчезающая плотная отечность; изменений тканей нет
3	Необратимые изменения тканей

Для оценки выраженности изменений в подкожной клетчатке при лимфедеме лица и шеи разработан специальный протокол ALOHA (Assessment of Lymphedema of the Head and Neck), который предусматривает использование ряда неинвазивных методов объективизации имеющихся изменений: проведение измерений с помощью ленты (тейпа) по определенным линиям лица и шеи, периметрии (оценки периметра – длины изогнутой поверхности), определение содержания жидкости на основе измерения диэлектрической проницаемости тканей (TDC – Tissue Dielectric Constant; MMD – MoistureMeterD) [14–18].

Применительно к лимфедеме мягких тканей лица в онкологическом центре MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema (г. Сан-Паулу, Бразилия) была создана классификация MDACC HNL Scale (табл. 1), опирающаяся на общепринятую для лимфедемы конечностей шкалу Földi [11, 13].

Для того чтобы охарактеризовать выраженность лимфедемы, ее стадию и динамику, в протокол MDACC HNL Scale включают интервью с пациентом, визуальную и тактильную оценку области лица и шеи, функциональную оценку глотания и речи, анализ фотографий лица пациента, проведение измерений с помощью измерительной ленты и периметрию [13].

Следует еще раз отметить, что все классификации лимфедемы лица разработаны для сугубо определенного контингента пациентов – больных после хирургического и/или лучевого лечения опухолей головы и шеи.

Вместе с тем очень велико количество пациентов, у которых лимфедема лица возникла в результате стоматологических заболеваний или их лечения, осложнений после инъекционных косметологических процедур. Особенности развития лимфедемы и состояния подкожной клетчатки у этого контингента пациентов остаются неизученными.

Кроме того, нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, утверждающих, что возможности использования таких методов, как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и ультразвуковое исследование (УЗИ), при диагностике лимфедемы лица и шеи практически не освещаются в специальной литературе [3].

Цель исследования – на основании сопоставления клинических и эхографических проявлений лимфедемы лица определить целесообразность применения ультразвукового исследования при обследовании данного контингента пациентов и эхографические критерии лимфедемы челюстно-лицевой области.

Материалы и методы

Проведено клиническое и ультразвуковое (эхографическое) обследование 31 пациента в возрасте от 28 до 77 лет (средний возраст 48,4 года) с диагнозом «вторичная лимфедема челюстно-лицевой области» различной этиологии, находившихся на амбулаторном лечении в отделении хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с 2020 по 2022 г.

Клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, внешний осмотр и осмотр полости рта, пальпацию мягких тканей челюстно-лицевой области.

При сборе анамнеза уделяли внимание выявлению этиологических факторов возникновения лимфедемы челюстно-лицевой области, а также уточнению общей длительности существования и характеру течения заболевания (выраженности и периодичности возникновения клинических проявлений). В качестве основных этиологических факторов выявлены: операции в челюстно-лицевой области, инвазивные косметические процедуры, воспалительные заболевания лимфатических узлов. У 10 (32,25%) пациентов лимфедема возникла после хирургического

лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: вскрытия абсцесса и флегмоны, периостеотомии. У 11 (35,5%) пациентов лимфедема лица появилась после проведения инвазивных косметологических процедур (нитевого фейслифтинга и инъекционной контурной пластики). У 10 (32,25%) пациентов лимфедема лица возникла на фоне воспаления лимфатических узлов лица и поднижнечелюстной области, с которым удалось справиться консервативно.

При внешнем осмотре оценивали следующие параметры: цвет кожных покровов лица (наличие или отсутствие гиперемии), наличие послеоперационных или посттравматических рубцов, локализацию и размер зоны отека, ширину открывания рта, сохранность мимических движений в зоне отека.

При пальпации мягких тканей челюстно-лицевой области выявляли наличие боли и оценивали плотность тканей в зоне отека в сравнении с контралатеральной стороной. Фиксировали уплотнения, очаги флюктуации, отмечали размеры, подвижность и болезненность региональных лимфатических узлов.

При осмотре рта оценивали состояние зубных рядов с целью обнаружения зуба, являющегося источником инфекции.

Критериями не включения в исследование являлись онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, гемобластозы, заболевания центральной нервной системы, декомпенсированные заболевания эндокринной системы, острая почечная недостаточность и психические заболевания.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией, все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Для определения степени выраженности клинических проявлений лимфедемы протокол MDACC HNL Scale был нами модифицирован:

- стадия 0: отсутствие видимого отека, консистенция мягких тканей обычная, периодически возникающее чувство тяжести в мягких тканях;
- стадия 1: видимый периодически возникающий отек, пастозность мягких тканей при пальпации, кожа собирается в складку;
- стадия 2: видимый периодически увеличивающийся отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в складку не собирается;
- стадия 3: видимый постоянно существующий отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в складку не собирается.

Ультразвуковые исследования проводили на сканере MyLabTwice (Esaote, Италия) с линейными мультислотными широкополосными датчиками 3–13 МГц для визуализации более глубоких слоев тканей и 10–22 МГц для визуализации поверхностных слоев тканей в зоне интереса.

Площадь сканирования определяли в зависимости от распространенности лимфедемы таким образом, чтобы визуализировать границы между измененной и неизмененной подкож-

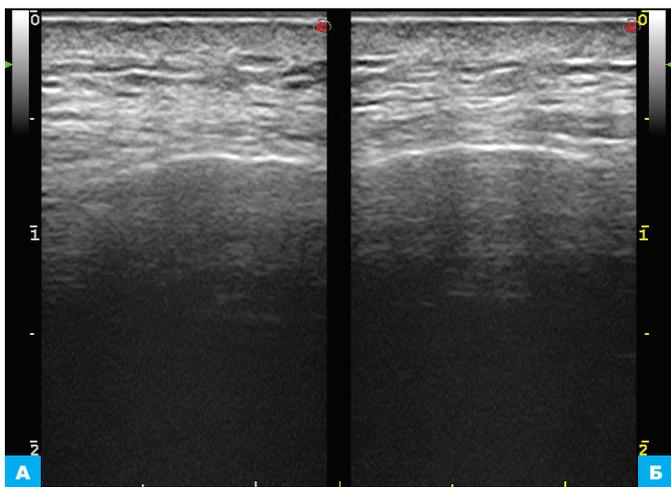


Рис. 1. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента Л. 40 лет с лимфедемой в щечных областях стадии 0 (датчик 10–22 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А – повышение эхогенности средней зоны подкожной клетчатки, волокна соединительнотканной стромы не дифференцируются; Б – очаговое повышение эхогенности клетчатки вокруг волокон соединительнотканной стромы в области гиподермы с очаговым понижением четкости границы дерма – гиподерма

ной клетчаткой. При одностороннем поражении обязательно проводили УЗИ контралатеральной (здоровой) стороны.

Анализировали следующие параметры: толщину кожи и подкожной клетчатки, четкость дифференцировки тканей, степень и однородность эхогенности тканей; визуализировали расширенные лимфатические сосуды; оценивали состояние местной гемодинамики методом цветового доплеровского картирования.

Результаты и обсуждение

По результатам клинического обследования все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от стадии лимфедемы: стадия 0 была выявлена только у 1 (3,2%) пациента, стадия 1 – у 19 (61,3%), стадия 2 – у 6 (19,4%), стадия 3 – у 5 (16,1%) пациентов.

При УЗИ пациента со стадией 0 лимфедемы были выявлены умеренное повышение эхогенности подкожной клетчатки с нарушением четкости дифференцировки соединительнотканной стромы, очаговое повышение эхогенности клетчатки вокруг волокон соединительнотканной стромы с очаговым понижением четкости границы дерма – гиподерма, наличие расширенных лимфатических сосудов и активизация кровотока (рис. 1, 2).

Таким образом, у данного пациента с клинической стадией 0 лимфедемы УЗИ позволило выявить умеренно выраженные (доклинические) проявления лимфедемы в подкожной клетчатке.

При УЗИ пациентов со стадией 1 лимфедемы были выявлены увеличение толщины мягких тканей, выраженное диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки, снижение/отсутствие дифференцировки границы дерма – гиподерма, отсутствие визуализации волокон соединительнотканной стромы, наличие расширенных лимфатических сосудов и увеличение количества и диаметра кровеносных сосудов, характеризующее обогащение кровотока (рис. 3–5).

При УЗИ пациентов со стадией 2 лимфедемы выявлялись увеличение толщины мягких тканей, выраженное диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки, снижение или отсутствие дифференцировки границы дерма – гиподерма, очаговый фиброз соединительнотканной стромы, расширенные лимфатические сосуды, обеднение микроциркуляции

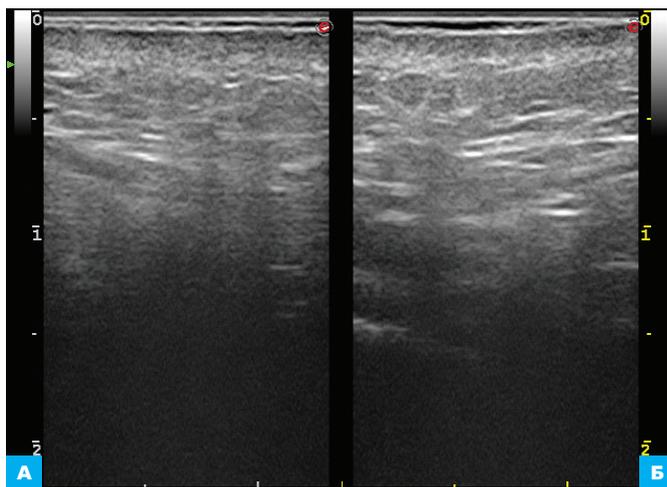


Рис. 2. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента Л. 40 лет с лимфедемой в щечных областях стадии 0 (датчик 10–22 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А и Б – очаговое повышение эхогенности клетчатки вокруг волокон соединительнотканной стромы в области гиподермы с очаговым понижением четкости границы дерма – гиподерма; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются полосовидные гипоэхогенные структуры (расширенные лимфатические сосуды)

в зоне патологического очага (отсутствие кровеносных сосудов) и усиление микроциркуляции по периферии патологического очага (увеличение количества и диаметра кровеносных сосудов) (рис. 6, 7).

В контексте настоящей статьи интерес представляет возможность выявления при УЗИ структурных изменений в мягких тканях в виде фиброза, развитие которого, вероятно, спровоцировано снижением рН среды в зоне лимфедемы (что согласуется с представленными в обзоре литературы данными). Развитие фиброза является дополнительным неблагоприятным фактором лимфедемы, поскольку вновь образованные фиброзные волокна способны еще более затруднить движение лимфы по лимфатическим сосудам. В этом контексте выявляемая при УЗИ активизация кровотока в периферическом сегменте сосудистого русла может иметь компенсаторный характер, направленный на разгрузку лимфатических путей (тесная связь лимфатической и венозной систем достаточно полно изучена и освещена в специальной литературе).

Основными эхографическими признаками стадии 3 лимфедемы являлись увеличение толщины мягких тканей и выраженный фиброз в подкожной клетчатке. Выраженность повышения эхогенности подкожной клетчатки и снижения дифференцировки границы дерма – гиподерма была вариабельна. Кроме того, стадия 3 лимфедемы характеризовалась выраженным изменением микроциркуляторного русла: кровотоков, как правило, был обеднен, количество кровеносных сосудов уменьшено, а лимфатические сосуды в некоторых случаях визуализировались (то есть были расширены), в некоторых – не визуализировались (при выраженной стадии фиброза) (рис. 8).

Данный пример показывает, что стадия 3 лимфедемы характеризуется прежде всего нарастанием структурных (фиброзных) изменений в тканях, которые начинают отчетливо проявляться в стадии 2 лимфедемы. При этом выраженность проявлений лимфедемы (повышение эхогенности подкожной клетчатки, снижение дифференцировки границы дерма – гиподерма) может быть различной.

Таким образом, проведенное исследование показало, что УЗИ дает дополнительную информацию о состоянии мягких

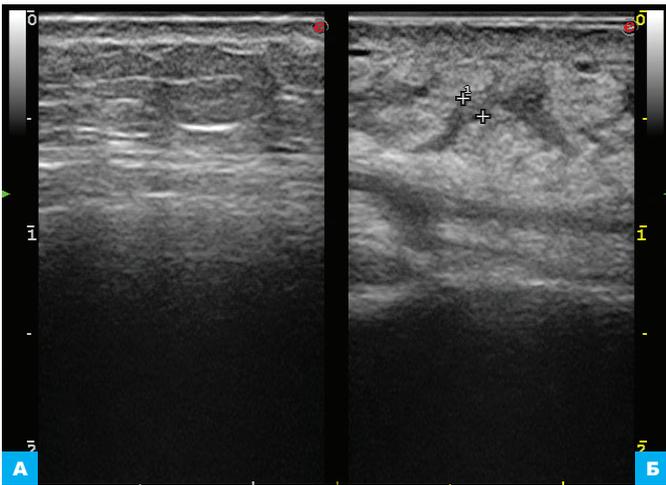


Рис. 3. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента А. 46 лет с лимфедемой стадии 1 в левой щечной области (датчик 10–22 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А – нормальная эхогенность и эхоструктурная дифференцировка тканей; Б – кожа и подкожная клетчатка утолщены; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки с наличием тяжистых и извитых гипозоногенных структур шириной до 1.5 мм (расширенные лимфатические сосуды); волокна соединительнотканной стромы и граница дерма – гиподерма не дифференцируются

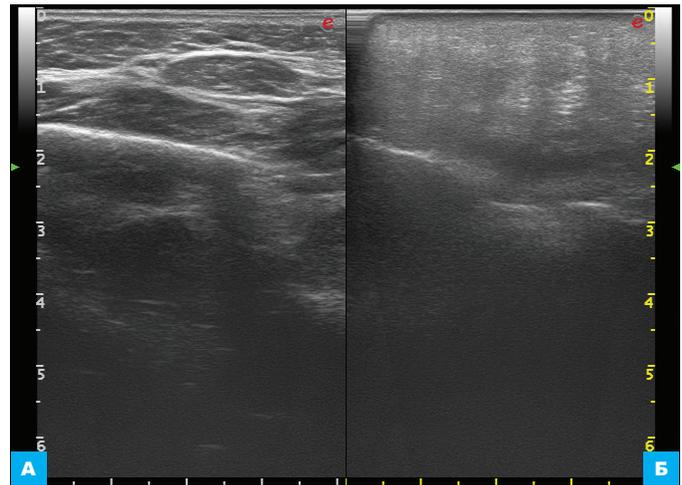


Рис. 4. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента А. 46 лет с лимфедемой стадии 1 в левой щечной области (датчик 3–13 МГц, фронтальная плоскость сканирования): А – нормальная эхогенность и эхоструктурная дифференцировка тканей; Б – мягкие ткани утолщены; граница дерма – гиподерма не дифференцируется; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются направленные перпендикулярно поверхности кожи полосовидные гипозоногенные структуры (расширенные лимфатические сосуды) и короткие (до 3–4 мм) тяжистые структуры высокой эхогенности (очаговый фиброз соединительнотканной стромы)

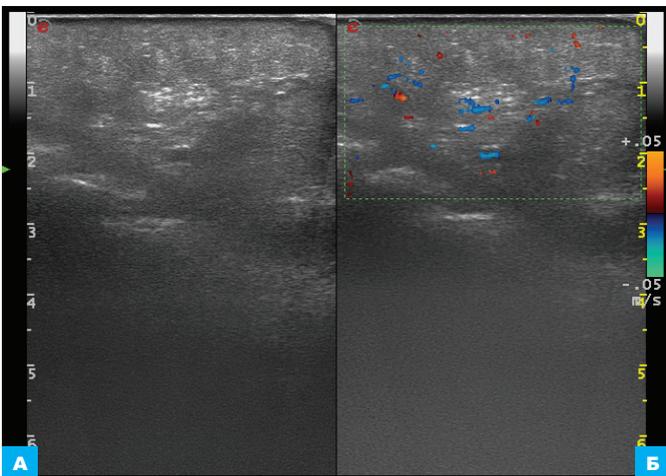


Рис. 5. Эхограмма левой щечной области пациента А. 46 лет с лимфедемой стадии 1 в левой щечной области в В-режиме (А) и режиме цветового картирования кровотока (Б) (датчик 3–13 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А – мягкие ткани утолщены; граница дерма – гиподерма не дифференцируется; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются полосовидные ветвистые гипозоногенные структуры (расширенные лимфатические сосуды) и короткие (до 3–4 мм) тяжистые структуры высокой эхогенности (очаговый фиброз соединительнотканной стромы); Б – в зоне лимфедемы выявляются многочисленные точечные и линейные доплеровские сигналы низкоскоростного диапазона (активизация кровотока в сосудистом русле)

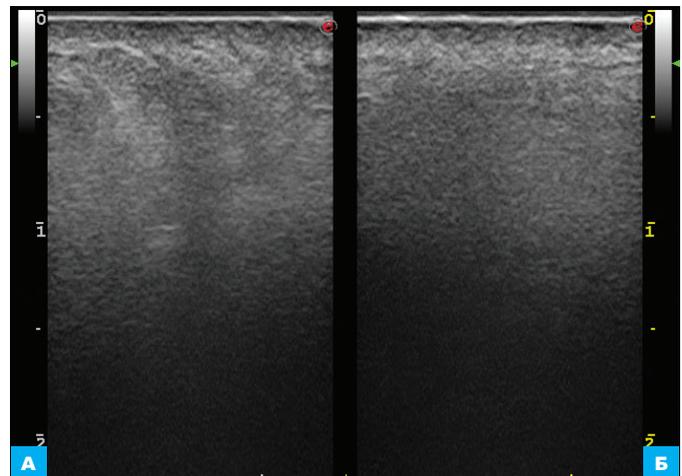


Рис. 6. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента Н. 60 лет с лимфедемой в левой и правой щечных областях стадии 2 (датчик 3–13 МГц, фронтальная плоскость сканирования): А и Б – мягкие ткани утолщены; граница дерма – гиподерма не дифференцируется; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются направленные перпендикулярно поверхности кожи полосовидные гипозоногенные структуры (расширенные лимфатические сосуды) и короткие (до 3–4 мм) тяжистые структуры высокой эхогенности (очаговый фиброз соединительнотканной стромы)

тканей лица на любой стадии лимфедемы. Это касается прежде всего определения выраженности эхопризнаков высокомолекулярного отека и развития фиброза, что влияет на выбор тактики лечения при каждой стадии заболевания.

Определены ключевые ультразвуковые критерии, позволяющие объективизировать оценку состояния измененных тканей, а также оценку динамики заболевания как в период

его развития, так и на этапах лечения. Этими ключевыми ультразвуковыми критериями являются: толщина мягких тканей, дифференцировка тканей дермы – гиподермы, диаметр лимфатических сосудов, активизация кровотока.

Все это позволяет считать ультразвуковое исследование одним из значимых методов при обследовании пациентов с лимфедемой лица.

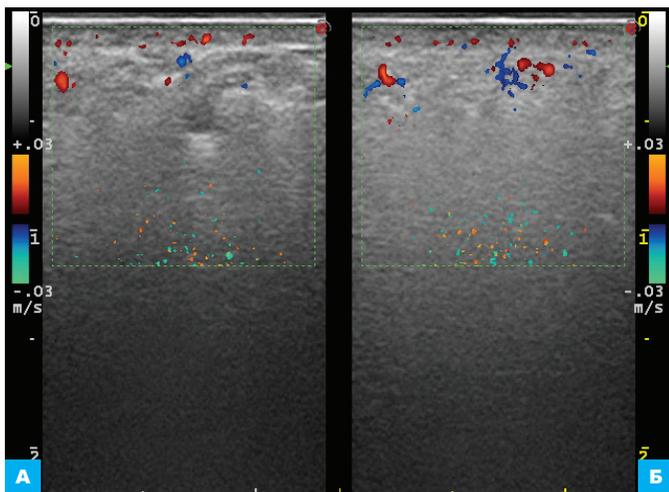


Рис. 7. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента Н. 60 лет с лимфедемой в левой и правой щечных областях стадии 2 в режиме цветового картирования кровотока (датчик 3–13 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А и Б – мягкие ткани утолщены; граница дерма – гиподерма не дифференцируется; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются полосовидные ветвистые гипоехогенные структуры (расширенные лимфатические сосуды) и короткие (до 3–4 мм) тяжистые структуры высокой эхогенности (очаговый фиброз соединительнотканной стромы); в зоне лимфедемы выявляются многочисленные точечные и линейные доплеровские сигналы низкоскоростного диапазона (активизация кровотока в периферическом сегменте сосудистого русла)

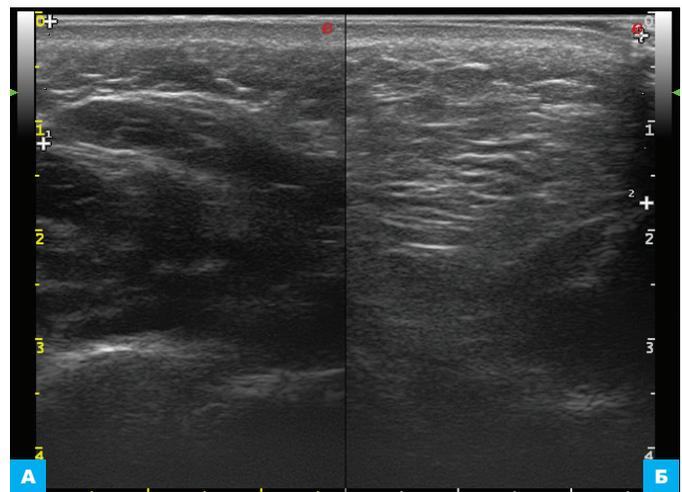


Рис. 8. Эхограмма правой (А) и левой (Б) щечных областей пациента М. 38 лет с лимфедемой в левой щековой области стадии 3 (датчик 3–13 МГц, горизонтальная плоскость сканирования): А – нормальная эхогенность и эхоструктурная дифференцировка тканей; Б – кожа и подкожная клетчатка утолщены; граница дерма – гиподерма дифференцируется менее четко, чем с контралатеральной стороны; умеренно выраженное диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются множественные направленные продольно тяжистые структуры высокой эхогенности (диффузный фиброз)

Литература

1. Кonenков В.И. и др. Лимфология. – Новосибирск: Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. – 2012. – С. 495–509, 627–632. [Konenkov V.I. et al. Lymphology. – Novosibirsk: Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS. – 2012. – P. 495–509, 627–632. In Russian].
2. Foldi M. The pathophysiology of lymphoedema insufficiency of the lymphovascular system. In: Bollinger A. et al. Fluorescence microlymphography in various forms of primary lymphoedema // The initial lymphatics: new method and findings. Ed. by A. Bollinger. – George Thieme Verlag Stuttgart. – 1985. – P. 2–7.
3. Queija D.S. et al. Translation and adaptation of the radiotherapy edema rating scale to Brazilian Portuguese // Brazil J Otorhinolaryngol. – 2018. – V. 84. – P. 344–350.
4. Smith B.G. et al. Lymphedema management in head and neck cancer // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2010. – V. 18. – № 3. – P. 153–158.
5. Jie D. et al. Late soft tissue complications of head and neck cancer therapy: lymphedema and fibrosis // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2019. – V. 2019. – № 53. – P. 63–71.
6. Tyker A. et al. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: a systematic review // Am J Otolaryngol. – 2019. – № 40. – P. 761–769.
7. Kouskos E. et al. Lymphedema after maxillary surgery: factors affecting its development // Archives of Hellenic Medicine. – 2014. – V. 31. – № 1. – P. 55–59.
8. Абалмасов К.Г. и др. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей // Флебологическая. – 2000. – № 12. – С. 13–16. [Abalmasov K.G. et al. Modern strategy for the treatment of lymphedema of the extremities // Phlebology. – 2000. – № 12. – P. 13–16. In Russian].
9. Бардычев М.С. Лечение лимфедемы конечностей // Лимфедема конечностей. – Прага: Авиценум. – 1987. – С. 256. [Bardychev M.S. Treatment of lymphedema of the extremities // Lymphedema of the extremities. – Prague: Avicenum. – 1987. – P. 256. In Russian].
10. Foldi M. et al. Therapie du lymphoedeme chronique des membres // Phlebologie. – 1988. – V. 41. – № 2. – P. 397–400.
11. Földi M. Foldi's textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists. 2nd edition. – Munich: Urban and Fischer. – 2007. – Lymphostatic diseases. – P. 224–240.
12. Patterson J.M. et al. Measuring edema in irradiated head and neck cancer patients // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2007. – V. 116. – № 8. – P. 559–564.
13. Queija D.S. et al. Translation and adaptation to Brazilian Portuguese of the lymphedema rating scale in head and neck cancer // Einstein (São Paulo). – 2017. – V. 15. – P. 457–464.
14. Nixon J. et al. Pilot study of an assessment tool for measuring head and neck lymphoedema // British journal of community nursing. – 2014. – V. 19. – № 4. – P. S6–S11.
15. Purcell A. et al. Measuring head and neck lymphedema: the ALOHA trial // Head Neck. – 2016. – V. 38. – № 1. – P. 79–84.
16. Hidding J.T. et al. Measurement properties of instruments for measuring of lymphedema: systematic review // Phys Ther. – 2016. – V. 96. – № 12. – P. 1965–1981.
17. Pigott A. et al. Head and neck lymphedema management: evaluation of a therapy program // Head Neck. – 2018. – V. 40. – № 6. – P. 1131–1137.
18. Chotipanich A. et al. Precision and reliability of tape measurements in the assessment of head and neck lymphedema // PLoS One. – 2020. – V. 15. – № 5. – P. e0233395.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.П. Даренков¹, А.Р. Геворкян^{1*}, И.С. Пинчук¹, С.Г. Петросян², Д.Н. Шаршунов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 195» ДЗМ, Москва

THE PREVALENCE OF URINARY INCONTINENCE IN WOMEN AT THE OUTPATIENT CARE

S.P. Darenkov¹, A.R. Gevorkyan^{1*}, I.S. Pinchuk¹, S.G. Petrosyan², D.N. Sharshunov²

¹Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

²City Polyclinic No 195, Moscow, Russia

* E-mail: Ashot_Gevorkyan@mail.ru

Аннотация

Введение. Инконтиненция, или недержание мочи (НМ), встречается более чем у трети женщин и остается в настоящее время одним из ведущих заболеваний, снижающих качество жизни женщин в различные возрастные периоды. **Цель** – определение видов НМ и степени его влияния на качество жизни пациенток в различных возрастных группах. **Материалы и методы.** В исследование вошли 108 женщин в возрасте 40–80 лет, обратившихся на первичный прием к урологу с жалобами на НМ. Больные были разделены по возрасту на четыре группы: 40–49 лет (9.25%), 50–59 лет (21.29%), 60–69 лет (37%), 70–80 лет (32.4%). Для установления формы НМ использовали опросник ДРИП-тест, для оценки степени влияния симптомов НМ на качество жизни – опросник для расчета Международного индекса оценки удержания мочи (ICIQ-SF). **Результаты.** Смешанная форма НМ (выявлена у 51.9%) встречалась чаще по сравнению с изолированными формами: стрессовым и синдромом гиперактивного мочевого пузыря (у 22.2 и 25.9% соответственно). Женщины чаще оценивали степень влияния НМ на качество жизни как незначительное или легкое, за исключением женщин старшей возрастной группы (70–80 лет).

Ключевые слова: недержание мочи у женщин, инконтиненция, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, смешанное недержание мочи.

Abstract

Introduction. By the world literature, urinary incontinence (UI) is met in half of the female population in the world, and up to now it is one of the most relevant problems in urogynecology. **Purpose.** To find out the degree of UI impact at women's quality of life. **Materials and methods.** 108 patients, aged 40–80, who visited an urologist for the first time with UI complaints, were taken in the trial. All patients were divided into four groups by age: 40–49 y.o. (9.25%), 50–59 y.o. (21.29%), 60–69 y.o. (37%), 70–80 y.o. (32.4%). DRIP test was used to find out UI type; ICIQ-SF questionnaire was used to find UI impact at the quality of life. **Results.** The mixed UI form was met in 51.9%; it was more frequent than isolated UI forms: stress and hyperactive bladder syndrome (22.2 and 25.9%, respectively). Women were more likely to mark the UI impact at their quality of life as insignificant or mild, with the exception of women in the older age group (70–80 y.o.).

Key words: urinary incontinence in women, incontinence, stress urinary incontinence, overactive bladder, mixed urinary incontinence.

Ссылка для цитирования: Даренков С.П., Геворкян А.Р., Пинчук И.С., Петросян С.Г., Шаршунов Д.Н. Распространенность недержания мочи у женщин в амбулаторно-поликлинической практике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 59–61.

Введение

Недержание мочи (НМ), или инконтиненция, – одно из ведущих заболеваний, снижающих качество жизни женщин в различные возрастные периоды [1]. В целом проблема НМ беспокоит женщин примерно в два раза чаще, чем мужчин. По различным статистическим данным, в мире НМ страдают от 30 до 77% женщин, в Российской Федерации – 38.5% [2–5]. С возрастом распространенность НМ значительно увеличивается: так, у женщин 25–34 лет она составляет 8.7%, а в возрасте 55 лет – 34% [5].

Несмотря на то что в России более трети женщин в постменопаузе страдают различными расстройствами мочеиспускания, только 2.0% обращаются за медицинской помощью, что значительно ниже показателей европейских стран, где обращаемость женщин по поводу НМ достигает 40% [6, 7].

В зависимости от клинической картины выделяют три вида НМ: стрессовую, ургентную (императивную) и смешанную формы. Стрессовое НМ наиболее широко распространено среди пожилых женщин, особенно старше 75 лет, – это непроизвольное мочеиспускание, которое связано с тем, что внутрипузырное давление выше, чем максимальное уретральное при отсутствии сокращений детрузора, и происходит при повышении внутрибрюшного давления (кашель, чихание, смех, поднятие тяжестей, ходьба, бег и т.п.).

Ургентное НМ возникает у 11–20% женщин и характеризуется непроизвольной потерей мочи вследствие возникновения императивных позывов к мочеиспусканию в результате непроизвольных сокращений детрузора во время фазы накопления мочи. При отсутствии неврологической патологии это

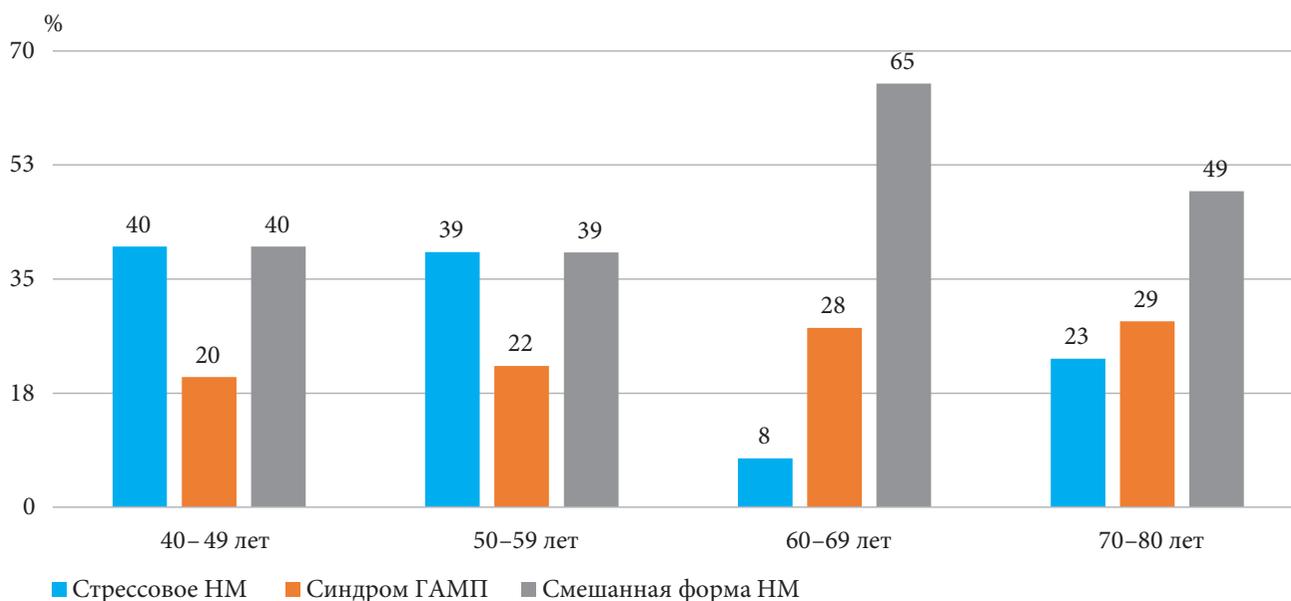


Рис. 1. Распределение форм недержания мочи в разных возрастных группах по результатам анкетирования Дрип-тест у пациенток с расстройствами мочеиспускания

расстройство мочеиспускания обычно называется «идиопатическая детрузорная нестабильность» или «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП), в случае подтвержденного неврологического расстройства применяется термин «детрузорная гиперрефлексия» или «нейрогенный мочевой пузырь».

Смешанное НМ обусловлено наличием как стрессового, так и ургентного компонента и диагностируется примерно в 30% случаев [8].

Факторами риска НМ, по данным Европейской ассоциации урологов, являются беременность, родоразрешение через естественные родовые пути, пролапс органов малого таза, также есть противоречивые данные о влиянии гистерэктомии и операций на малом тазу на развитие НМ в целом. Доказано существенное влияние сахарного диабета второго типа (СД 2) на развитие НМ [9] – риск развития НМ при СД 2 повышается на 28% [10]. Менопауза, несмотря на распространенное мнение, не относится к факторам риска. Однако, по мнению ряда авторов, обусловленное возрастом снижение эстрогенов у женщин способствует атрофическим процессам в уретелии, уменьшению васкуляризации стенки мочеиспускательного канала, а также снижению содержания и эластичности коллагена соединительной ткани уrogenитального тракта и мышечно-связочного аппарата органов малого таза [11].

Успешная терапия НМ значительно улучшает качество жизни. Лечение НМ может быть как консервативным, так и оперативным и зависит в том числе от формы НМ. Задача амбулаторного звена – диагностировать у женщины НМ, убедить ее в необходимости лечения и определить, когда больную необходимо направить на лечение в стационар. Клиническое обследование пациенток с нарушениями нижних мочевых путей (НМП) включает сбор анамнеза заболевания, оценку ритма мочеиспусканий и данные общеклинического исследования и должно предшествовать уродинамическому.

Материалы и методы

С января по апрель 2022 г. нами было проведено анкетирование женщин, впервые обратившихся к урологу в ГБУЗ «Городская поликлиника № 195» ДЗМ с жалобами на НМ.

108 пациенток согласились принять участие в исследовании и пройти анкетирование. Больные были разделены на четыре возрастные группы: 40–49 лет ($n = 10$ (9.25%)), 50–59 лет ($n = 23$ (21.29%)), 60–69 лет ($n = 40$ (37%)), 70–80 лет ($n = 35$ (32.4%)).

Для установления формы НМ использовали опросник ДРИП-Тест, для оценки степени влияния симптомов НМ на качество жизни – опросник для расчета Международного индекса оценки удержания мочи (ICIQ-SF).

Всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование мочевого пузыря, с целью уточнения клинической симптоматики больные заполняли дневник мочеиспускания.

Результаты и обсуждение

На основании результатов опроса с помощью анкеты Дрип-тест было выявлено, что стрессовое НМ присутствовало у 22.2%, синдром ГАМП – у 25.9% и смешанное НМ – у 51.9% пациенток. На основании полученных данных можно судить о том, что смешанная форма НМ имеет большую распространенность среди женщин по сравнению с изолированными формами. В возрастных группах 40–49 и 50–59 лет в равной степени отмечалось стрессовое и смешанное НМ, а в более старших возрастных группах – 60–69 и 70–80 лет – преобладала смешанная форма НМ (рис. 1).

Анализ данных по влиянию НМ на качество жизни, полученных с помощью опросника ICIQ-SF, показал, что среди опрошенных женщин чаще были распространены незначительная и легкая степени влияния НМ на качество жизни. Этот факт, безусловно, требует дополнительного исследования, однако предварительные результаты свидетельствуют о том, что большинство женщин не воспринимают НМ как серьезную, требующую лечения проблему. Из этого следует, что врачам амбулаторно-поликлинической практики рекомендуется более подробно рассказывать пациенткам о симптомах и последствиях НМ и давать обоснованные рекомендации по терапии, повышая таким образом комплаентность больных. Следует отметить, что в возрастной когорте и соседних возрастных группах степень влияния

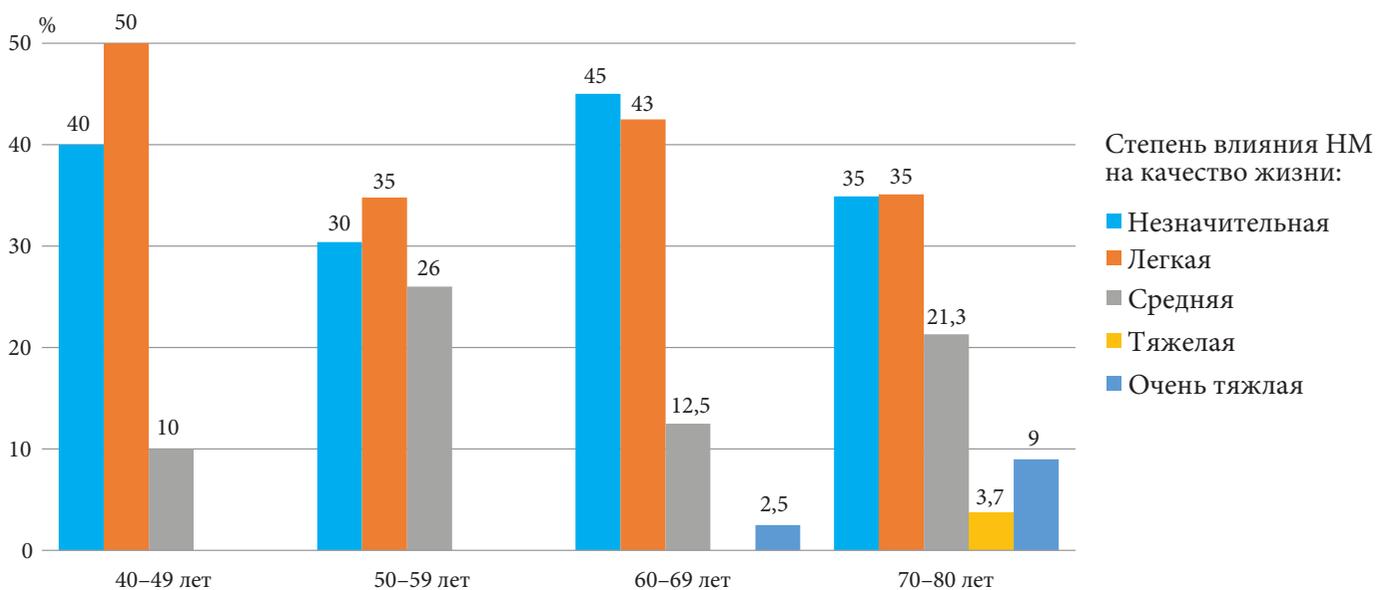


Рис. 2. Распределение пациенток в зависимости от степени влияния недержания мочи на качество жизни в разных возрастных группах по результатам опросника ICIQ-SF

НМ на качество жизни увеличивается. Например, у пациенток в возрасте 60–69 лет доля с незначительной степенью влияния НМ (45%) и легкой степенью (42,5%) соответственно выше, чем в возрастной группе 50–59 лет, где доля с незначительной степенью составила 30,4%, а с легкой степенью – 34,8%. В возрастной группе 70–80 лет у 37,7% опрошенных отмечалась средняя степень НМ (рис. 2).

С учетом прогрессивного увеличения продолжительности жизни за последние десятилетия лечение явлений инконтиненции стало одной из актуальных задач современной урологии. Почти каждая вторая женщина имеет обусловленное возрастом НМ, позднее обращение к врачу приводит не только к ухудшению качества жизни и усилению социальной дезадаптации пациентки, но и к сложностям в терапии данного расстройства. К сожалению, многие женщины не обращаются вовремя за медицинской помощью. Задача врача – более подробно обсуждать с пациентом симптомы и последствия НМ и давать обоснованные рекомендации по терапии, предоставив возможность воспользоваться современными достижениями фармакологической промышленности и хирургических технологий в лечении этой патологии.

Литература

1. Almousa S., van Loon A.B. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: a systematic review // *Maturitas*. – 2018. – V. 107. – P. 78–83.
2. Гвоздев М.Ю. и др. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ российского опыта 2002–2012 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2012. – № 4. – С. 29–37. [Gvozdev M.Yu. et al. Free synthetic loop: a preliminary analysis of the Russian experience of 2002–2012 // *Experimental and clinical urology*. – 2012. – № 4. – P. 29–37. In Russian].
3. Davila G.W. Nonsurgical outpatient therapies for the management of female stress urinary incontinence: long-term effectiveness and durability // *Adv Urol*. – 2011. – V. 2011. – P. 52–59.
4. Alves J.O. et al. Urinary incontinence in physically active young women: prevalence and related factors // *Int J Sports Med*. – 2017. – V. 38. – № 12. – P. 937–941.
5. Неймарк А.И. и др. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин со стрессовым недержанием мочи // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2013. – № 1. – С. 33–39. [Neimark A.I. et al. Overactive bladder in women with stress urinary incontinence // *Andrology and Genital Surgery*. – 2013. – № 1. – P. 33–39. In Russian].
6. Miller Y.D. et al. Urinary incontinence across the lifespan // *Neurourol Urodyn*. – 2017. – № 6. – P. 550–557.
7. Гвоздев М.Ю. Недержание мочи у женщин в амбулаторной практике // *Земский врач*. – 2012. – № 4. – С. 7–10. [Gvozdev M.Yu. Urinary incontinence in women in outpatient practice // *Zemsky doctor*. – 2012. – № 4. – P. 7–10. In Russian].
8. Lightner D.J. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019 // *J Urol*. – 2019. – V. 202. – № 3. – P. 558–563.
9. Irwin D.E. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur Urol*. – 2006. – V. 50. – № 6. – P. 1306–1315.
10. Касян Г.Р. и др. Функциональные аспекты различных форм недержания мочи у женщин // *Медицинский совет*. – 2014. – № 19. – С. 56–61. [Kasyan G.R. et al. Functional aspects of various forms of urinary incontinence in women // *Medical Council*. – 2014. – № 19. – P. 56–61. In Russian].
11. Балан В.Е. и др. Смешанная форма недержания мочи: патогенез, диагностика и методы лечения // *Эффективная фармакотерапия*. – 2009. – № 11. – С. 48–53. [Balan V.E. et al. Mixed form of urinary incontinence: pathogenesis, diagnosis and treatment // *Effective pharmacotherapy*. – 2009. – № 11. – P. 48–53. In Russian].

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО В УРОЛОГИИ?

Е.С. Коршунова^{1,2}, Ю.А. Аносова^{3*}, И.С. Бакулин¹, М.Н. Коршунов², Ю.Ю. Мадькин⁴,
Н.А. Супонева¹, С.П. Даренков²

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ Медицинский центр «Олимп Здоровья», Воронеж

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: CAN IT BE APPLIED IN UROLOGY?

E.S. Korshunova^{1,2}, Yu.A. Anosova^{3*}, I.S. Bakulin¹, M.N. Korshunov², Yu.Yu. Madykin⁴,
N.A. Suponeva¹, S.P. Darenkov²

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Medical Center «Olimp Zdoroviya», Voronezh, Russia

⁴ Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

*E-mail: anosova-2009@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – определить терапевтическую ценность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при нарушениях функции нижних мочевых путей, сексуальной дисфункции и хронической тазовой боли. **Материалы и методы.** Проведен сбор данных литературы (базы данных PubMed, Medline, Google Scholar, РИНЦ, «Российская медицина») без ограничения по дате публикации с использованием ключевых слов: «транскраниальная магнитная стимуляция», «симптомы нижних мочевых путей», «недержание мочи», «нейрогенный мочевой пузырь», «болезнь Паркинсона», «рассеянный склероз», «инсульт», «хроническая тазовая боль», «сексуальная дисфункция». **Результаты.** Отобраны статьи, в которых приведены результаты эффективности ритмической ТМС (рТМС) при урологической патологии и хронической тазовой боли. Проведен анализ эффективности метода при нарушениях как нейрогенной природы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), так и идиопатической. **Заключение.** рТМС как неинвазивный немедикаментозный метод представляется перспективным для применения в урологии. Электромагнитное воздействие на головной мозг позволяет модулировать работу центральной нервной системы, что открывает новые возможности терапии функциональных урологических нарушений как нейрогенной (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), так и идиопатической природы. Для дальнейшего уточнения эффективности и расширения показаний к применению рТМС в урологии необходимо проведение более крупных качественных контролируемых исследований.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, нарушения мочеиспускания, гиперактивный мочевой пузырь, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, синдром хронической тазовой боли, сексуальная дисфункция.

Abstract

Purpose. To find out a therapeutic value of transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with disorders in the lower urinary tract, sexual dysfunction and chronic pelvic pain. **Materials and methods.** Literature search was done in databases of PubMed, Medline, Google Scholar, RSCI, Russian Medicine without date limitations using the following keywords: "transcranial magnetic stimulation", "lower urinary tract symptoms", "urinary incontinence", "neurogenic bladder", "Parkinson's disease", "multiple sclerosis", "stroke", "chronic pelvic pain", "sexual dysfunction". **Results.** Articles on rhythmic TMS (rTMS) effectiveness in urological pathology and chronic pelvic pain were selected by the researchers. They have analyzed rTMS effectiveness in both neurogenic (Parkinson's disease, multiple sclerosis) and idiopathic disorders. **Conclusion.** rTMS, as a non-invasive non-medicamentous technique, seems promising for application in urology. Electromagnetic exposure to the brain allows to modulate CNS work which opens new possibilities for treatment of functional urological disorders of both neurogenic (Parkinson's disease, multiple sclerosis) and idiopathic origin. Future more expanded and controlled studies on rTMS application in urology should better define the effectiveness of the discussed technique and extend indications for its application.

Key words: transcranial magnetic stimulation, urinary disorders, hyperactive bladder, Parkinson's disease, multiple sclerosis, chronic pelvic pain syndrome, sexual dysfunction.

Ссылка для цитирования: Коршунова Е.С., Аносова Ю.А., Бакулин И.С., Коршунов М.Н., Мадькин Ю.Ю., Супонева Н.А., Даренков С.П. Транскраниальная магнитная стимуляция: есть ли место в урологии? *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 62–68.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – интенсивно развивающийся метод неинвазивной стимуляции мозга. ТМС была впервые предложена А.Т. Barker и соавт. в 1985 г. [1]. Однако необходимо отметить, что истоки появления этого метода уходят в далекое прошлое. Во-первых, с глубокой древности получили развитие различные методы электромагнитного воздействия на нервную систему. Особую популярность электротерапия получила в XVIII–XIX вв. Уже к концу XIX в. были описаны различные физиологические эффекты транскраниальной электрической стимуляции мозга. Так, например, в 1896 г. известный французский врач Жак Арсен д’Арсонваль описал фосфены – зрительные ощущения, возникающие у человека без воздействия света на глаза [2]. Второй важнейшей предпосылкой появления ТМС можно считать открытие феномена электромагнитной индукции. В 1831 г. английский физик-экспериментатор Майкл Фарадей показал, что при перемещении магнита в проводнике в нем возникает электрический ток [3]. Спустя 30 лет Джеймс Максвелл описал полную математическую модель открытия М. Фарадея, использовав ее в качестве основы количественной электромагнитной теории [4]. До наших дней это открытие дошло как «уравнение Максвелла – Фарадея». Переменное магнитное поле приводит к возникновению индуцированного электрического тока в расположенном рядом проводнике [5].

С физической точки зрения, ТМС основана на явлении электромагнитной индукции. В катушке для стимуляции генерируется переменное магнитное поле, которое безболезненно проникает через кожу, кости черепа, мозговые оболочки и другие структуры и приводит к возникновению индуцированного электрического тока в головном мозге. Следствием этого является деполяризация мембран нейронов в месте стимуляции, генерация потенциала действия и все последующие физиологические эффекты стимуляции. Наиболее простой демонстрацией эффекта ТМС первичной моторной коры является сокращение мышц на противоположной половине тела при стимуляции с достаточной интенсивностью. Это обусловлено распространением возбуждения по аксонам гигантских пирамидных клеток моторной коры до спинного мозга и далее – по периферическим нервам – до мышцы [6].

Изначально ТМС рассматривалась в качестве нейрофизиологического метода изучения функционального состояния кортикоспинального тракта. Однако уже на заре применения этого метода было замечено, что ТМС может оказывать модулирующий эффект на активность головного мозга, например улучшать настроение или облегчать движения у пациентов с болезнью Паркинсона. Это послужило основой для первых попыток применения протоколов ТМС с лечебной целью, прежде всего у пациентов с депрессией [2].

С терапевтической целью применяются в основном протоколы ритмической ТМС (рТМС), которые включают в себя закономерное повторение стимулов с определенной частотой. Выделяют два основных протокола рТМС: низкочастотная (стимулы повторяются с частотой 1 Гц, то есть один стимул в секунду) и высокочастотная (стимулы повторяются с частотой более

1 Гц (чаще всего 10 или 20 Гц) сериями по несколько секунд, разделенными интервалами). Показано, что низкочастотная рТМС оказывает преимущественно ингибирующий эффект на стимулируемую область, а высокочастотная рТМС – активирующий эффект. Например, после одной сессии низкочастотной рТМС первичной моторной коры можно зафиксировать уменьшение амплитуды моторных ответов, а после сессий высокочастотной – увеличение. Хотя подобное дихотомическое разделение эффектов рТМС является явным упрощением, именно оно используется для определения подходящих протоколов стимуляции при разных заболеваниях. В большинстве случаев сеансы терапевтической ТМС продолжаются 20–40 минут, проводятся ежедневно, курс включает 5–20 процедур, что позволяет закрепить эффект стимуляции. В последние годы активно также применяются более сложные протоколы, в частности стимуляция тета-высшыками [7].

Точные механизмы терапевтического эффекта рТМС остаются окончательно не изученными. Предполагается, что эффект связан прежде всего с влиянием на синаптическую пластичность и индукцией феноменов, сходных с долговременной потенциацией и депрессией. За прошедшие десятилетия проведены сотни клинических исследований по оценке эффективности рТМС при различных заболеваниях нервной системы. На основании представлений о патогенезе заболевания выбираются область и режим стимуляции. Например, при депрессии наиболее эффективный протокол рТМС – высокочастотная стимуляция левой префронтальной коры, а при двигательных нарушениях после инсульта – низкочастотная рТМС моторной коры «здорового» полушария [8].

Накопленный опыт систематизирован в рекомендациях группы европейских экспертов, в рамках которых протоколам рТМС при различных заболеваниях присвоен определенный уровень доказательности эффективности. Наиболее убедительные доказательства получены в пользу эффективности ТМС при депрессии, нейропатической боли и постинсультных двигательных нарушениях [9].

В настоящее время применяются магнитные катушки, которые позволяют стимулировать небольшие ограниченные участки коры. Активно применяются нейронавигационные системы, которые позволяют определять мишень для стимуляции на основании данных нейровизуализации. Терапевтическая ТМС как направление неинвазивной нейромодуляции становится все более высокотехнологичной и прецизионной [10].

Следует отметить, что сферы применения терапевтической ТМС постоянно расширяются. Основой для применения рТМС в урологии являются знания о механизмах центральной регуляции акта мочеиспускания и патогенезе различных функциональных нарушений (в частности, тазовой боли и других расстройств). ТМС действует на нижние мочевые пути через механизмы нейромодуляции. Нейромодуляция – терапевтическое изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной системы вследствие электрического или фармакологического воздействия. Большое внимание в настоящее время уделяется так называ-

емым нейросетевым эффектам ТМС: воздействуя на определенную ограниченную область коры, можно модулировать активность связанных с ней регионов нервной системы. Например, при болезни Паркинсона показан эффект высокочастотной рТМС моторной коры, которая приводит к увеличению высвобождения дофамина в подкорковых структурах. При боли эффект стимуляции первичной моторной коры может быть связан с увеличением активности антиноцицептивных структур ствола мозга, а при спастичности – ингибирующим эффектом на спинальные рефлекссы на растяжение [9]. Аналогично ТМС может оказывать модулирующий эффект на активность как понтийного, так и сакрального центров мочеиспускания, что определяет перспективность применения этого метода в урологии.

P. Vacher и соавт. в 2019 г. выделили три методики воздействия на нижние мочевые пути посредством ТМС:

- 1) низкочастотное торможение коры снижает детрузорную гиперактивность, таким образом способствуя удержанию мочи (при ургентности);
- 2) высокочастотная стимуляция кортикоспинального тракта может влиять на фазу опорожнения мочевого пузыря, способствуя синергии – расслаблению сфинктера уретры и последующему сокращению детрузора;
- 3) увеличение возбудимости моторной коры может оказывать противоболевой эффект при тазовой боли [11].

Применение ТМС при нарушениях мочеиспускания

Одним из первых исследований, изучающих влияние ТМС на симптомы нижних мочевых путей, стала работа А.И. Неймарка и соавт. (2007). Авторы оценивали уродинамические и электроэнцефалографические параметры у 30 женщин (24–66 лет) с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем до и после ТМС. Были выявлены нарушения биоэлектрической активности головного мозга по двум типам паттернов (по классификации И.А. Святогор [12]) – таламическому и стволовому. Более высокая эффективность ТМС, подтвержденная как регрессом клинической симптоматики, так и уродинамическими улучшениями, отмечена у пациенток с таламическим типом электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [13].

Важным опытом для определения зон головного мозга, которые потенциально могут быть использованы в качестве мишени для восстановления функции мочеиспускания, можно считать работу J. Kghut и соавт. (2014). В исследование были включены 23 здоровые женщины-добровольцы (возраст 20–68 лет). Предварительно участниц просили сократить мышцы тазового дна, затем последовало уродинамическое исследование – несколько повторных цистометрий. Активность мозга измеряли с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (3 Тл). В статистическую обработку вошли 120 сканирований во время сокращений тазового дна и 210 сканирований во время наполнения мочевого пузыря. Авторы выявили, что основными кластерами активации во время сокращений мышц тазового дна были медиальная поверхность лобной

доли (первичная моторная зона) и дополнительная моторная зона билатерально и левая прецентральная извилина. Во время наполнения мочевого пузыря активация была обнаружена в нижней лобной доле, граничащей с лобным поясом, левой верхней теменной извилине, левой центральной области, правом островке, стволе мозга и таламусе с подкорковыми ядрами серого вещества [14].

Надо отметить, что большинство источников данных мировой литературы посвящено применению ТМС при нейрогенных нарушениях мочеиспускания.

Так, D. Centonze и соавт. (2007) проводили рТМС восьми женщинам и двум мужчинам с рассеянным склерозом. Уродинамическими находками были детрузорная гипоактивность (ДГипо) (60% больных), детрузорная гиперактивность при детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДГ + ДСД) (30%) и детрузорная гиперактивность в сочетании со снижением сократительной способности мочевого пузыря (ДГ + ДГипо) (10%). После лечения девять пациентов из десяти отметили субъективное улучшение оттока мочи (за исключением пациента с ДГипо). Объективно у пациентов с ДГ + ДСД не было выявлено существенных изменений при цистометрии, наблюдалось некоторое улучшение фазы опорожнения мочевого пузыря – снижение $Pdet@Q_{max}$ (с 47 до 32 см H_2O , $p = 0.11$) и объема остаточной мочи (с 190 до 20 мл, $p = 0.11$), однако цифры не достигли статистической достоверности. У пациентов с ДГипо наблюдались значительное повышение $Pdet@Q_{max}$ (с 14 до 24.5 см H_2O , $p = 0.03$), снижение объема остаточной мочи (с 175 до 22.5 мл, $p = 0.04$), небольшое увеличение Q_{max} (с 11 до 14.5 мл/с, $p = 0.06$). У пациента с ДГ + ДГипо отмечено снижение объема остаточной мочи (со 250 до 100 мл) при отсутствии изменений в фазу наполнения. Авторы считают, что при рассеянном склерозе повышение возбудимости кортикоспинального тракта с помощью возбуждающих рТМС преимущественно способствует сокращению детрузора и/или расслаблению сфинктера уретры, а не увеличению мышечной активности сфинктера. С другой стороны, у пациентов с ДСД рТМС оказывала незначительный эффект, хотя некоторое снижение $Pdet@Q_{max}$, по-видимому, предполагает лучшее расслабление сфинктера уретры. Исследователи подчеркнули, что различные протоколы рТМС (низкая частота, мишень для стимуляции) могут давать разные результаты [15].

Чуть позже, в 2016 г., субъективное улучшение мочеиспускания у больных рассеянным склерозом после проведения рТМС отметили и российские неврологи [16].

В 2022 г. вышла интересная американская работа R. Khavari и соавт., посвященная использованию транскраниального вращающегося стимулятора, создающего постоянное магнитное поле (Transcranial Rotating Permanent Magnet Stimulator), для лечения нарушений мочеиспускания у женщин с рассеянным склерозом. На начальном этапе исследователи для индивидуального подбора зон стимуляции головного мозга всем пациенткам проводили функциональную МРТ одновременно с видеоуродинамическим исследованием в трех циклах акта мочеиспускания. В протокол были включены больные с объемом остаточной мочи более 40% от исходного наполнения мочевого

пузыря (часть из них проводили самокатетеризацию). В дальнейшем для контроля за параметрами микций проводился урофлоуметрический мониторинг. Спустя 10 сеансов (на протяжении двух недель) авторы приводят данные об увеличении максимальной скорости потока мочи и статистически значимом снижении объема остаточной мочи. С неврологической точки зрения, в данном труде описаны зоны мозга, на которые может быть направлена ТМС для улучшения мочеиспускания. Однако с точки зрения урологов, недостатками работы является то, что не были описаны уродинамические находки, а урофлоуметрия не позволяет различить гипоактивность детрузора и инфравезикальную обструкцию. Остается неясным, за счет чего улучшалось опорожнение мочевого пузыря, и было ли это безопасным. Мы считаем, что данные работы заложили фундамент для дальнейших исследований [17, 18].

L. Brusa и соавт. (2009) применили рТМС у восьми пациентов с болезнью Паркинсона с флюктуациями. Всем пациентам проводили комплексное уродинамическое исследование до начала и через неделю после окончания курса стимуляции в одно и то же время (утром), после приема стандартных противопаркинсонических медикаментов. Субъективно все пациенты отметили улучшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря (снижение баллов ирритативного домена шкалы IPSS). Объективно уродинамические параметры показали статистически значимое увеличение объема мочевого пузыря при первом позыве и максимальной цистометрической емкости. Также было отмечено снижение уровня фазовой детрузорной гиперактивности, однако показатели не достигли статистической достоверности. Кроме этого, давление детрузора при максимальном потоке ($P_{det@Q_{max}}$) не изменилось. Авторы подчеркивают, что применение низкочастотной рТМС на зону «горячей точки» тазового дна является эффективным, неинвазивным альтернативным методом лечения гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с болезнью Паркинсона с флюктуациями [19].

Применение ТМС при сексуальных дисфункциях

В 2016 г. R. McMullen и S. Agarwal описали клинический случай лечения стойкого расстройства генитального возбуждения (СРГВ) посредством ТМС. СРГВ – редкий синдром чрезмерного и непрекращающегося сексуального возбуждения при отсутствии сознательного чувства сексуального желания. Как правило, возбуждение не проходит при обычном оргазмическом ощущении. В тяжелой степени это может привести к суицидальным мыслям. Пациентка 29 лет жаловалась на наличие постоянных нежелательных генитальных ощущений и предчувствие неминуемого оргазма без сексуального желания, мыслей или фантазий. Со слов пациентки, она испытывала примерно 50 спонтанных оргазмов в день, которые были чрезвычайно неприятными, вызывающими чувство вины. Сопутствующими заболеваниями были хроническая тазовая боль/интерстициальный цистит и тревожно-депрессивное расстройство с суицидальными мыслями. Больная получала лекарственную терапию, включая габапентин, сертралин, дулоксетин и гидроксизин, однако эффекта не отмечала. Блокада пудендалного нерва

оказалась безрезультативной. Было проведено 50 сеансов ТМС (в разных режимах) на протяжении трех месяцев. Балл по шкале оценки депрессии Монтгомери – Осберга (MADRS) уменьшился с 32 до 16. Тазовая боль и СРГВ были практически в стадии ремиссии. Спонтанные оргазмы полностью прекратились. Через два месяца отмечен рецидив тревожно-депрессивного расстройства и хронической тазовой боли. Тем не менее СРГВ оставалось в стадии ремиссии. Авторы делают вывод, что ТМС может быть многообещающим методом лечения при физических и психологических симптомах, связанных с СРГВ, однако подчеркивают, что преждевременно рекомендовать ТМС в качестве первой линии терапии [20].

Применение ТМС при тазовой боли

На фоне большого количества публикаций, посвященных роли рТМС в лечении различных болевых синдромов, число работ, связанных с хронической тазовой болью, достаточно ограничено. Наиболее значимыми являются исследования M. Cervigni (2018) по изучению синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита, Ю.А. Аносовой (2022) – миофасциального синдрома и J. Nikkola – хронической тазовой боли/хронического простатита.

В 2018 г. M. Cervigni и соавт. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования, контролируемого фиктивной стимуляцией. Под наблюдением находились 15 женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом, нейропатической болью, не поддающейся фармакологическому лечению. Сеансы реальной стимуляции рТМС или плацебо- (sham-) стимуляции в зависимости от группы исследования проводили в течение двух недель (пять дней подряд с двухдневным перерывом). После шестинедельного перерыва с мониторингом данных пациентки из группы реальной рТМС перешли в плацебо-группу и наоборот. Эффективность оценивали с помощью опросников боли, депрессии, качества жизни и нарушения мочеиспускания. Статистический анализ выявил значимый положительный эффект реальной рТМС по сравнению с плацебо-рТМС. У пациенток, которые проходили фазу реальной стимуляции, после первой недели лечения было отмечено значимое снижение боли в баллах по ВАШ ($p = 0.001$). При этом эффект сохранялся до шести недель.

При анализе шкалы микционной гиперактивности после третьей недели стимуляции было отмечено улучшение в виде достоверного снижения баллов ($p = 0.014$). Общая оценка урологических симптомов показала значимую разницу в группах реальной и плацебо-ТМС ($p = 0.049$). Было зафиксировано выраженное улучшение функции опорожнения мочевого пузыря (по данным УЗИ) после второй недели лечения рТМС ($p = 0.031$) и после третьей недели ($p = 0.049$) по сравнению с исходными данными.

В фазу плацебо-стимуляции изменений боли и симптомов гиперактивности мочевого пузыря отмечено не было, как и серьезных нежелательных явлений.

В итоге авторы сделали выводы, что рТМС моторной коры с частотой 20 Гц способна изменить субъектив-

ное восприятие болевого синдрома мочевого пузыря в течение как минимум трех недель [21].

Позитивный эффект рТМС при синдроме болезненного мочевого пузыря также отмечен и другими исследователями [22, 23].

В пилотном исследовании Ю.А. Аносовой (2022) у 28 пациентов с миофасциальным болевым синдромом тазового дна и симптомами нижних мочевых путей сравнивали эффективность лечения только миорелаксантами центрального действия и в сочетании с рТМС. Оценку эффективности проводили по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score), урофлоуметрии с УЗИ мочевого пузыря (объема остаточной мочи), ЭМГ тазового дна во время мочеиспускания. Исследователи показали большую эффективность в группе комбинированного лечения (миорелаксанты в сочетании с рТМС), сделав вывод о том, что рТМС, снижая гипертонус тазового дна, способствует восстановлению параметров уродинамики [24].

В 2020 г. J. Nikkola и соавт. [25] в проспективном пилотном исследовании проанализировали эффективность и безопасность рТМС у 11 пациентов с хроническим простатитом (ХП)/синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), медикаментозная терапия у которых не имела успеха. Процедуру выполняли ежедневно в течение пяти дней по 20 минут. Оценочными показателями стали опросники: выраженности боли (числовая оценочная шкала – Numerical Rating Scale, NRS), индекс симптомов хронического простатита Национального института здоровья – National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI, симптомов мочеиспускания NIH-CPSI, Датская шкала симптомов предстательной железы – Danish Prostatic Symptom (DAN-PSS-1), качества жизни (Short Form Medical Outcomes Study, NIH-CPSI, SF-36) и шкала депрессии Бека. Полученные результаты анализировали исходно, после лечения и через одну, четыре, восемь и 12 недель по завершении последнего сеанса.

Субъективный положительный ответ на лечение был зарегистрирован у 9 (82%) мужчин, 6 (55%) наблюдаемых снизили дозы и кратность приема обезболивающих препаратов. Средний балл болевой симптоматики по сравнению с исходным уровнем сразу после лечения снизился на 1.2 пункта ($p = 0.019$), через одну неделю – на 1.4 ($p = 0.006$) и через восемь недель – на 0.8 пункта ($p = 0.042$). Домен боли в опроснике хронического простатита снизился со среднего значения с 15.0 баллов исходно до 13.2 после лечения ($p = 0.066$) и через одну неделю после сеансов составил 12.9 ($p = 0.037$). Общий балл по опроснику хронического простатита уменьшился с 30.3 до 26.2 после лечения ($p = 0.021$) и до 27.2 через неделю после проведения рТМС ($p = 0.056$). Однако спустя 12 недель отмечалось медленное увеличение данного показателя до 28.7 балла.

Средний балл симптомов мочеиспускания в шкале хронического простатита составил 6.3 на начальном этапе и 4.9 после терапии (снижение на 1.4 балла, $p = 0.02$). Далее статистически значимых изменений отмечено не было. При оценке данных по шкале депрессии Бека существенной динамики не наблюдалось. Ни у одного из пациентов не наблюдалось значимых побочных эффектов.

J. Nikkola и соавт. сделали выводы, что рТМС имеет умеренно выраженный эффект в облегчении болевого синдрома при хроническом простатите/СХТБ. Важно отметить, что исследование ограничено отсутствием контрольной группы и небольшой выборкой пациентов [25].

В таблице 1 представлены данные по методикам применения рТМС.

Заключение

рТМС как неинвазивный немедикаментозный метод представляется перспективным для применения в урологии. Электромагнитное воздействие на головной мозг позволяет модулировать работу центральной нервной системы, что открывает новые возможности терапии функциональных урологических нарушений как нейрогенной (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), так и идиопатической природы. Для дальнейшего уточнения эффективности и расширения показаний к применению рТМС в урологии необходимо проведение более крупных качественных контролируемых исследований.

Литература

1. Barker A.T. et al. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet*. – 1985. – V. 325. – № 8437. – P. 1106–1107.
2. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996 // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. – 1998. – V. 108. – № 1. – P. 1–16.
3. Williams L.P. Michael Faraday: a biography. – New York: Basic Books. – 1965. – 531 p.
4. Valentinuzzi M.E. et al. James Clerk Maxwell, Kirchhoff's Laws, and their implications on modeling physiology // *IEEE pulse*. – 2013. – V. 4. – № 2. – P. 40–46.
5. Максвелл Д.К. Трактат об электричестве и магнетизме. – М.: Наука. – 1989. [Maxwell D.K. A tractate of electricity and magnetism. – Moscow: Nauka. – 1989. In Russian].
6. Rossini P.M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee // *Clin Neurophysiol*. – 2015. – V. 126. – № 6. – P. 1071–1107.
7. Valero-Cabré A. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017. – V. 83. – P. 381–404.
8. Burke M.J. et al. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – V. 163. – P. 73–92.
9. Lefaucheur J.P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018) // *Clin Neurophysiol*. – 2020. – V. 131. – № 2. – P. 474–528.

Таблица 1

Методики применения рТМС

№ п/п	Авторы, год	Патология	Количество пациентов	Частота	Область головного мозга	Продолжительность	Сроки стимуляции	Наличие плацебо-стимуляции	Методы оценки эффективности
Влияние на нижние мочевые пути									
1	Centonze D. и соавт., 2007	Рассеянный склероз	10	5 Гц	Первичная моторная кора	20 серий из 50 стимулов, серии по 10 секунд, разделенные 40-секундной паузой. Всего 1000 импульсов. 16 минут	Пять дней подряд две недели	Нет	Опросники УЗИ мочевого пузыря КУДИ
2	Неймарк А.И. и соавт., 2007	ГМП	30	1–12 Гц	От височной доли головы к затылочной одновременно и синхронно с обеих сторон (битемпоральная методика)	10 минут (частоту ежедневно увеличивали на 1 Гц, начиная с минимального значения)	10 дней подряд	Нет	Опросники УЗИ мочевого пузыря КУДИ ЭЭГ
3	Brusa L. и соавт., 2009	Болезнь Паркинсона	8	1 Гц	Первичная моторная кора	900 стимулов	Пять дней подряд две недели	Нет	Опросники УЗИ мочевого пузыря КУДИ
4	Коржова Ю.Е., 2016	Рассеянный склероз	22 (10 пациентов – ТМС, 12 пациентов – iTBS)	ТМС – 10 Гц iTBS – 5 Гц	Точку стимуляции определяли по максимальной амплитуде вызванного моторного ответа во время произвольного мышечного сокращения	1) ТМС: 4 секунды стимуляция, 26 секунд покой, суммарное количество стимулов в сессии – 1600 2) стимуляция интермиттирующими тета-вспышками (iTBS): каждая вспышка состоит из трех стимулов с частотой 35 Гц, общее количество стимулов в сессии – 1200	Пять дней подряд две недели (10 сеансов)	Нет	Опросники
5	Khavari R. и соавт., 2022; Jang Y. и соавт., 2022	Рассеянный склероз	10	0.2 Гц	Стимуляция зон мочеиспускания, ингибирование зон, участвующих в сокращении тазового дна	40 минут (480 стимулов) для возбуждения и десять минут (120 импульсов) для торможения. Каждый импульс длился 100 мс	10 сеансов в течение двух недель	Нет	Опросники УЗИ мочевого пузыря фМРТ КУДИ
Влияние на сексуальную функцию									
6	McMullen R. и соавт., 2016	Нейропатическая боль с симптомами стойких нежелательных генитальных ощущений и навязчивым оргазмом	1	1 Гц	Первый курс – на 1 см латеральнее макушки. Второй курс – на правую ДЛПФК	Девять процедур – 2000 импульсов с каждой стороны, всего 4000 импульсов. Затем – 50 процедур в двух местах по 1200 импульсов, всего 2400 импульсов	Пять дней подряд в течение трех месяцев	Нет	Опросники
Влияние на хроническую тазовую боль									
7	Nizard J. и соавт., 2018	Синдром болезненного мочевого пузыря	1	1 Гц	ДЛПФК: первый курс на правой полушарии, второй курс на левом полушарии	Первый курс: один ежедневный сеанс в течение пяти дней, затем один еженедельный сеанс в течение пяти недель. Второй курс на левом полушарии (один сеанс в месяц в течение шести месяцев)	Пять дней подряд семь месяцев	Нет	Опросники
8	Cervign M. и соавт., 2018	Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит и нейропатическая боль	15	20 Гц	Первичная моторная кора: на 3 см ниже области моторной коры, на зону, соответствующую области таза, расположенную глубоко в медиальной щели	20 минут; 30 последовательных серий из 50 импульсов, 30-секундные интервалы	Пять дней подряд две недели	Да	Опросники УЗИ мочевого пузыря
9	Nikkola J. и соавт., 2020	СХТБ/ХП	11	10 Гц	Левая и правая моторная кора в местах, соответствующих области таза. Рукоятка катушки была направлена назад и параллельно средней линии	20 минут. Всего 1500 импульсов (на каждую сторону по 750 импульсов): пять секунд стимуляция, 26-секундные интервалы	Пять дней подряд две недели	Нет	Опросники
10	Yani M.S. и соавт., 2019	СХТБ: три женщины с СХТБ/СБМП трое мужчин с СХТБ/ХП	6	Первый протокол – 10 Гц Второй протокол – 1 Гц, промежуток в одну неделю	Дополнительная моторная область коры	Первый протокол (высокоинтенсивная ТМС): двадцать 10 Гц секундных импульсов со скоростью 10 импульсов в секунду с 50-секундной паузой (всего 2000 импульсов). Второй протокол (низкоинтенсивная ТМС): непрерывная подача одного импульса в секунду (всего 2000 импульсов)	Пять дней стимуляция, одна неделя промежуток, пять дней стимуляция	Нет	ЭМГ фМРТ

Примечание. КУДИ – комплексное уродинамическое исследование; ГМП – гиперактивный мочевой пузырь; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография; ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора; СБМП – синдром болезненного мочевого пузыря.

10. Бакулин И.С. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции // Нервные болезни. – 2021. – № 4. – С. 3–10. [Bakulin I.S. et al. Prospects for the development of therapeutic transcranial magnetic stimulation // Nervous diseases. – 2021. – № 4. – P. 3–10. In Russian].
11. Vacher P. et al. Intérêt de la stimulation transcrânienne dans les troubles pelvi-périnéaux // Progrès en Urologie. – 2019. – V. 29. – № 7. – P. 349–359.
12. Святогор И.А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптационных расстройствах // Биологическая обратная связь. – 2000. – № 2 (3). – С. 10–19. [Svyatogor I.A. Classification of EEG patterns and their neurophysiological interpretation in maladaptation disorders // Biologicheskaya obratnaya svyaz. – 2000. – № 2 (3). – P. 10–19. In Russian].
13. Неймарк А.И. и др. Влияние транскраниальной магнитотерапии на электроэнцефалографические показатели у женщин с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. – 2007. – № 5. – С. 40–44. [Neimark A.I. et al. Effects of transcranial magnetotherapy on electroencephalographic parameters in females with overactive urinary bladder // Urologiia. – 2007. – № 5. – P. 40–44. In Russian].
14. Krhut J. et al. Brain activity during bladder filling and pelvic floor muscle contractions: a study using functional magnetic resonance imaging and synchronous urodynamics // Int J Urol. – 2014. – V. 21. – № 2. – P. 169–174.
15. Centonze D. et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis // Multiple Scler J. – 2007. – V. 13. – № 2. – P. 269–271.
16. Коржова Ю.Е. и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении синдрома спастичности при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 5. – С. 8–13. [Korzhova J.E. et al. The application of high-frequency and iTBS transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in the patients presenting with secondary progressive multiple sclerosis // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. – 2016. – V. 93. – № 5. – P. 8–13. In Russian].
17. Khavari R. et al. Noninvasive, individualized cortical modulation using transcranial rotating permanent magnet stimulator for voiding dysfunction in women with multiple sclerosis: a pilot trial // J Urol. – 2022. – V. 207. – № 3. – P. 657–668.
18. Jang Y. et al. Predictors for outcomes of noninvasive, individualized transcranial magnetic neuromodulation in multiple sclerosis women with neurogenic voiding dysfunction // Continence. – 2022. – V. 4. – P. 100517.
19. Brusa L. et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients // Mov Disord. – 2009. – V. 24. – № 3. – P. 445–447.
20. McMullen R., Agarwal S. Persistent genital arousal disorder – case report of symptomatic relief of symptoms with transcranial magnetic stimulation // J ECT. – 2016. – V. 9. – № 5. – P. e8.
21. Cervigni M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis // Neurourol Urodyn. – 2018. – V. 37. – № 8. – P. 2678–2687.
22. Nizard J. et al. Long-term relief of painful bladder syndrome by high-intensity, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the right and left dorsolateral prefrontal cortices // Front Neurosci. – 2018. – V. 12. – P. 925.
23. Yani M.S. et al. Motor cortical neuromodulation of pelvic floor muscle tone: potential implications for the treatment of urologic conditions // Neurourol Urodyn. – 2019. – V. 38. – № 6. – P. 1517–1523.
24. Аносова Ю.А. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении миофасциального болевого синдрома тазового дна в сочетании с симптомами нижних мочевых путей. – М. – 2022. – С. 253. [Anosova Yu.A. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of myofascial pelvic floor pain syndrome in combination with lower urinary tract symptoms. – Moscow. – 2022. – P. 253. In Russian].
25. Nikkola J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective pilot study // Int Neurourol J. – 2020. – V. 24. – № 2. – P. 144.

*Конфликт интересов отсутствует.
Исследование не имело спонсорской поддержки.*

ЭНДОМЕТРИОЗ КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ. РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.А. Тониян^{1,2}, Е.Ю. Горбачева^{1,2*}, Д.С. Белков¹, И.В. Огнева², В.В. Бояринцев³

¹ ФГБУ КБ № 1 (Вольнская) Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН», Москва

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

ENDOMETRIOSIS OF THE UTERUS ROUND LIGAMENT. A RARE CLINICAL CASE

K.A. Toniyan^{1,2}, E.Yu. Gorbacheva^{1,2*}, D.S. Belkov¹, I.V. Ogneva², V.V. Boyarintsev³

¹ Volynskaya Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: elenagorbacheva22@gmail.com

Аннотация

Эндометриоз – хроническое заболевание, характеризующееся распространением ткани, схожей с эндометрием, за пределы полости матки. В статье рассмотрен редкий клинический случай эндометриоза круглой связки матки у пациентки 36 лет, которая прошла хирургическое лечение по иссечению эндометриоидного инфильтрата в пределах здоровых тканей с одномоментной пластикой пахового канала сетчатым имплантом.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, эндометриоз круглой связки матки, паховая грыжа.

Abstract

Endometriosis is a chronic disease characterized with the spread of endometrial-like tissue outside the uterine cavity. The article describes a rare clinical case of endometriosis in the uterus round ligament in a 36-y.o. patient. The patient was operated on with the excision of endometrioid infiltrate within healthy tissues and simultaneous plastic surgery of the inguinal canal with a mesh implant.

Key words: extragenital endometriosis, endometriosis, uterus round ligament, inguinal hernia.

Ссылка для цитирования: Тониян К.А., Горбачева Е.Ю., Белков Д.С., Огнева И.В., Бояринцев В.В. Эндометриоз круглой связки матки. Редкий клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 69–71.

Этиология и патогенез эндометриоза на сегодняшний день изучены недостаточно, хотя в структуре гинекологических заболеваний данная патология занимает одно из ведущих мест. Основным патологическим признаком развития данного заболевания является формирование эктопического очага эндометриоподобной ткани [1]. Локализация таких очагов чаще всего является генитальной [2], а в случае экстрагенитальной локализации преимущественно встречаются очаги, сформировавшиеся на мезотелии [3]. Поэтому эндометриоз круглой связки матки является одной из крайне редких форм экстрагенитального эндометриоза, возникающей у 0.6% женщин [4]. Заболеванию подвержены в основном женщины репродуктивного периода, что связано с имплантацией эндометриоидной ткани после гинекологических или акушерских операций [5]. Эндометриоз круглой связки матки чаще возникает в правой паховой области (90–94%) [4], представляет собой образование в паховой области, сопровождающееся болью до и во время менструации [6, 7].

Следует отметить, что при локализации эндометриоидного очага в круглой связке матки основную трудность в постановке диагноза представляет дифференциальная диагностика между паховой грыжей,

липомой, лимфоаденопатией, злокачественными заболеваниями и, наконец, эндометриозом [5]. На данный момент времени золотым стандартом для верификации диагноза является ультразвуковое исследование (УЗИ) и проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8].

Клинический случай

Пациентка Б., 36 лет, обратилась в стационар с жалобами на боль в правой подвздошной области, которую она ощущает в течение года, причем в последние шесть месяцев появилось плотное пальпируемое образование. В семейном анамнезе отмечены у матери рак маточной трубы, у бабушки рак яичников, у сестер обнаружена BRCA-мутация, что вызывает высокую онконастороженность. Однако боль в области образования усиливалась накануне и во время менструации, что дало основания предполагать эндометриоидный характер образования и требовало дифференциальной диагностики.

Для исключения злокачественного заболевания на этапе диагностики были сданы онкомаркеры: HE4 – 46.3 пмоль/л, СА 125 – 45.1 ед/моль, СА 19-9 – 11.4 ед/мл, индекс ROMA – 6.7%, BRCA-мутация не обнаружена.

Из гинекологического анамнеза было известно, что менструации установились поздно – с 18 лет, длительностью пять-шесть дней в среднем через каждые 28 дней, обильные, умеренно болезненные. У пациентки было три беременности, две из которых разрешились самопроизвольными родами на доношенном сроке беременности, первая – самопроизвольный выкидыш до 12 недель. Пациентка перенесла семь лет назад лапароскопическую резекцию левого яичника по поводу эндометриозной кисты, а также был диагностирован аденомиоз.

Показатели клинического анализа крови на момент обследования были в пределах нормы, за исключением незначительной лейкопении (лейкоциты снижены до 3.87×10^9 Ед/л). Показатели биохимического анализа крови и системы гемостаза не выходили за пределы возрастной нормы, кроме некоторого снижения содержания фибриногена до 1.74 г/л (норма 2–4 г/л).

При физикальном осмотре определялось плотное образование в правой подвздошной области, размерами 5 × 4 см, при пальпации несмещаемое, умеренно болезненное. По результатам УЗИ мягких тканей правой паховой области в области пахового кольца имел место грыжевой дефект с ущемленным и подпаянным листком брюшины (в виде грыжевого мешка) толщиной до 1.4 см, длиной до 7–8 см. С учетом данных анамнеза об усилении болевого синдрома до и во время менструации было решено провести повторное УЗИ для уточнения диагноза и/или исключения эндометриоза. Результаты повторного УЗИ той же области, по данным которого был описан гипоехогенный инфильтрат длиной 10.0 см, толщиной 1.7 см, вовлекавший в себя мышцы и близко подходивший к сосудам пахово-подвздошной области, противоречили первоначальному описанию.

В связи с отсутствием единого мнения по результатам УЗИ, для постановки дифференциального диагноза была выполнена МРТ малого таза, по результатам которой в правой подвздошной области определялось мультикистозное образование размерами 5.5 × 3.7 × 5.5 см, включающее в себя круглую связку матки и накапливающее контрастный препарат (рис. 1).

Таким образом, результаты обследования позволили установить направительный диагноз «эндометриоз круглой связки матки», с которым пациентка была планово госпитализирована для проведения хирургического лечения.

При поступлении в гинекологическое отделение Клинической больницы № 1 (Волынская) УД Президента РФ пациентка дала информированное согласие на хирургическое вмешательство и ей была оказана медицинская помощь согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.

В ходе хирургического лечения была проведена диагностическая лапароскопия, во время которой были обнаружены и скоагулированы очаги эндометриоза

на брюшине переднематочного пространства. Далее провели иссечение эндометриозного инфильтрата круглой связки матки справа в пределах здоровых тканей (рис. 2) с помощью лапаротомического доступа с одномоментной пластикой правого пахового канала сетчатым имплантатом. Удаленный инфильтрат (рис. 3) был направлен на гистологическое исследование, которое подтвердило установленный диагноз.

Заключение

Эндометриоз круглой связки матки является редким заболеванием, представляющим сложность для дифференциальной диагностики, которую применяют при паховых грыжах и нередко при злокачественных опухолях. Тщательный сбор анамнеза, предоперационное обследование и диагностическая лапароскопия играют основную роль в постановке диагноза. Хирургический метод лечения является методом выбора при лечении эндометриоза круглой связки матки и включает в себя иссечение эндометриозного инфильтрата в пределах здоровых тканей. Возрастная риска возникновения грыжи после иссечения круглой связки матки может быть снижено проведением одномоментной пластики пахового канала сетчатым имплантатом.

Литература

1. Kennedy S. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* – 2005. – V. 20. – № 10. – P. 2698–2704. DOI: 10.1093/humrep/dei135.
2. Bulun S.E. Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 360. – P. 268–279. DOI: 10.1056/NEJMra0804690.
3. Toniyan K.A. et al. Organization of the cytoskeleton in ectopic foci of the endometrium with rare localization // *Biomedicines.* – 2021. – V. 9. – P. 998. DOI: 10.3390/biomedicines9080998.
4. Mehdizadeh A. et al. Right-side inguinal canal endometriosis at ultrasound: a case report // *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2022. – V. 20. – № 1. – P. 59–64. DOI: 10.18502/ijrm.v20i1.10409.
5. AlSinan F.M. et al. Inguinal endometriosis in a nulliparous woman mimicking an inguinal hernia: a case report with literature review // *Am. J. Case Rep.* – 2021. – V. 22. – P. e934564. DOI: 10.12659/AJCR.934564.
6. Ayuste E.C. Jr. et al. Primary bilateral inguinal endometriosis: a case report // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2022. – V. 93. – P. 106953. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.106953.
7. Hoffbeck A. et al. Endometriosis of the round ligament revealed by an intermittent hernia // *Gynecol. Surg.* – 2006. – V. 3. – P. 295–297. DOI: 10.1007/s10397-006-0217-x.
8. Niitsu H. et al. Clinical characteristics and surgical treatment for inguinal endometriosis in young women of reproductive age // *Digestive Surgery.* – 2019. – V. 36. – № 2. – P. 166–172. DOI: 10.1159/000489827.

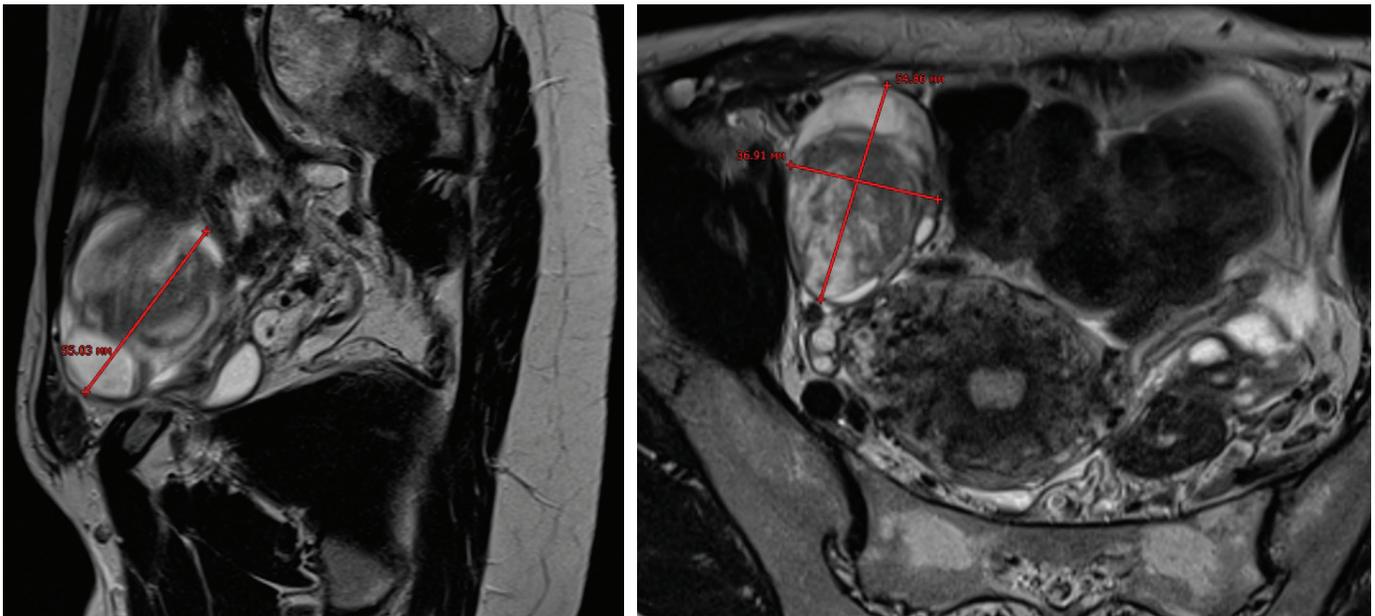


Рис. 1. МРТ-картина образования в правой подвздошной области: А – сагиттальный срез; Б – аксиальный срез. Мультикистозное образование 5.5×3.7×5.5 см, накапливающее контрастный препарат, с толстой оболочкой, прикрывает собой глубокое паховое кольцо. Круглая связка матки сливается с образованием

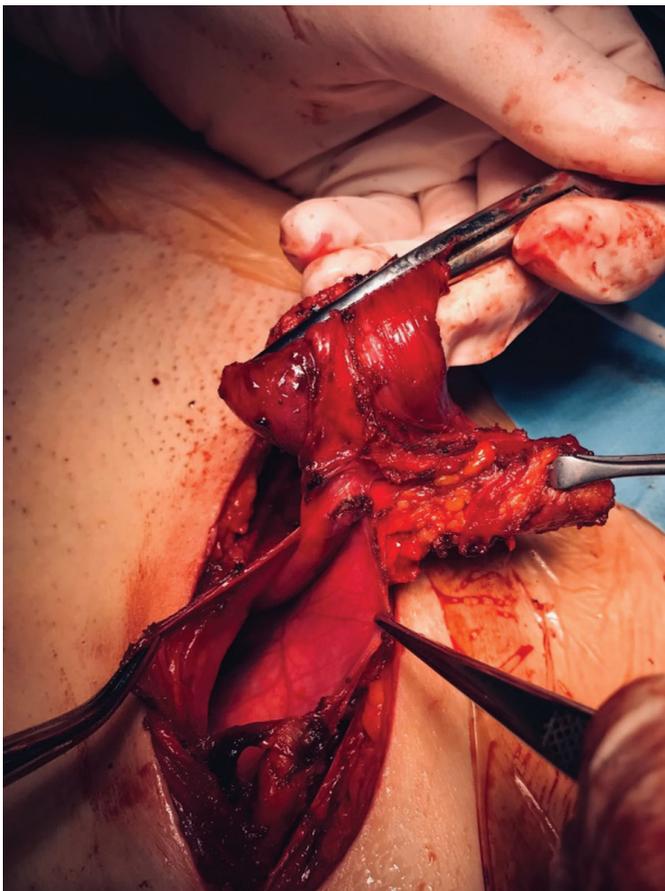


Рис. 2. Выделенная из окружающих тканей правая круглая связка матки (интраоперационная фотография)



Рис. 3. Макропрепарат удаленной круглой связки матки, пораженной эндометриозом

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В СТОМАТОЛОГИИ

А.С. Ромащенко

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

LASER THERAPY IN DENTISTRY

A.S. Romashchenko

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: romashchenko_as@mail.ru

Аннотация

Представлен анализ литературы по теме применения лазерной терапии в стоматологии, обобщение опыта, сравнительный анализ эффективности и безопасности лазерных технологий в стоматологической практике. Опыт отечественных и зарубежных исследователей показывает, что высокоинтенсивное и низкоинтенсивное лазерное излучение, в том числе в виде фотодинамической терапии или в сочетании с лекарственными препаратами протоколах, с успехом применяется в хирургической и терапевтической стоматологии и обеспечивает соблюдение принципов патогенетической терапии. Лазерные процедуры комфортны для пациента и имеют ряд преимуществ (отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость) по сравнению с традиционными методами лечения. Применение лазера в современной стоматологии способствует повышению эффективности лечения, уменьшению продолжительности лечения, снижению рецидивов.

Ключевые слова: лазерная терапия, хирургическая стоматология, терапевтическая стоматология, лечение заболеваний пародонта.

Abstract

The author presents a literature review on the application of laser therapy in dentistry in which one can find a summarized experience, a comparative analysis on the effectiveness and safety of laser technologies in dental practice. Domestic and foreign research publications demonstrate that high-intensive and low-intensive laser light, including photodynamic therapy, or its combination with medicamentous preparations, is successfully applied in surgical and therapeutic dentistry and provides principles of pathogenetic therapy. Laser procedures are comfortable for patients and have a number of advantages (no side effects, well-tolerated), if to compare to traditional curative techniques. Laser light in modern dentistry provides better outcomes after treatment, makes the treatment shorter and reduces the number of relapses.

Key words: laser treatment, periodontal diseases, surgical dentistry, therapeutic dentistry.

Ссылка для цитирования: Ромащенко А.С. Использование лазерной терапии в стоматологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 72–74.

Лазеры являются источниками электромагнитного излучения оптического диапазона, обладающего рядом уникальных свойств: монохромность, когерентность и поляризованность [1]. В зависимости от энергетических характеристик лазера выделяют низкоэнергетические (НЛИ) с плотностью мощности менее 10 Вт/см² и высокоэнергетические лазеры (ВЛИ) с плотностью мощности более 10 Вт/см². От мощности лазера напрямую зависят фотобиологические эффекты, которые он вызывает. Так, НЛИ (до 100 мВт/см²) способны вызывать лишь активацию электронного возбуждения атома, что сопряжено с фотохимическими реакциями. Фотодинамическое действие характерно для лазеров с плотностью мощности от 100 до 10 Вт/см². Фототермические эффекты лазерного излучения проявляются при плотности мощности от 10 до 106 Вт/см² и вызывают локальную деструкцию ткани в виде фотодинамического действия, фотокоагуляции или фотоабляции. Во всех случаях энергия лазерного излучения вызывает тщательно контролируруемую реакцию в тканях, что и обуславливает их целенаправленное применение в медицине [1].

На современном этапе лазерная терапия используется практически во всех областях стоматологии: профилактика и лечение кариеса, эндодонтия, эстетическая стоматология, периодонтология, лечение воспалительных заболеваний слизистых оболочек, хирургия, имплантология, ортодонтия, ортопедическая стоматология, технологии изготовления и ремонта протезов и аппаратов [2–4].

Для изучения возможностей лазерной терапии в стоматологии был проведен анализ актуальной и авторитетной специальной литературы по данной теме, в том числе научных статей, монографий и диссертаций.

По мощности лазеры, применяемые в медицине, можно разделить на низкоинтенсивные для использования в терапевтических целях без повреждения тканей и высокоинтенсивные, которые используют в области хирургии [1, 5]. По типу рабочего вещества лазеры, применяемые в стоматологии, делятся на аргоновые, неодимовые, углекислотные, диодные, гелий-неоновые и эрбиевые.

Излучение аргонового лазера хорошо поглощается меланином и гемоглобином. В хирургии такой лазер обеспечивает хороший гемостаз [1]. Гелий-неоновый лазер широко применяют в физиотерапии. Применение углекислотного лазера сопровождается повышением температуры в тканях и может приводить к нежелательным явлениям в виде перегрева эмали и костных структур, поэтому его использование в терапевтических целях ограничено. При этом углекислотный лазер обладает отличными хирургическими свойствами.

В эрбиевом лазере используется иттриево-алюмогранатовый кристалл, содержащий эрбиевые ионы. Данный вид лазера признан наиболее перспективным для хирургической стоматологии [4, 5].

На смену неодимовым лазерам пришли более современные диодные, которые достаточно широко применяются в эндодонтии [6] и в хирургии пародонта. В качестве рабочего вещества в диодных лазерах используют полупроводниковые материалы, такие как арсенид галлия (GaAs), сульфид кадмия (CDS) и сульфид цинка (ZnS). Излучение диодного лазера хорошо поглощается гемоглобином и меланином и является наиболее безопасным. Данный вид лазера широко применяется в эндодонтии, пародонтологии, для консервативной и хирургической терапии болезней зубов и десен, а также для отбеливания зубов [4, 6]. Кроме того, с помощью диодного лазера возможно проведение гингивопластики, гингивэктомии,

френулопластики, лечения периимплантита и иных процедур [7]. В литературе также есть данные об использовании 810-нанометрового диодного лазера в лечении периферической оссифицирующей фибромы [8]. По данным ряда авторов, диодные лазеры высокоэффективны и в лечении заболеваний пародонта [9].

Лазер в хирургической стоматологии является альтернативой традиционным оперативным методам. К преимуществам использования лазера в хирургии относится то, что раневая поверхность, появляющаяся в результате применения лазера, является стерильной, сосуды коагулируются в ходе операции и после ее завершения (практически нет кровотечения). Также при применении лазера легко спрогнозировать глубину повреждения, сделать высокоточный разрез, что минимизирует сроки заживления ран после лечения [10–12]. По данным ряда авторов, отмечается более высокая в сравнении со стандартным методом проведения цистэктомии с использованием скальпеля эффективность применения лазерного излучения при лечении периапикальных поражений, в том числе в отношении купирования болевого синдрома, уменьшения травматизации мягких тканей и профилактики коллатерального отека [13, 14]. Согласно результатам исследований, использование лазера в хирургической стоматологии приводит к стимуляции репаративных процессов благодаря созданию на поверхности ран коагуляционной пленки, что способствует эпителизации и профилактике осложнений [15].

Лазеры, преимущественно НЛИ, достаточно широко применяются и в терапевтической стоматологии. С помощью низкоинтенсивного излучения можно воздействовать на воспаление, иммунную реактивность тканей, окислительно-восстановительные и трофические процессы, а также на микроциркуляцию [1, 5], что определяет показания для его назначения. Важными терапевтическими эффектами НЛИ являются антибактериальный эффект и купирование боли [1]. К преимуществам применения лазерных технологий в терапевтической стоматологии относятся атравматичность воздействия и отсутствие побочных эффектов/осложнений [1, 5].

В терапевтической стоматологии НЛИ может использоваться как отдельный вид терапии или применяться в комплексе с лекарственными препаратами в лечении таких заболеваний, как хронический афтозный стоматит, герпетический стоматит, последствия травм слизистой оболочки полости рта и десен [16]. В исследовании, проведенном А.В. Полевой (2022), отмечается, что предварительное использование лазерного излучения при эндодонтическом лечении улучшает обработку корневых каналов и снижает боль [17].

Особенно актуально использование НЛИ при воспалительных заболеваниях пародонта. Данные заболевания широко распространены и требуют комплексного подхода к лечению, включающему в себя как реконструктивные хирургические методы, так и медикаментозное сопровождение (преимущественно антибактериальные препараты) и физиотерапевтические процедуры, в том числе низкоинтенсивные лазерные технологии [18–20]. Применение лазера при заболеваниях пародонта является эффективным, позволяет добиться снижения отека и кровоточивости, стабилизировать состояние пациента на длительный период времени, а иногда обойтись без хирургических вмешательств [9, 21].

В терапии воспалительных заболеваний пародонта используются и высокоинтенсивные лазеры. Так, в работах Д.А. Трунина и соавт. (2018) изложены результаты собственных наблюдений применения эрбиевого лазера у пациентов с остаточными пародонтальными карманами глубиной ≥ 5 мм [22]. Эффективность терапии оценивали через 3, 6 и 12 месяцев после проведения процедур. У всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде уменьшения глубины зондирующего кармана и уровня клинического прикрепления, при этом не было отмечено каких-либо нежелательных явлений или осложнений.

По данным ряда авторов, применение диодного лазера приводит к снижению числа патогенных бактерий в пародонтальных карманах

на 67%, а при предварительном использовании фотосенсибилизатора (фотодинамическая терапия) – более чем на 92% [23, 24]. Эти данные были подтверждены в работе С.И. Гажва и соавт. (2014), в которой была доказана более высокая противовоспалительная эффективность применения фотодинамической терапии и лазерной деконтаминации, что позволило сократить сроки наступления стабилизации воспалительных процессов в тканях пародонта [25].

В обзоре Z. Oruba и соавт. (2015) отмечается, что в нескольких исследованиях, проведенных на экспериментальных животных, наблюдалось улучшение заживления тканей пародонта, уменьшение воспалительных реакций, снижение потери костной ткани при использовании фотодинамической терапии. Авторы отмечают, что не все клинические исследования подтверждают преимущества комбинированной терапии с включением PDT в комплексное лечение. В то же время практически во всех клинических исследованиях, проанализированных Z. Oruba и соавт., наблюдается снижение кровоточивости тканей пародонта при включении фотодинамической терапии в протокол SRP (scaling and root planning – удаление зубного камня с последующим удалением инфицированного цемента и полированием) [26].

Интерес представляют исследования по комбинированному применению лазерной терапии и топических средств (лазерофорез). Так, в работе Ю.В. Бортновской и соавт. (2017) была проведена клиническая оценка применения лазеротерапии с диспергированным биоматериалом «Аллоплант» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. При этом установлено достоверное улучшение клинических показателей и индексной оценки уже через четыре-пять дней после начала комплексного лечения. Большинство пациентов отмечали уменьшение отека и кровоточивости десен, гноетечения из пародонтальных карманов, фотофорез хорошо переносился, побочных эффектов не наблюдалось [8].

В работах А.А. Чунихина и соавт. (2018) показана эффективность лазерной микрохирургии болезней пародонта с сочетанным воздействием низкоинтенсивной лазеротерапии на репаративный остеогенез [27].

Заключение

Лазерные технологии благодаря широкому спектру лечебного и профилактического действия занимают лидирующие позиции в алгоритмах лечения различной патологии, включая стоматологическую. Опыт отечественных и зарубежных исследователей показывает, что высокоинтенсивное и низкоинтенсивное лазерное излучение, в том числе в виде фотодинамической терапии или в сочетанных с лекарственными препаратами протоколах, с успехом применяются в хирургической и терапевтической стоматологии и обеспечивают соблюдение принципов патогенетической терапии. Лазерные процедуры комфортны для пациента (отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость) и имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения. Применение лазера в современной стоматологии способствует повышению эффективности лечения, уменьшению сроков лечения, снижению рецидивов. Очевидно, что лазерная стоматология позволяет расширить и усовершенствовать терапевтические мероприятия, а значит, повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Потеев Н.Н. и др. Лазер в дерматологии и косметологии. – М.: МДВ. – 2018. – 280 с. [Potekaev N.N. et al. Laser in dermatology and cosmetology. – Moscow: MDV. – 2018. – 280 p. In Russian].
2. Тюменева А.Р. Лазерная хирургия в стоматологии // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 11. – С. 1320–1320. [Tyumeneva A.R. Laser surgery in dentistry // Bulletin of medical Internet conferences. – 2015. – V. 5. – № 11. – P. 1320–1320. In Russian].

3. Бургонский В.Г. Теоретические и практические аспекты применения лазеров в стоматологии // Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 10–15. [Burgonsky V.G. Theoretical and practical aspects of the use of lasers in dentistry // Modern dentistry. – 2007. – № 1. – P. 10–15. In Russian].
4. Битарова Р.Р. Применение лазера в стоматологии // Научный лидер. – 2023. – № 3 (101). – С. 93–95. [Bitarova R.R. Laser application in dentistry // Scientific leader. – 2023. – № 3 (101). – P. 93–95. In Russian].
5. Москвин С.В. и др. Основы лазерной терапии. – М. – Тверь: Триада. – 2008. [Moskvin S.V. et al. Fundamentals of laser therapy. – Moscow – Tver: Triada. – 2008. In Russian]
6. Тришин М.В. Применение лазера в эндодонтии // Державинский форум. – 2020. – Т. 4. – № 15. – С. 208–214. [Trishin M.V. The use of laser in endodontics // Derzhavin Forum. – 2020. – V. 4. – № 15. – P. 208–214. In Russian].
7. Kusek E.R. et al. Five-year retrospective study of laser-assisted periodontal therapy // General Dentistry. – 2012. – V. 60. – № 6. – P. 540–543.
8. Бортновская Ю.В. и др. Лазеротерапия в лечении хронического пародонтита с применением биоматериала «Аллоплант» // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. – 2017. – С. 64–65. [Bortnovskaya Yu.V. et al. Laser therapy in the treatment of chronic periodontitis using the Alloplant biomaterial // Actual problems and prospects for the development of dentistry in the North. – 2017. – P. 64–65. In Russian].
9. Крикун Е.В. и др. Диодный лазер в стоматологической практике // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 6. – С. 1023–1028. [Krikun E.V. et al. Diode laser in dental practice // Kazan Medical Journal. – 2017. – V. 98. – № 6. – P. 1023–1028. In Russian].
10. Чернегов В.В. и др. Перспективы лазеров в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 476–481. [Chernegov V.V. Perspectives of lasers in dentistry and maxillofacial surgery // Bulletin of Avicenna. – 2020. – V. 22. – № 3. – P. 476–481. In Russian].
11. Светлакова Е.Н. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 5. [Svetlakova E.N. The use of low-intensity laser radiation in the complex treatment of periodontal diseases // Problems of dentistry. – 2010. – № 5. In Russian].
12. Ку克林 И.К. Лазеру – 65 лет. Применение лазера в стоматологии // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2020. – Т. 1. – № 1 (28). – С. 22–25. [Kuklin I.K. Laser is 65 years old. The use of laser in dentistry // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. – 2020. – V. 1. – № 1 (28). – P. 22–25. In Russian].
13. Полевая А.В. Возможности применения лазерных технологий при эндодонтическом лечении // Медицина и образование. – 2022. – № 3 (11). – С. 44–48. [Polevaya A.V. Possibilities of using laser technologies in endodontic treatment // Medicine and education. – 2022. – № 3 (11). – P. 44–48. In Russian]
14. Dostalova T. et al. The use of 980 nm diode laser in dentistry: an overview // Biomedical papers. – 2017. – V. 161. – № 2. – P. 162–169.
15. Fornaini C. et al. 2940 nm laser therapy in the management of dentinal hypersensitivity and oral ulcerations: a review // Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery. – 2017. – V. 35. – № 10. – P. 599–606.
16. Jang Y. et al. Treatment of dentinal hypersensitivity with 980-nm diode laser: a systematic review and meta-analysis // Lasers Med Sci. – 2018. – V. 33. – № 7. – P. 1521–1534.
17. Koch R.M. et al. The use of diode lasers in gingival surgery: a review // J Esthet Restor Dent. – 2019. – V. 31. – № 1. – P. 50–59.
18. Kreisler M. et al. Efficacy of NaOCl/H₂O₂ irrigation and GaAlAs laser in decontamination of root canals in vitro // Lasers Surg Med. – 2003. – V. 32. – № 3. – P. 189–196.
19. Lin Y.T. et al. A systematic review and meta-analysis of the adjunctive effect of diode laser therapy for nonsurgical periodontal treatment // Photobiomod Photomed Laser Surg. – 2018. – V. 36. – № 10. – P. 504–512.
20. Merigo E. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the management of temporomandibular disorders: a meta-analysis // Lasers Med Sci. – 2018. – V. 33. – № 5. – P. 1053–1063. DOI: 10.1089/pho.2006.24.637.
21. Mostafavi M. et al. The efficacy of diode laser for peri-implantitis treatment: a systematic review and meta-analysis // J Lasers Med Sci. – 2019. – V. 10. – № 1. – P. 67–77.
22. Трунин Д.А. Опыт использования диодного лазера в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Медико-фармацевтический журнал «ПULSE». – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 85–91. [Trunin D.A. Experience in the use of a diode laser in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases // Medico-pharmaceutical journal "Pulse". – 2021. – Vol. 23. – № 5. – P. 85–91. In Russian].
23. Рисованная О.Н. Экспериментальное изучение влияния бактериотоксической светотерапии на патогенные возбудители воспалительных заболеваний полости рта // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 3. – С. 22–27. [Risovannaya O.N. Experimental study of the effect of bacteriotoxic light therapy on pathogenic agents of inflammatory diseases of the oral cavity // Journal of microbiology, epidemiology and immunology. – 2005. – № 3. – P. 22–27. In Russian].
24. Спектр С. Применение метода антибактериальной фотодинамической терапии при лечении различных форм хронического пародонтита с использованием терапевтической лазерной системы «Helbo Photodynamic Systems» (Австрия) // Dental Market. – 2005. [Spektr S. Application of the method of antibacterial photodynamic therapy in the treatment of various forms of chronic periodontitis using the therapeutic laser system "Helbo Photodynamic Systems" (Austria) // Dental Market. – 2005. In Russian]. URL: www.rusdent.com/modules.php?name=Pages&go=page&pid=2ii.
25. Гажва С.И. и др. Оптимизация методов лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием ФДТ и лазерной деконтаминации пародонтальных карманов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. [Gazhva S.I. et al. Optimization of methods for the treatment of mild and moderate periodontitis using PDT and laser decontamination of periodontal pockets // Modern problems of science and education. – 2014. – № 6. In Russian]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15915>.
26. Oruba Z. et al. Antimicrobial photodynamic therapy-A discovery originating from the pre-antibiotic era in a novel periodontal therapy // Photodiagn Photodyn Ther. – 2015. – V. 12 (4). – P. 612–618.
27. Чунихин А.А. и др. Малоинвазивные лазерные технологии в лечении болезней пародонта // Российская стоматология. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 42–49. [Chunikhin A.A. et al. Minimally invasive laser technologies in the treatment of periodontal diseases // Russian stomatology. – 2018. – V. 11. – № 4. – P. 42–49. In Russian]

ПАМЯТИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО, ИЗВЕСТНОГО ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА, МУДРОГО УЧИТЕЛЯ И ВЕЛИКОДУШНОГО ЧЕЛОВЕКА Б.П. БОГОМОЛОВА

Девяткин А.В., Митюшина С.А.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

12 ноября 2022 г. ушел из жизни известный в России врач-инфекционист, один из ведущих специалистов страны в области изучения патогенеза, клиники, диагностики и лечения инфекционных болезней Борис Павлович Богомолов, член-корреспондент Российской академии медицинских наук, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Астраханского медицинского института (1974), заслуженный деятель науки Российской Федерации (1980), лауреат премии Правительства России (1998), заслуженный профессор Астраханской медицинской академии (2000), действительный член (академик) ряда международных академий наук и Российской академии проблем качества, главный специалист по инфекционным болезням Четвертого главного управления (4 ГУ) при Министерстве здравоохранения СССР (1976–1986), заместитель главного инфекциониста 4 ГУ, Медицинского центра, Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ (1986–2015), научный руководитель по инфекционным болезням и заведующий инфекционным отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ, руководитель курса инфекционных болезней, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (1997–2016).



Борис Павлович Богомолов родился 31 июля 1930 г. в Астрахани в семье выходцев из Центральной России. Мать была родом из крестьян Тамбовской губернии и почти не знала грамоты, а отец – из крестьян Пензенской губернии и окончил лишь церковно-приходскую школу. Борис был первым из четверых сыновей этой семьи. Он рано проявил себя очень любознательным, способным учеником и ответственным человеком. Когда началась Великая Отечественная война, отец, уходя на фронт, сказал ему: «Теперь ты всему голова». И Борис, подрабатывая помощником сапожника, поддерживал мать и трех младших братьев, пока его отец, пробывший три с половиной года в немецком плену, не возвратился домой в конце 1945 г.

Окончив семь классов школы, Борис решил посвятить себя медицине и поступил в фельдшерское училище, по окончании которого он, как отличник, сразу же был принят в Астраханский медицинский институт. Активно занимаясь в научных кружках, студент Богомолов был Сталинским стипендиатом, автором ряда публикаций по фармакологии. Первая его статья была опубликована в журнале «Клиническая медицина» в 1953 г. Он с отличием закончил обучение в Астраханском медицинском институте в 1955 г. К сожалению, места на кафедре фармакологии не оказалось, и ему было предложено стать аспирантом кафедры микробиологии. Научные исследования Б.П. Богомолова были посвящены санитарной бактериологии: характеристике биологических свойств индикаторных представителей нормальной кишечной микрофлоры человека в условиях внешней среды; применению высокочувствительных методов обнаружения возбудителей брюшного тифа и дизентерии.

Успешно защитив в 1960 г. кандидатскую диссертацию на тему «Биологическая характеристика санитарно-показательной микрофлоры лечебных грязей курорта Тинаки», Б.П. Богомолов был переведен на кафедру инфекционных болезней на должность ассистента. В 1964 г. в возрасте 34 лет, получив звание доцента,

был избран по конкурсу заведующим кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, которой руководил до 1975 г. Одновременно был назначен главным инфекционистом Астраханской области (1965–1975), заместителем директора по научной работе и заведующим клиническим отделом вновь организованного в связи с инфекцией холеры Астраханского филиала Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Министерства здравоохранения (МЗ) СССР (ныне Институт краевой инфекционной патологии Астраханской государственной медицинской академии).

С приходом в клинику инфекционных болезней Б.П. Богомолов стал углубленно изучать иммунопатогенез и разрабатывать методы иммунодиагностики вирусных гепатитов. Совместно с Ю.С. Тагариновым разрабатывал тесты для иммунохимического контроля течения и исходов вирусных гепатитов. Установил неодинаковый характер изменений антигенных свойств белков сыворотки крови больных на разных стадиях клинического течения гепатитов А и В и при сочетаниях его с другой патологией, впервые продемонстрировал возможность развития поливисцеральных внепеченочных поражений. Становление Б.П. Богомолова как выдающегося инфекциониста было тесно связано со школой академика АМН СССР Г.П. Руднева. В 1969 г. совместно с группой исследователей под руководством академика АМН СССР М.П. Чумакова впервые в СССР описал клинику лихорадки Западного Нила у жителей Нижнего Поволжья Астраханской области. В 1972 г. опубликовал первую в стране статью о клинике НАГ-инфекции и первое клиническое наблюдение случая клещевой марсельской лихорадки в г. Астрахани.

Особо следует отметить его работу во время эпидемической вспышки холеры в Астрахани (1970), где Борис Павлович оказался одним из первых врачей-инфекционистов и сделал все возможное для ее скорейшей ликвидации. При изучении холеры Эль-Тор серотипа Инаба в соавторстве с сотрудниками описал ее клини-

ческие варианты, особенности изменений сердечно-сосудистой и нервной систем в динамике болезни, вибрионосительство у переболевших холерой. Совместно с коллегами внедрил в практику лечения больных с обезвоживанием новейшие методы интенсивной инфузионной регидратационной терапии, что позволило достигнуть самых низких показателей летальности при холере в мировой практике – менее 0,8%. За успехи в борьбе с холерой был награжден орденом Трудового Красного Знамени, а через 26 лет за разработку методов лечения кишечных инфекций и холеры он в составе коллектива под руководством академика РАМН В.И. Покровского был удостоен премии Правительства России (1996).

Участие Бориса Павловича в ликвидации эпидемии холеры в Астрахани произвело такое глубокое впечатление на руководство страны, что начальник Четвертого главного медицинского управления (4 ГУ) при МЗ СССР академик АМН СССР Е.И. Чазов настойчиво предложил ему переехать в Москву для работы, и в 1975 г. Б.П. Богомолов был переведен в Москву приказом министра здравоохранения СССР академика Б.В. Петровского на должность главного врача инфекционного корпуса Центральной клинической больницы (ЦКБ) и главного инфекциониста 4 ГУ при МЗ СССР.

Докторскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологическая характеристика вирусного гепатита (вопросы иммунопатологии и иммунодиагностики)» Борис Павлович защитил в 1973 г., став доктором медицинских наук и профессором кафедры инфекционных болезней.

В течение 15 лет он был главным врачом инфекционного корпуса ЦКБ, в последующем – научным руководителем ЦКБ по инфекционным болезням и заведующим отделением, с 1986 по 2015 г. являлся заместителем главного инфекциониста Медицинского центра (в дальнейшем Главного медицинского управления (ГМУ)) Управления делами Президента РФ, академика РАМН В.И. Покровского. Им создана школа врачей-инфекционистов ЦКБ и учреждений МЦ Управления делами Президента РФ. В 80-х годах врачами инфекционной службы под руководством и с участием профессора Б.П. Богомолова было написано 15 методических пособий по клинике, диагностике и лечению различных инфекционных заболеваний. На протяжении многих лет на базе инфекционного корпуса успешно велась подготовка клинических ординаторов и аспирантов по инфекционным болезням. Большинство работающих тогда врачей-инфекционистов ЦКБ и поликлиник МЦ ГМУ окончили эту клиническую ординатуру. Под его руководством были успешно защищены одна докторская и 15 кандидатских диссертаций.

Характерной чертой научной и практической деятельности Б.П. Богомолова было постоянное стремление к новизне, развитию и совершенствованию. Впервые он диагностировал висцеральный лейшманиоз у пациента, находившегося на отдыхе в Крыму, где ранее это заболевание не регистрировалось (открыт новый эндемический очаг этого заболевания). Диагностировал клинически местную трехдневную малярию в Подмоскowie во вторичном от завозного случая очаге, подтвержденную лабораторно. В 90-е годы XX века в журнале «Клиническая медицина» он опубликовал цикл крупных работ по дифференциальной диагностике инфекционных болезней под рубрикой «От симптома к диагнозу». В 2001 г. вышла в свет уникальная монография «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней».

Б.П. Богомолову был свойственен клинико-патогенетический подход к вопросам клинической диагностики и лечению больных, сочетающий в себе специфику работы врача-инфекциониста и терапевта. Это ярко проявилось на примере многолетнего клинического изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, включающей микроциркуляцию, гемостаз и гемореологию у больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями (при парагриппе, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и энтеровирусной инфекциях, микоплазмозе, легионеллезе), а также при различном клиническом течении респираторных вирусных инфекций у больных с бронхолегочными осложнениями и сопутствующими заболеваниями (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, сахарным диабетом).

В результате проводимых под его руководством многолетних исследований клиники инфекционных болезней Центральной клинической больницы вышла в свет монография (в соавторстве с Т.Н. Мольковой и А.В. Девяткиным) «Острые респираторные заболевания и сердце» (2002).

В 2004 г. Б.П. Богомолов был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук.

Со дня основания в 1992 г. факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета (МГУ) им. М.В. Ломоносова Б.П. Богомолов вплоть до 2015 г. был профессором кафедры многопрофильной клинической подготовки и заведующим курсом инфекционных болезней. Он написал отличный учебник «Инфекционные болезни» для студентов медицинских университетов, изданный к 250-летию МГУ им. М.В. Ломоносова в серии «Классический университетский учебник».

Чрезвычайный интерес представляет написанная в 2010 г. Борисом Павловичем книга «Холера Эль-Тор в Астрахани», в которой он изложил опыт ликвидации эпидемической вспышки холеры, вызванной вибрионом *Eitox* серотипа Инаба в Волжском Понизовье (г. Астрахани и области), клинику, диагностику и современное лечение этого заболевания. Второе дополненное издание монографии «Холера. Клиника, диагностика, лечение» вышло в свет в 2012 г.

Такие труды Б.П. Богомолова, как «Неотложная диагностика и лечение инфекционных болезней», «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней», «Инфекционные болезни, подстерегающие в Подмоскowie», широко известны всем врачам-инфекционистам в нашей стране и стали для многих настольными книгами.

Б.П. Богомолов был членом президиума Форумарного комитета МЗ России, председателем комиссии по антиинфекционным лекарственным средствам; членом правления Российского и Московского научных обществ врачей-инфекционистов; членом редколлегий журналов «Клиническая медицина», «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Российский журнал инфекционной патологии», редколлегии Большой медицинской академии по разделу «Инфекционные болезни», членом Ученого совета Российской медицинской академии последилового образования по защите докторских и кандидатских диссертаций.

Б.П. Богомолов награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени (1971, 1981), пятью медалями, почетными знаками Министерства здравоохранения, Медицинского центра и Центральной клинической больницы.

Отличный доктор, опытный врач-инфекционист, талантливый ученый, великолепный педагог, мудрый руководитель и наставник, прекрасный певец и рассказчик, Борис Павлович всегда становился душой любой компании, неизменно привлекал к себе внимание всех окружающих. Талант крупного ученого и принципиальность во всем удачно сочетались с его прекрасными человеческими качествами – порядочностью и ответственностью, верностью слову, принципиальностью и мужеством, человеколюбием и добротой, мудростью при решении самых сложных вопросов.

Светлая память об этом выдающемся человеке навсегда сохранится в сердцах его благодарных учеников, друзей и последователей.