

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Вероника Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Игорь Берзин, Дарья Крючко

РЕДАКТОРЫ Всеволод Белоусов, Антон Кескинов

ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. К. Агапов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. В. Богомолов, д. т. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Бушманов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Дайхес, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
М. В. Дубина, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Дударенко, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Л. А. Ильин, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Ю. В. Лобзин, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В. В. Никифоров, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Олесова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Р. В. Петров, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. С. Радилов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. Р. Рембовский, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А. С. Самойлов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В. А. Сергиенко, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
А. В. Троицкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. Б. Ушаков, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
М. Р. Хаитов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Р. М. Хаитов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. В. Четкин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
С. М. Юдин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. В. Аклев, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)
С. А. Аракелов, д. б. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. П. Баклаушев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
М. О. Дегтева, к. т. н. (Челябинск, Россия)
Н. В. Ефименко, д. м. н., профессор (Пятигорск, Россия)
Е. В. Казакевич, д. м. н., профессор (Архангельск, Россия)
В. П. Катунцев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Климанов, д. ф.-м. н., профессор (Москва, Россия)
Д. В. Клинов, к. ф. м. н., (Москва, Россия)
Н. А. Кошурникова, д. м. н., профессор (Озерск, Россия)
И. П. Миннуллин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

И. Г. Мосягин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
О. М. Панасенко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Рогожников, д. м. н. (Москва, Россия)
С. А. Романов, к. б. н. (Озерск, Россия)
С. А. Сотниченко, д. м. н. (Владивосток, Россия)
Т. Г. Суранова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. М. Тахауов, д. м. н., профессор (Северск, Россия)
Н. К. Шандала, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. М. Шинкарев, д. т. н. (Москва, Россия)
Г. А. Шипулин, к. м. н. (Москва, Россия)
Т. В. Яковлева, д. м. н. (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ editor@fmba.press

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@fmba.press

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@fmba.press

АДРЕС РЕДАКЦИИ Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1, г. Москва, 123182

Журнал включен в РИНЦ, IF 2018: 0,570

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 1292)

Здесь находится открытый архив журнала



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.47183/mes.2021-02

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № ФС77-25124 от 27 июля 2006 года

Учредитель и издатель: Федеральное медико-биологическое агентство fmba.gov.ru

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 30.06.2021
Тираж 500 экз. Отпечатано в типографии PrintFormula
www.print-formula.ru

EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

EDITOR-IN-CHIEF Veronica Skvortsova, DSc, professor, RAS corresponding member

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Igor Berzin, Daria Kryuchko

EDITORS Vsevolod Belousov, Anton Keskinov

TRANSLATORS Ekaterina Tretiyakova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina

EDITORIAL BOARD

Agapov VK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Baranov VM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bogomolov AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bushmanov AY, DSc, professor (Moscow, Russia)
Daikhes NA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Dubina MV, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Dudarenko SV, DSc (Saint-Petersburg, Russia)
Ilyin LA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Lobzin YV, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Nikiforov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Olesova VN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Petrov RV, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Sadilov AS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Rembovsky VR, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Samoilov AS, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Sergienko VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Troitsky AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Ushakov IB, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Khaitov MR, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Khaitov RM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Chechetkin AV, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Yudin SM, DSc, professor (Moscow, Russia)

ADVISORY BOARD

Aklev AV, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia)
Arakelov SA, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Baklaushev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Degteva MO, PhD (Chelyabinsk, Russia)
Efimenko NV, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)
Kazakevich EV, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)
Katuntsev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Klimanov VA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Klinov DV, PhD (Moscow, Russia)
Koshurnikova NA, DSc, professor (Ozersk, Russia)
Minnullin IP, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Mosyagin IG, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Panashenko OM, DSc, professor (Moscow, Russia)
Rogozhnikov VA, DSc, (Moscow, Russia)
Romanov SA, PhD (Ozersk, Russia)
Sotnichenko SA, DSc (Vladivostok, Russia)
Suranova TG, PhD, docent (Moscow, Russia)
Takhauov RM, DSc, professor (Seversk, Russia)
Shandal NK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Shinkarev SM, DSc (Moscow, Russia)
Shipulin GA, PhD (Moscow, Russia)
Yakovleva TV, DSc (Moscow, Russia)

SUBMISSION editor@fmba.press

CORRESPONDENCE editor@fmba.press

COLLABORATION manager@fmba.press

ADDRESS Volokolamskoe shosse, 30, str. 1, Moscow, Russia, 123182

Indexed in RSCI. IF 2018: 0,570

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 1292)

Open access to archive



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.47183/mes.2021-02

The mass media registration certificate № 25124 issued on July 27, 2006

Founder and publisher: Federal medical-biological agency fmba.gov.ru

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 30.06.2021
Circulation: 500 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

МЕТОД	5
Метод количественной оценки напряженности и длительности иммунитета к SARS-CoV-2 и динамики изменения титров антител А. М. Кармишин, Н. Ю. Носов, В. Б. Поступайло, Б. А. Жигарловский, А. А. Круглов, А. Н. Петухов	
Method for quantitative assessment of protective immunity against SARS-CoV-2, its duration and antibody dynamics Karmishin AM, Nosov NYu, Postupaylo VB, Zhigarlovsky BA, Kruglov AA, Petukhov AN	
ОБЗОР	13
COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева, И. В. Бабаченко	
Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection Lobzin YuV, Uskov AN, Skripchenko NV, Vilnits AA, Bekhtereva MK, Babachenko IV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	20
Оценка эффективности аминокислотно-пептидного комплекса при внутрижелудочном введении золотистым хомякам, экспериментально зараженным SARS-CoV-2 Д. С. Лаптев, Г. А. Протасова, С. Г. Петунов, А. С. Радиллов, С. В. Чепур, А. С. Гоголевский, В. А. Мясников, М. А. Тюнин, А. В. Смирнова	
Evaluation of efficacy of the amino acid-peptide complex administered intragastrically to golden hamsters experimentally infected with SARS-CoV-2 Laptev DS, Protasova GA, Petunov SG, Radilov AS, Chepur SV, Gogolevskiy AS, Myasnikov VA, Tyunin MA, Smirnova AV	
ОБЗОР	27
Реабилитация в онкологии Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин, О. В. Шнейдер, С. Г. Щербак	
Rehabilitation in oncology Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA, Shneider OV, Scherbak SG	
МЕТОД	35
Особенности методов проведения межлабораторных сличений при измерении виброакустических показателей А. В. Стерликов, Ю. В. Куриленко, А. А. Воронков	
Features of interlaboratory comparison methods when measuring vibroacoustic parameters Sterlikov AV, Kurilenko YuV, Voronkov AA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	41
Возможности и ограничения анализа смывов с поверхностей для контроля контаминации объектов высокотоксичными органическими соединениями М. Д. Шачнева, М. А. Ленинский, Е. И. Савельева	
The limitations and capabilities of wipe samples analysis in control of contamination of facilities with highly toxic organic compounds Shachneva MD, Leninskii MA, Savelieva EI	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	48
Токсичность диалкилдисульфидов в экспериментах <i>in vivo</i> С. А. Кучерской, Л. А. Аликбаева	
<i>In vivo</i> toxicity study of dialkyl disulphides Kucherskoy SA, Alikbaeva LA	
МЕТОД	53
Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации дихлоргексафторбутена в воздухе рабочей зоны И. Е. Шкаева, С. А. Дулов, О. С. Никулина, С. А. Солнцева, А. В. Земляной	
Experimental justification of the maximum possible concentration (mpc) of dichlorohexafluorobutene in a working area Shkaeva IE, Dulov SA, Nikulina OS, Solnceva SA, Zemlyanoi AV	

Гигиеническая оценка объектов по уничтожению химического оружия при ликвидации последствий деятельности и перепрофилировании
Д. В. Гуляев

Hygienic assessment of the chemical weapons destruction facilities in the context of relieving the consequences of their operation and subsequent conversion thereof
Gulyaev DV

Органсберегающее удаление тератомы яичка у ребенка

И. В. Поддубный, К. Н. Толстов, Е. В. Федорова, В. О. Трунов, М. М. Ханов, А. С. Малашенко, В. В. Сытков, А. О. Магер, А. С. Раншаков

Organ-sparing excision of pediatric testicular teratoma

Poddubnyi IV, Tolstov KN, Fedorova EV, Trunov VO, Khanov MM, Malashenko AS, Sytkov VV, Mager AO, Ranshakov AS

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ НАПРЯЖЕННОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 И ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ТИТРОВ АНТИТЕЛ

А. М. Кармишин¹✉, Н. Ю. Носов¹, В. Б. Поступайло¹, Б. А. Жигарловский¹, А. А. Круглов¹, А. Н. Петухов²

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Военная академия радиационной, химической и биологической защиты, Кострома, Россия

Вопросы напряженности и длительности иммунитета зачастую рассматривают на качественном или полуквантитативном уровнях. Практически аналогичную ситуацию можно наблюдать и при изучении динамики изменения уровня антител у населения. О наличии иммунитета на момент времени t после инфицирования (вакцинации) судят по уровню антител в сравнении с их референсными значениями. Данный подход не учитывает стохастический характер заболевания человека при действии на него патогена. В то же время не вполне понятно, какой уровень защиты обеспечивает определенный уровень антител. Целью исследования было разработать математическую модель для количественного определения напряженности и длительности иммунитета к SARS-CoV-2. Показано, что описание напряженности и длительности иммунитета распадается на решение двух взаимосвязанных задач: 1) описание количественных характеристик вирулентности патогена и, в частности, SARS-CoV-2; 2) описание динамики изменения титров антител в организме биообъекта. Дается решение этих задач и по экспериментальным данным определяются параметры модели, описывающей динамику изменения титров антител. На базе разработанной модели представлено теоретическое решение задачи о напряженности и длительности иммунитета и отмечено, что для получения количественных оценок рассматриваемых показателей для каждой однотипной группы населения необходимо знать пять параметров двумерной плотности распределения коррелированных непрерывных случайных величин: инфицирующей дозы патогена и титра антител, при которых наступает заболевание и которые к настоящему времени неизвестны.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, инфицирующая доза патогена, вероятность заболевания, титр антител, напряженность иммунитета, длительность иммунитета

Вклад авторов: все авторы внесли значимый вклад в разработку методики исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, в написание и редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Михайлович Кармишин
ул. Щукинская, д. 5/6, г. Москва, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

Статья получена: 25.05.2021 **Статья принята к печати:** 07.06.2021 **Опубликована онлайн:** 28.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.019

METHOD FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF PROTECTIVE IMMUNITY AGAINST SARS-COV-2, ITS DURATION AND ANTIBODY DYNAMICS

Karmishin AM¹✉, Nosov NYu¹, Postupaylo VB¹, Zhigarlovsky BA¹, Kruglov AA¹, Petukhov AN²

¹ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Military Academy of Radiation, Chemical and Biological Defense, Kostroma, Russia

The level and duration of protective immunity are often analyzed qualitatively or semi-quantitatively. The same strategy is applied to the analysis of antibody dynamics. At some point in time t after exposure or immunization, the presence of immunity against the infection is inferred from the level of specific antibodies by comparing it to a reference value. This approach does not account for the stochastic nature of human disease after exposure to a pathogen. At the same time, it is not fully clear what antibody level should be considered protective. The aim of this study was to develop a mathematical model for quantitative determination of protective immunity against SARS-CoV-2 and its duration. We demonstrate that the problem of describing protective immunity in quantitative terms can be broken down into 2 interrelated problems: describing the quantitative characteristics of a pathogen's virulence (in our case, the pathogen is SARS-CoV-2) and describing the dynamics of antibody titers in a biological organism. Below, we provide solutions for these problems and identify parameters of the model which describes such dynamics. Using the proposed model, we offer a theoretical solution to the problem of protective immunity and its duration. We also note that in order to quantitatively determine the studied parameters in a homogenous population group, it is necessary to know 5 parameters of the bivariate probability density function for correlated continuous random variables: the infective dose of the pathogen and the antibody titer at which the disease develops and which are still unknown.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, infective dose, probability of disease, antibody titer, protective immunity, immunity duration

Author contribution: All authors equally contributed to the methodology of the study, data acquisition, analysis and interpretation. All author participated in drafting the manuscript and editing its final version.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexandr M. Karmishin
Shchukinskaya, 5/6, Moscow, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

Received: 25.05.2021 **Accepted:** 07.06.2021 **Published online:** 28.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.019

В декабре 2019 г. в Китае была зарегистрирована вспышка респираторной инфекции, вызванной новым видом коронавируса, которая за короткое время распространилась во всех остальных странах мира. ВОЗ 11 февраля дает болезни, ассоциированной с вирусом, название COVID-19, параллельно Международной комиссией по классификации вирусов возбудителю инфекции дано официальное наименование SARS-CoV-2 [1]. Уже 11 марта ВОЗ объявила о пандемии заболевания.

SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, семейству *Coronaviridae*. У этого таксона различают четыре основных

структурных белка: шиповидный белок (S), состоящий из двух субъединиц S_1 и S_2 ; оболочечный белок (E); мембранный белок (M) и нуклеокапсидный белок (N). В составе белка S_1 располагается рецепторсвязывающий домен (RBD), обеспечивающий проникновение вируса в клетку организма хозяина. В свою очередь нуклеокапсидный белок N играет большую роль в транскрипции вируса и его сборке в клетке хозяина. Как правило, нейтрализующие антитела связываются с S -белком, а именно с его RBD -фрагментом, препятствуя попаданию вируса в клетку, в то время как механизм

взаимодействия антител с белком N в ходе инфекционного процесса изучен слабо [2, 3].

Следует отметить, что на первом этапе моделирования эпидемии COVID-19 был разработан способ определения количественных характеристик процесса инфицирования населения SARS-CoV-2 в различных странах [4–7].

Из экспериментальных данных известно, что антитела к любому патогену, в том числе и к SARS-CoV-2, начинают вырабатываться после инфицирования или вакцинации биообъекта по следующей схеме [2, 3, 8]:

- титр антител нарастает;
- титр в общем случае выходит на плато;
- титр начинает постепенно уменьшаться, в общем случае до нуля, а в частном — до некоторого фоновое значения.

Напряженность иммунитета — состояние, при котором организм способен оставаться невосприимчивым к заболеванию. Практически любой иммунитет можно преодолеть массивными дозами возбудителя. Для оценки напряженности иммунитета используют понятие «защитного титра специфических антител», т. е. уровня специфических антител в сыворотке крови, обеспечивающего защиту от заболевания в случае инфицирования. Понятие «защитный титр» относительно. Следует отметить, что низкие значения титров дают определенную защиту от патогена, а высокие титры антител не обеспечивают абсолютную защиту [9].

Данное определение напряженности иммунитета является очень общим и не позволяет вводить в рассмотрение количественные характеристики напряженности иммунитета.

Так как процесс заболевания человека является стохастическим, можно дать более строгое определение напряженности иммунитета. Под напряженностью иммунитета целесообразно понимать уровень (титр) антител, при котором вероятность заболевания человека при определенной инфицирующей дозе патогена не превышает заданную (директивно установленную).

Под длительностью иммунитета понимают время, в течение которого поддерживается напряженность иммунитета.

Одними из важнейших вопросов при решении задачи определения напряженности и длительности иммунитета являются разработка математической модели, описывающей вероятность заболевания человека при заданном титре антител, и длительность их сохранения при заданной инфицирующей дозе. Поэтому количественное описание напряженности и длительности иммунитета можно разделить на две взаимосвязанные задачи:

- обоснование характера изменения параметров факторного закона заболевания населения в зависимости от уровня (титров) антител;
- разработку математической модели динамики изменения титров антител в организме человека.

Актуальность проведенного исследования подтверждается тем, что до настоящего времени напряженность и длительность иммунитета населения от SARS-CoV-2, в том числе после вакцинации, неизвестны, о чем открыто говорится разработчиками как отечественных, так и зарубежных вакцин в инструкциях по их применению [10–14].

Целью настоящего исследования была разработка математической модели для количественного определения напряженности и длительности иммунитета к SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При разработке математической модели динамики изменения титров антител учитывали следующие

факты, которые были определены теоретически или экспериментально:

- 1) вероятность заболевания человека при прочих равных условиях зависит от титра антител: чем выше титр антител, тем меньше вероятность заболевания;
- 2) процесс образования антител случаен, откуда следует, что на одно и то же время, прошедшее после инфицирования, даже при действии одной и той же инфицирующей дозы патогена титры антител заданного вида у разных людей будут различными, т. е. случайными;
- 3) у конкретного человека титры антител сначала нарастают во времени, выходя, как правило, на плато, а затем уменьшаются до нуля или до некоторого фоновое значения;
- 4) уровень титров антител определяет напряженность иммунитета, а время сохранения этого уровня — длительность иммунитета.

В связи с этим в настоящей работе предпринята попытка с единых научно-методических позиций разработать математическую модель, описывающую стохастический характер заболевания человека при инфицировании и динамику изменения титров различных антител к SARS-CoV-2 в интересах решения практически важных задач, в частности определения напряженности и длительности иммунитета.

В данном исследовании использовали литературные данные о результатах лабораторных исследований на антитела IgM и IgG к белкам S и N , а также к RBD-фрагменту S -белка у 1850 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 [2]. Графический материал выполняли в Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя методы дифференциального и интегрального исчисления, а также теории вероятностей, разработана математическая модель, описывающая динамику изменения титров антител в крови человека, позволяющая решать различные прикладные задачи:

- прогнозировать динамику изменения титров антител у инфицированного или вакцинированного населения;
- оценивать длительность инфекционного заболевания, протекающего в той или иной степени тяжести;
- оценивать напряженность и длительность иммунитета;
- обосновывать требования к вакцине, исходя из ее целевого предназначения.

Из первого факта (зависимость вероятности заболевания человека от титра антител) следует, что при любом титре антител, например титре IgG, возможно возникновение заболевания, поэтому в рассмотрение можно ввести двумерную функцию плотности распределения случайных величин титров антител и инфицирующих доз, вызывающих при этих титрах заболевание человека. С учетом проведенных ранее теоретических и экспериментальных исследований [4, 6, 7, 15] эту плотность распределения случайных величин необходимо описывать двумерным логарифмически нормальным законом:

$$f(\tilde{D}, \tilde{T}) = \frac{1}{2\pi \sqrt{1 - r_{\ln D \ln T}^2} \sigma_{\ln T} \sigma_{\ln D} \tilde{D} \tilde{T}} e^{-\frac{1}{2(1 - r_{\ln D \ln T}^2)} \left(\frac{\ln^2 \tilde{D}}{\sigma_{\ln D}^2} - 2r_{\ln D \ln T} \frac{\ln \tilde{D}}{\sigma_{\ln D} \sigma_{\ln T}} + \frac{\ln^2 \tilde{T}}{\sigma_{\ln T}^2} \right)}, \quad (1)$$

где ID_{50} — медианное значение случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание при титре T_{50} с вероятностью, равной 0,5; T_{50} — медианное значение титра антител у одноклассных

биообъектов (однотипных групп людей); $\sigma_{\ln D}$, $\sigma_{\ln T}$ — средние квадратические отклонения натуральных логарифмов случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, и титра антител; $r_{\ln D \ln T}$ — коэффициент корреляции натуральных логарифмов рассматриваемых случайных величин.

В общем случае коэффициент корреляции имеет область определения $[-1; 1]$, однако в рассматриваемой нами задаче он должен быть положительным и иметь область определения $(0; 1]$, так как с увеличением титра инфицирующая доза, вызывающая инфекционное заболевание, должна возрастать.

Из уравнения (1) следует, что если зафиксировать титр T антител IgM или IgG, то случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести, будет распределена по логарифмически нормальному закону:

$$f(\tilde{D}/T) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{D}\sigma_{\ln D}^*}} e^{-\frac{(\ln \tilde{D} - \ln ID_{50}^*)^2}{2\sigma_{\ln D}^{*2}}}, \quad (2)$$

где ID_{50}^* — параметр закона: медианное значение случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести при заданном титре антител; $\sigma_{\ln D}^*$ — параметр закона о том, что среднее квадратическое отклонение натурального логарифма случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание при заданном титре антител.

Параметры условного закона распределения случайной величины $\tilde{D}$ в уравнении (2) можно выразить через параметры двумерной плотности распределения (1) и зафиксированный титр антител следующим образом [16, 17]:

$$\ln ID_{50}^* = \ln D_{50} + r_{\ln D \ln T} \frac{\sqrt{k_{\ln T}}}{\sqrt{k_{\ln D}}} \ln \frac{T}{T_e}; \quad \sigma_{\ln D}^* = \sqrt{1 - r_{\ln D \ln T}^2} \sigma_{\ln D}. \quad (3)$$

Из условного закона распределения случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание не слабее заданной степени тяжести при заданном титре, следует так называемый факторный закон заболевания [4, 7], описывающий вероятность возникновения инфекционного заболевания в зависимости от действующей инфицирующей дозы при заданном титре T :

$$P = 0,5 \left[1 + \operatorname{erf} \left(\sqrt{k_{\ln D}^*} \ln \frac{D}{ID_{50}^*} \right) \right], \quad (4)$$

ID_{50}^* — параметр закона: инфицирующая доза патогена, при которой вероятность возникновения инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести (легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой), при заданном титре антител равна 0,5.

Зависимость факторного закона заболевания не слабее заданной степени тяжести от титра антител IgG схематично представлена на рис. 1.

Из факторного закона заболевания следует, что инфицирующую дозу, при которой с заданной вероятностью p наступает инфекционное заболевание, можно определить следующим образом [15]:

$$D_p = ID_{50}^*(T) e^{\frac{\operatorname{argerf}(2p-1)}{\sqrt{k_{\ln D}^*}}}, \quad (5)$$

где $\operatorname{argerf}(u)$ — функция, обратная интегралу ошибок [13].

Таким образом, для определения вероятности заболевания p и, соответственно, вероятности не заболеть $1-p$ при инфицирующей дозе D необходимо определить время после инфицирования, когда титр антител IgG будет равен заданному T .

С точки зрения возможности заболеть или не заболеть, в рассмотрение можно ввести безопасную инфицирующую дозу. По аналогии с безопасной дозой токсичных химических веществ [16–17] дадим следующее определение безопасной инфицирующей дозы патогена.

Под безопасной будем понимать инфицирующую дозу, при которой на заданном уровне титра (титров) антител вероятность наступления инфекционного заболевания не превосходит заданную (директивно установленную или психологически приемлемую).

Анализ данных о титрах различных видов антител IgM и IgG [4] показал, что в одно и то же время после инфицирования у различных людей обнаружены различные титры.

Согласно теоретическим представлениям титр любого вида антител на заданное время после инфицирования является непрерывной случайной величиной, имеющей область определения $[0, \infty]$, и логарифмически нормальную безусловную плотность распределения, следующую из выражения (1). Тогда вероятность того, что случайная величина титр $\tilde{T}$ заданное время после инфицирования будет меньше некоторой величины титра T , можно описать следующим образом:

$$F(T) = 0,5 \left[1 + \operatorname{erf} \left(\sqrt{k_{\ln T}} \ln \frac{T}{T_e} \right) \right], \quad (6)$$

где T_e — параметр закона распределения случайной величины титра: его медианное значение (половина людей в рассматриваемое время после инфицирования будет иметь титр меньше T_e , а вторая половина — больше); $\sqrt{k_{\ln T}}$ — параметр закона распределения, характеризующий разброс титров относительно их медианного значения (чем меньше $\sqrt{k_{\ln T}}$, тем больше разброс титров относительно их медианы и наоборот, чем больше $\sqrt{k_{\ln T}}$, тем меньше разброс титров).

Параметры закона распределения случайной величины титров (6) могут быть определены по экспериментальным данным с помощью уже разработанной методики [15]. Так как уравнение (6) в определенной системе координат превращается в прямую линию [7]:

$$\ln T = \ln T_e + \frac{1}{\sqrt{k_{\ln T}}} \operatorname{argerf}[(2F(T) - 1)], \quad (7)$$

можно воспользоваться методом наименьших квадратов для определения неизвестных параметров и получения статистических оценок уравнения (7).

В табл. 1 представлены сгруппированные данные о титрах иммуноглобулина IgM на 7-й день после инфицирования и IgG на 33-й день после инфицирования (первичные данные о титрах были заимствованы из [2]).

Результаты статистической обработки по методу наименьших квадратов данных табл. 1 по уравнению (7) представлены в табл. 2, а на рис. 2 показан линейный вид этих данных.

Аналогичные расчеты по оценке параметров закона распределения случайной величины титров рассматриваемых антител были выполнены и для других времен.

Удовлетворительные значения статистической оценки, полученные при обработке данных, подтверждают теоретический вывод о том, что случайная величина

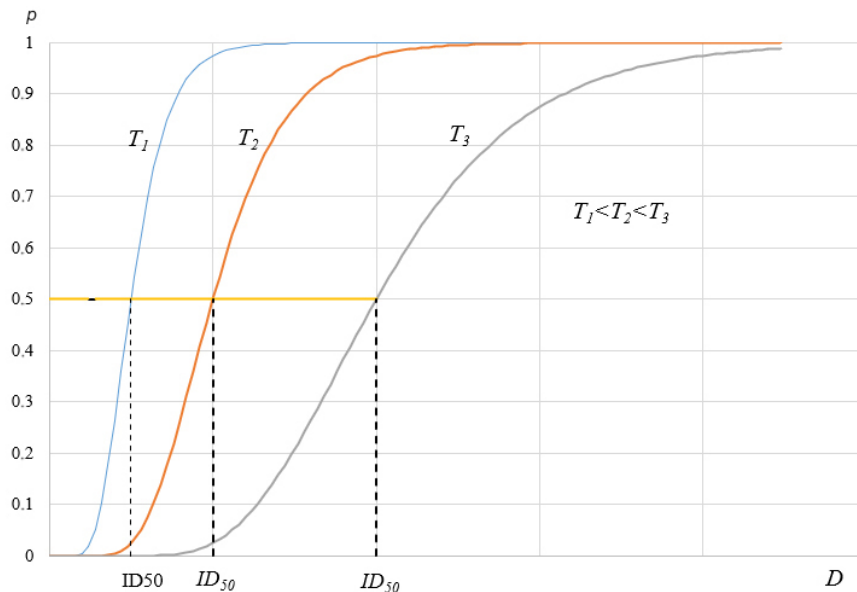


Рис. 1. Зависимость факторного закона заболевания от титра антител IgG

титра в заданное время после инфицирования подчинена логарифмически нормальному закону.

В табл. 3 представлены данные о результатах статистической обработки титров IgM и IgG, описываемых уравнением (7), по методу наименьших квадратов: параметры закона распределения случайной величины титров T_e и $\sqrt{k_{\text{int}}}$, а также статистические оценки параметров закона и уравнения в целом: расчетный F -критерий Фишера, коэффициент корреляции и средние квадратичные отклонения в оценке $\ln T_e$ и $\frac{1}{\sqrt{k_{\text{int}}}}$.

Анализ характера изменения медианных значений титров антител показывает, что они сначала нарастают, выходя на плато, а затем с некоторого момента времени убывают, практически до нуля. Такой характер изменения значений титров антител с позиций фармакодинамики можно легко объяснить в рамках однокамерной модели [15]: после инфицирования организм начинает вырабатывать антитела с некоторой постоянной скоростью и одновременно с некоторой скоростью происходит их убыль за счет всех механизмов выведения из организма: метаболизма, выведения в неизменном виде и т. д. Когда скорость образования антител сравняется со скоростью их выведения, процесс изменения титров антител выйдет на стационарный уровень, т. е. появится плато. После

прекращения выработки антител их титры в крови начнут уменьшаться по экспоненциальному закону. Описанная качественная динамика изменения титров антител позволяет записать следующие дифференциальные уравнения.

На интервале времени от нуля до прекращения выработки антител (dT) изменение титра антител dT за бесконечно малый интервал времени можно описать следующим образом:

$$dT = \frac{q}{V_k} dt - \frac{\lambda}{V} T dt, \quad (8)$$

решение которого имеет следующий вид:

$$T(t) = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (9)$$

где q — скорость образования антител; V_k — объем крови в организме биообъекта, мл; λ — постоянная выведения иммуноглобулина из организма, сут.⁻¹.

Так как q будет равна нулю после окончания выработки антител ($t > \tau$), дифференциальное уравнение (8) примет следующий вид:

$$dT = -\frac{\lambda}{V} T dt, \quad (10)$$

Таблица 1. Сгруппированные данные о титрах IgM ($n = 11$) и IgG ($n = 38$)

Титр T , АУ×мл ⁻¹	Число случаев, имеющих титр меньше T	Доля случаев, p	$2p-1$	$\text{argerf}(2p-1)$	$\ln T$
IgM, 7 дней после инфицирования					
3,5	2	0,182	-0,636	-0,642	1,253
12	5	0,455	-0,091	-0,081	2,485
17	6	0,545	0,091	0,081	2,833
59	9	0,818	0,636	0,642	4,078
110	10	0,909	0,818	0,944	4,7
IgG, 33 дня после инфицирования					
67	3	0,079	-0,842	-0,999	4,205
90	11	0,289	-0,421	-0,392	4,5
114,2	18	0,474	-0,053	-0,047	4,738
213	37	0,974	0,947	1,37	5,361

Примечание: АУ (от англ. *arbitrary units* — произвольные единицы) — диагностическая система, осуществляющая количественный анализ в собственных единицах, не соответствующих общепринятым международным единицам (МЕ).

Таблица 2. Статистические оценки уравнения (7)

Класс антител	$\ln T_e$	$\sigma \ln T_e$	$\sqrt{k_{\ln T}}$	$\sigma \frac{1}{\sqrt{k_{\ln T}}}$	Коэффициент корреляции	F-критерий Фишера	Значимость модели
IgM	2,658	0,007	0,459	0,012	1	34 260	< 0,01
IgG	4,709	0,021	2,051	0,024	0,998	406	< 0,01

Таблица 3. Параметры закона распределения случайной величины титров на заданное время после инфицирования и статистические оценки

Время, прошедшее после инфицирования, сут.	Объем выборки N	Медианное значение титра $T_{\circ}$		Статистические оценки для уравнения (9)	
				Расчетный F -критерий Фишера	Коэффициент корреляции
IgM					
2	2	5,9	1,213	–	–
5	9	6,9	0,27	6900	1
8	13	11,8	0,566	44 500	1
12	17	16,1	0,326	4200	1
23	19	18	0,427	4600	1
31	73	36,6	0,472	705	0,997
42	87	32,7	0,473	4150	1
49	50	27,6	0,621	2100	0,999
58	26	20,2	0,403	9400	1
66	35	14	0,617	560	0,997
73	6	10,1	0,635	8650	1
IgG					
6	18	19,6	0,308	33	0,897
12	17	42,6	0,275	17	0,968
28	19	72,2	0,621	38	0,951
42	88	118,2	1,77	50	0,936
64	23	92,9	1,283	40	0,953
70	27	74	0,805	41	0,955
79	26	66,2	1,582	51	0,981

решение которого имеет следующий вид:

$$T(t) = T(\tau) e^{-\lambda(t-\tau)} = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda \tau}) e^{-\lambda(t-\tau)}. \quad (11)$$

Параметры модели (8–11) определяли по методу наименьших квадратов численным методом, для чего была разработана соответствующая программа в Excel.

На рис. 3 показан характер изменения медианных значений титров IgM и теоретическая кривая, описываемая уравнениями (9) и (11).

Разработанная математическая модель позволяет решать различные прикладные задачи, в частности определять напряженность и длительность иммунитета при заданной инфицирующей дозе.

Сформулируем следующую постановку задачи. Определить напряженность и длительность иммунитета при действии заданной инфицирующей дозы D при условии, что вероятность заболевания человека p не должна превышать заданную (директивно установленную).

Исходя из факторного закона заболевания (4), по аналогии с уравнением (5) найдем величину ID_{50} , при которой вероятность заболевания человека при инфицирующей дозе D равна p :

$$ID_{50}^*(T) = D_p e^{-\frac{\arg \operatorname{erf}(2p-1)}{\sqrt{k^* \ln D}}}. \quad (12)$$

Фиксируя необходимую величину из двумерной логарифмически нормальной плотности, найдем титр IgG, при котором будет величина следующей:

$$\ln T = \ln T_{50} + r_{\ln D \ln T} \sqrt{\frac{k_{\ln D}}{k_{\ln T}}} \ln \frac{D}{D_{50}}. \quad (13)$$

Выше было показано, что в заданное время после инфицирования титр IgG является непрерывной случайной величиной, распределенной по логарифмически нормальному закону. Тогда будет существовать некоторая вероятность того, что титр будет не меньше заданной величины T (т. е. титр, который обеспечит защиту). Задаваясь достаточно высокой вероятностью $p(T)$ того, что титр будет не меньше некоторой величины T , можно найти медианное значение титра, которое обеспечивает эту вероятность:

$$T_e = T e^{\frac{\arg \operatorname{erf}(1-2p)}{\sqrt{kT}}}. \quad (14)$$

Тогда вероятность того, что человек не заболеет при действии на него патогена в инфицирующей дозе D , будет равна произведению вероятностей того, что титр IgG будет больше заданного $p(T)$ и вероятности того, что человек не заболеет при действии инфицирующей дозы $1-p(D)$, т. е.:

$$T_e = T e^{\frac{\arg \operatorname{erf}(1-2p)}{\sqrt{kT}}}. \quad (15)$$

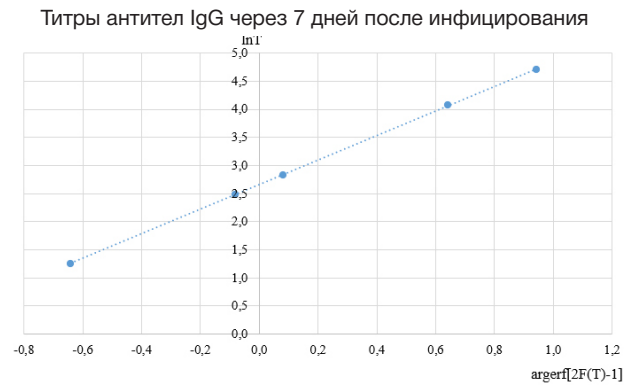
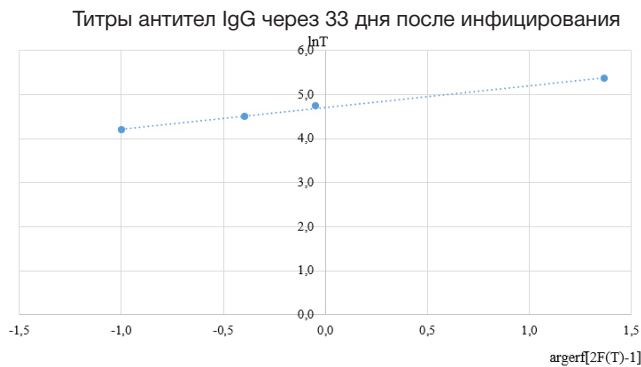


Рис. 2. Линейный вид закона распределения случайных величин титров IgM и IgG

Из полученного решения задачи следует, что напряженность иммунитета человека (биообъекта) связана с вероятностью заболеть или не заболеть при действии на него патогена в инфицирующей дозе D при заданном титре антител.

Найдем теперь длительность иммунитета, под которым будем понимать интервал времени, в течение которого титр IgG будет не меньше заданного. Это соответствует тому, что медианный титр T_e должен быть не меньше величины, определяемой соотношением (14).

Приравнявая медианный титр T_e , определяемый соотношением (14), к динамике его изменения во времени, будем иметь:

– при $t < \tau$

$$T_e(t) = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (16)$$

– при $t > \tau$

$$T_e(t) = T(\tau) e^{-\lambda(t-\tau)} = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda \tau}) e^{-\lambda(t-\tau)}. \quad (17)$$

Из уравнений (16) и (17) следуют значения времени начала t_n и конца t_k , периода после инфицирования, в течение которого обеспечивается медианный титр, не менее требуемого, определяемого уравнениями (16) и (17):

$$t_n = -\frac{\ln\left[1 - \frac{V}{q\lambda} T_e(t)\right]}{\lambda}, \quad (18)$$

$$t_k = \tau - \frac{\ln\left(\frac{T_e(t)}{T_e(\tau)}\right)}{\lambda}. \quad (19)$$

Графическое представление этих значений времени показано на рис. 4.

Тогда длительность иммунитета может быть найдена следующим образом:

$$\Delta t = t_k - t_n = \tau - \frac{\ln\left(\frac{T_e(t)}{T_e(\tau)}\right)}{\lambda} + \frac{\ln\left[1 - \frac{V}{q\lambda} T_e(t)\right]}{\lambda}. \quad (20)$$

Полученные решения будут справедливы для различных типов антител не только для переболевшего, но и для вакцинированного населения.

В самом общем случае параметры разработанных моделей будут зависеть от ряда факторов: пола, возраста (дети, взрослые, пожилые); состояния здоровья (условно здоровые, люди с хроническими заболеваниями и т. п.); анамнеза (переболевшие, вакцинированные: переболевшие или неболевающие).

Для получения количественных оценок напряженности и длительности иммунитета необходимо определить пять количественных характеристик вирулентности для каждой из однотипных групп населения в системе двух случайных величин: инфицирующей дозы и титра антител, при которых наступает заболевание, а также описать динамику изменения титров антител во времени после инфицирования или вакцинации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В опубликованных научных работах даются (как правило) качественные или полуквантитативные оценки. Зачастую описаны не значения титров на заданное время после инфицирования, а значения коэффициентов позитивности. Теоретического обоснования характера изменения титров антител авторы исследований обычно не предоставляют [2, 3, 8, 18, 19]. Так, скорость изменения титров для различных типов антител различается: для IgM- и IgG-антител к N -белку и RBD -фрагменту характерна разная

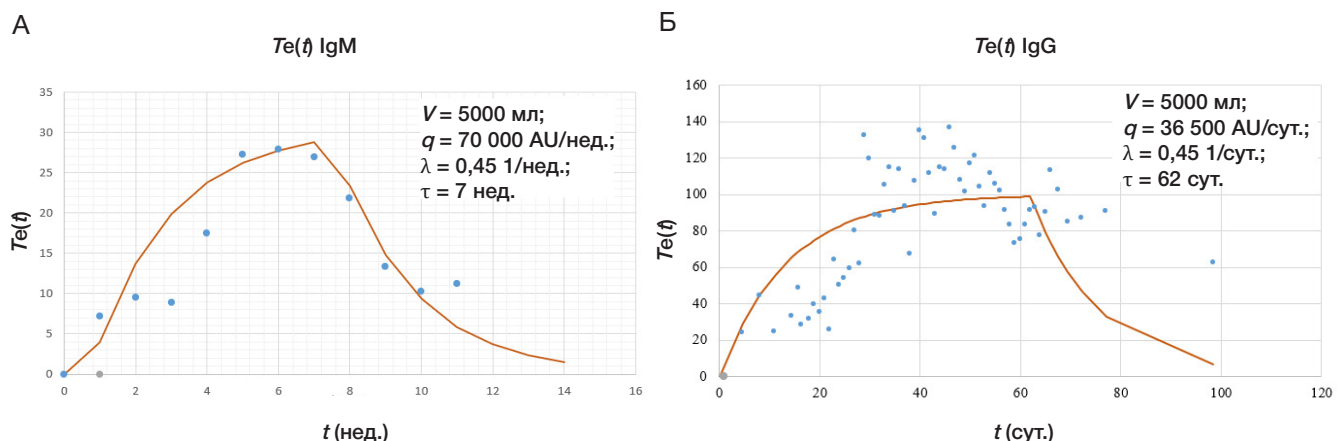


Рис. 3. Характер изменения медианных значений титров IgM (А) и IgG (Б) во времени

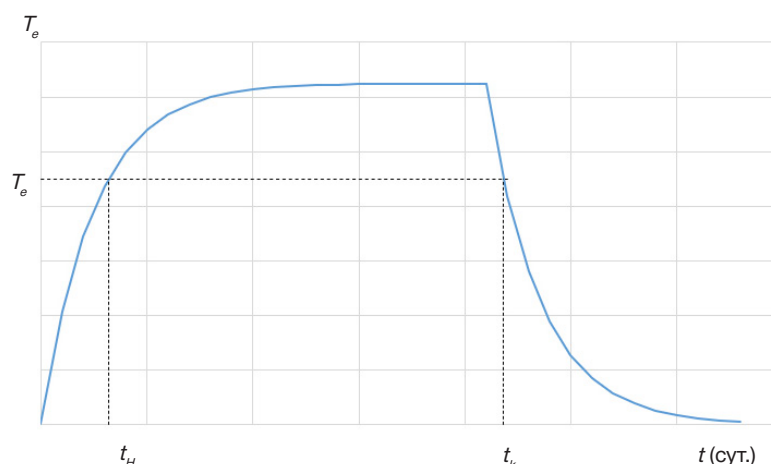


Рис. 4. Графическое решение задачи о длительности иммунитета

динамика выработки. Если IgM-антитела к *N*-белку быстро нарабатываются и имеют высокий титр, то IgG-антитела к нему же нарабатываются медленнее и не достигают высоких значений. Для IgM- и IgG-антител к *RBD* характерна обратная картина: быстрый рост IgG-антител и медленный IgM-антител [18, 19]. Большая часть существующих тест-систем ИФА для количественного определения титра антител к SARS-CoV-2 направлены на выявление в крови пациентов *S*-белка и его фрагмента *RBD*, а также *N*-белка коронавируса.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования были разработаны математические модели: 1) факторный закон заболевания (модель оценки вероятности заболевания человека, имеющего некоторый уровень антител IgG, при действии на него SARS-CoV-2

в некоторой инфицирующей дозе); 2) модель динамики изменения титров антител в организме человека, основанная на усредненной скорости их образования в течение некоторого времени — и одновременного выведения из организма за счет всех механизмов; 3) на основе этих двух моделей разработан способ количественной оценки напряженности и длительности иммунитета. Аналогичные решения будут справедливы и для вакцинированного населения. Для получения конкретных количественных результатов о напряженности и длительности иммунитета необходимо на экспериментальном уровне определить параметры разработанных моделей, что позволит устранить существующий в настоящее время недостаток, связанный с отсутствием одной из основных характеристик вакцины по предназначению: разработчикам вакцин от SARS-CoV-2 неизвестны напряженность и длительность иммунитета.

Литература

- Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92 (7): 755–69. DOI: 10.1002/jmv.25813. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32237160; PMCID: PMC7228220.
- Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 11, 6044 (2020). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>.
- Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec; 9 (1): 940–8. DOI: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
- Кармишин А. М., Борисевич И. В., Круглов А. А., Носов Н. Ю., Поступайло В. Б., Жигарловский Б. А. и др. Теоретические аспекты моделирования эпидемии COVID-19. *ВВ РХБ защиты.* 2020; 4 (90): 73–88.
- Поступайло В. Б., Кармишин А. М., Носов Н. Ю., Жигарловский Б. А.; заявитель и правообладатель. Способ определения количественных характеристик процесса инфицирования населения SARS-CoV-2 в различных странах. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620762 Российской Федерации; заявл. 05.04.2021; госрегистрация 16.04.2021.
- Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Макаров М. Л. Теоретические аспекты обоснования количественных показателей опасности аварий потенциально опасных промышленных объектов. *Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций* 2019; 2: 51–66.
- Кармишин А. М., Борисевич И. В., Скворцова В. И., Горяев А. А., Юдин С. М. Вероятность возникновения инфекционного заболевания человека при эпидемии. Медицина экстремальных ситуаций. 2021; 1: 5–11. DOI: 10.47183/mes.2021.007.
- Lei Q, Li Y, Hou HY, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy.* 2021; 76: 551–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14622>.
- Дронина А. М., Гузовская Т. С., Северинчик И. В., Бандацкая М. И., Чистенко Г. Н. Основы иммунопрофилактики: учебно-методическое пособие. Минск: БМГУ, 2019; 138 с.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «ЭпиВакКорона». Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
- REG 174 information for UK healthcare professionals. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/978194/uk-HCP-

- covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174_proposed_14_Apr_2021.pdf. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
13. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Moderna covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. Available from: <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-recipients.pdf>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
 14. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older. Available from: <https://www.fda.gov/media/144414/download>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
 15. Кармишин А. М., Киреев В. А., Березин Г. И., Афанасьев Р. В. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. М.: ООО «АПР», 2011; 330 с.
 16. Кармишин А. М. К вопросу о безопасной дозе токсичных химических веществ. В сборнике: В. Р. Рембовский, редактор. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: Изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 64–66.
 17. Кармишин А. М., Носов Н. Ю., Жигарловский Б. А., Поступайло В. Б. Безопасная доза токсичных химических веществ. В сборнике: Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «СЫСИНСКИЕ ЧТЕНИЯ — 2020» Москва, 19–20 ноября 2020 г. М.: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2020; с. 168–72.
 18. Комбарова С. Ю., Алешкин А. В., Новикова Л. И., Бочкарева С. С., Карпов О. Э., Пулин А. А., и др. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19. 2020. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111756>.
 19. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А., Андреева Е. Е., Комбарова С. Ю., Лялина Л. В., и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. Инфекционные болезни. 2020; 18 (4): 8–16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16.
 1. Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. J Med Virol. 2020 Jul; 92 (7): 755–69. DOI: 10.1002/jmv.25813. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32237160; PMCID: PMC7228220.
 2. Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. Nat Commun 11, 6044 (2020). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>.
 3. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec; 9 (1): 940–8. DOI: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
 4. Karmishin AM, Borisevich IV, Kruglov AA, Nosov NYu, Postupajlo VB, Zhigarlovskij BA, i dr. Teoreticheskie aspekty modelirovaniya jepidemii COVID-19. VV RHB zashhity. 2020; 4 (90): 73–88. Russian.
 5. Postupajlo VB, Karmishin AM, Nosov NYu, Zhigarlovskij BA; zajavitel' i pravoobladatel'. Sposob opredeleniya kolichestvennyh harakteristik processa inficirovaniya naseleniya SARS-CoV-2 v razlichnyh stranah. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh # 2021620762 Rossijskaja Federacija; zjavl. 05.04.2021; gosregistracija 16.04.2021. Russian.
 6. Karmishin AM., Gumenjuk VI, Makarov ML. Teoreticheskie aspekty obosnovaniya kolichestvennyh pokazatelej opasnosti avarij potencial'no opasnyh promyshlennyh ob'ektov. Problemy bezopasnosti i chrezvychajnyh situacij 2019; 2: 51–66. Russian.
 7. Karmishin AM, Borisevich IV, Skvortova VI, Gorjaev AA, Judin SM. Verojatnost' vozniknoveniya infekcionnogo zaboлевaniya cheloveka pri jepidemii. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2021; 1: 5–11. DOI: 10.47183/mes.2021.007. Russian.
 8. Lei Q, Li Y, Hou HY, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. Allergy. 2021; 76: 551–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14622>.
 9. Dronina AM, Guzovskaja TS, Severinchik IV, Bandackaja MI, Chistenko GN. Osnovy immunoprofilaktiki: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BMGU, 2019; 138 s. Russian.
 10. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Gam-KOVID-Vak. Kombinirovannaja vektornaja vakcina dlja profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzyvajemoj virusom SARS-CoV-2. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t. (Ssylka aktivna na 22 aprelja 2021). Russian.
 11. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata «JepiVakKorona». Vakcina na osnove peptidnyh antigenov dlja profilaktiki COVID-19. Dostupno po ssylke: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t. (Ssylka aktivna na 22 aprelja 2021). Russian.
 12. REG 174 information for UK healthcare professionals. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/978194/uk-HCP-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174_proposed_14_Apr_2021.pdf. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
 13. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Moderna covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. Available from: <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-recipients.pdf>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
 14. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older. Available from: <https://www.fda.gov/media/144414/download>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
 15. Karmishin AM, Kireev VA, Berzin GI, Afanasev RV. Matematicheskie metody farmakologii, toksikologii i radiobiologii. M.: ООО «АПР», 2011; 330 s. Russian.
 16. Karmishin AM. K voprosu o bezopasnoj doze toksichnyh himicheskij veshhestv. V sbornike: V. R. Rembovskij, redaktor. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 55-letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: Izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 64–66. Russian.
 17. Karmishin AM, Nosov NYu, Zhigarlovskij BA, Postupajlo VB. Bezopasnaja doza toksichnyh himicheskij veshhestv. V sbornike: Materialy I Nacional'nogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem po jekologii cheloveka, gigiene i medicene okružhajushhej sredy «SYSINSKIE CHTENIJA — 2020» Moskva, 19-20 nojabrja 2020 g. M.: FGBU «CSP» FMBA Rossii, 2020; s. 168–72. Russian.
 18. Kombarova SYu, Aleshkin AV, Novikova LI, Bochkareva SS, Karpov OYe, Pulin AA, i dr. Dinamika antitel k razlichnym antigenam koronavirusa SARS-CoV-2 u bol'nyh s podtverzhdennoj infekciej Covid-19. 2020. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111756>. Russian.
 19. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Andreeva EE, Kombarova SYu, Ljalina LV, i dr. Kollektivnyj immunitet k SARS-CoV-2 zhitelej Moskvy v jepidemicheskij period COVID-19. Infekcionnye bolezni. 2020; 18 (4): 8–16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16. Russian.

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Ю. В. Лобзин^{1,2,4}, А. Н. Усков¹, Н. В. Скрипченко^{1,3}, А. А. Вильниц^{1,3} ✉, М. К. Бехтерева^{1,3}, И. В. Бабаченко^{1,3}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на невысокую заболеваемость и летальность, относительно легкое течение COVID-19 в педиатрической популяции, в последнее время у детей после перенесенной коронавирусной инфекции или контакта с инфицированным выросло число случаев развития состояния, по клинической картине схожего с болезнью Kawasaki, которое получило название педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (ПМВС). В обзоре представлены современные взгляды на возможный патогенез данного состояния, диагностику и лечение, а также данные по клинко-инструментальной картине и тактике ведения ПМВС у детей и подростков, госпитализированных в отделение интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Изложены основные проблемы своевременной диагностики и прогнозирования исходов ПМВС у детей.

Ключевые слова: воспалительный мультисистемный синдром, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети

Вклад авторов: Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко — концепция и дизайн исследования; А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева, И. В. Бабаченко — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Н. В. Скрипченко — редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Алла Ароновна Вильниц
ул. профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197022 ; vilnitz@mail.ru

Статья получена: 07.06.2021 **Статья принята к печати:** 21.06.2021 **Опубликована онлайн:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.017

PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME TEMPORALLY ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

Lobzin YuV^{1,2,4}, Uskov AN¹, Skripchenko NV^{1,3}, Vilnits AA^{1,3} ✉, Bekhtereva MK^{1,3}, Babachenko IV^{1,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA, Saint Petersburg, Russia

² Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Despite the low incidence, low mortality and relatively mild symptoms of COVID-19 in children, there has been a rise in pediatric patients who develop a condition resembling Kawasaki disease after COVID-19 or contact with individuals infected with SARS-CoV-2. This condition is known as the pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS). This review introduces the reader to the hypotheses of PIMS-TS pathogenesis, provides information about its diagnosis and treatment, presents clinical and laboratory data and describes treatments strategies used in children and adolescents hospitalized to the intensive care unit of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Besides, the review outlines the main diagnostic and prognostic challenges of PIMS-TS.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, children

Author contribution: Lobzin YuV, Uskov AN, Skripchenko NV — study concept and design; Vilnits AA, Bekhtereva MK, Babachenko IV — data acquisition and processing, statistical analysis, manuscript preparation; Skripchenko NV — editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alla A. Vilnits
Professora Popova, 9, Saint Petersburg, 197022; vilnitz@mail.ru

Received: 07.06.2021 **Accepted:** 21.06.2021 **Published online:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.017

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сегодняшний день продолжается, в мире зарегистрировано свыше 130 млн подтвержденных случаев и 2,8 млн летальных исходов [1]. Частота встречаемости COVID-19 у детей, по данным разных источников, составляет около 2–5% [2–4], в регионах РФ распространенность COVID-19 у детей составила 1–8,6% [5], в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме. Детская смертность при COVID-19, по данным CDC (от англ. Centers for disease control and prevention — центры по контролю и профилактике заболеваний), составила менее 0,1%, частота госпитализаций — около 2,5%, при этом случаи COVID-19 у детей, которым по тяжести состояния была необходима госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), не превышала 0,8%

госпитализированных [6]. Необходимость проведения интенсивной терапии у детей, в первую очередь, была связана с наличием тяжелых коморбидных состояний.

Однако с апреля 2020 г. стали появляться сообщения из США и Великобритании [7, 8], а затем и из других стран, об увеличении числа госпитализаций в ОРИТ детей-подростков с развитием симптомов, схожих с проявлениями болезни Kawasaki, с признаками мультиорганного поражения, клинической картиной токсического или септического шока, миокардита с развитием кардиогенного шока. Общим для этих случаев являлась связь с перенесенным COVID-19 (наличие контакта с больным за 2–6 недель до появления жалоб или наличие специфичных антител). Стоит отметить, что у большинства поступавших в ОРИТ детей, острый

COVID-19 протекал с минимальной симптоматикой, а на момент госпитализации результаты анализов мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были отрицательными. Данное патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), в США — мультисистемного воспалительного синдрома у детей, или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children).

Предполагаемые механизмы развития ПМВС, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2

Патогенез ПМВС до настоящего времени остается предметом дискуссии. Согласно одной из теорий, ключевым фактором может быть отсроченная выработка интерферона в начале COVID-19, которая у взрослых пациентов приводит к более тяжелому течению с выраженным объемным поражением ткани легких на второй неделе заболевания, тогда как у детей, по всей видимости, возникает уже тогда, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоглотки не определяется [9, 10]. Еще одно предположение: существует механизм, подобный механизму развития лихорадки Денге, при котором путем фагоцитоза происходит антителозависимое усиление собственной репликации вируса, гибель иммунных клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности [11]. Описан клинический случай летального исхода у пациента с ПМВС в результате сердечной недостаточности, при котором было выявлено присутствие вируса в тканях миокарда, что может указывать на возможность вирусопосредованного повреждения тканей в качестве одного из факторов развития [12]. Очень близким по патогенезу является синдром активации макрофагов, наблюдаемый чаще у детей с юношеским артритом с системным началом, а также с реактивным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с вирусом [13–15]. Предполагается также потенциальная роль аутоантител в патогенезе ПМВС, как при болезни Кавасаки. Уровни ряда аутоантител, идентифицированных у детей с ПМВС были выше уровней, определяемых в контрольной группе здоровых, в группах детей с острым COVID-19 и у детей с болезнью Кавасаки. Выявлена сверхэкспрессия аутоантител, которые участвуют в активации лимфоцитов, внутриклеточных сигнальных путях и развитии сердца. Обнаружены аутоантитела к различным подтипам кazeинкиназы, которые оказались специфичными для ПМВС. Мультисистемность поражения при ПМВС может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для таких аутоантител [16]. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL18 и IL6 у пациентов с ПМВС, усилении лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дисрегуляции слизистых оболочек [17]. Гипервоспалительный синдром при ПМВС отличается от такового при болезни Кавасаки, где, главным образом, участвует IL17A, а также имеет отличия от острого COVID-19 у детей и цитокинового шторма у взрослых пациентов [16].

Клинико-лабораторные критерии ПМВС, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2

По данным различных систематических обзоров [18–22], клиническая картина ПМВС представлена персистирующей

лихорадкой (97–100% случаев) минимальной длительностью до 5 дней, часто встречается поражение кожи (сыпь в 36–81%) и слизистых (конъюнктивит, хейлит в 30–94%), могут появляться отеки стоп и кистей (16–68%), слабо выраженная лимфаденопатия (10–60%). Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта выявлялись в 84–87% случаев с самого начала заболевания, из них наиболее часто присутствовали боль в животе, рвота, диарея. Респираторные симптомы (кашель, ринорея) встречались реже (12–34%). Поражение сердечно-сосудистой системы было выявлено примерно у 25% пациентов, в части случаев были затронуты коронарные артерии (по данным ультразвукового исследования, УЗИ) без проявлений миокардита и без развития острого коронарного синдрома, что отличает ПМВС от болезни Кавасаки, при которой риск поражений артерий обратно пропорционален возрасту и наблюдается у детей первого года жизни, тогда как ПМВС возникает у детей более старшего возраста и подростков (по разным источникам медиана возраста — 8–9 лет) [19, 20, 23, 24]. В ряде случаев поражение сердечно-сосудистой системы было представлено клинической картиной острейшего поражения миокарда с развитием кардиогенного и вазогенного шока, требовавшего вазопрессорной, инотропной поддерживающей терапии, с повышением маркеров кардиомиоцитолита [21, 22, 25]. Стоит также отметить, что в 26–56% случаев у детей с ПМВС наблюдали неврологическую симптоматику, включающую головную боль, спутанность сознания, менингеальные симптомы [19].

По данным лабораторной диагностики, при ПМВС выявляли значимое повышение провоспалительных маркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, скорость оседания эритроцитов, IL6, фибриноген). Кроме того, может возрастать уровень маркеров поражения миокарда (мозгового натрийуретического пропептида, N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина). У большинства пациентов регистрировали повышение уровня D-димера, нейтрофилию, лимфоцитопению и снижение уровня альбумина. Наличие в гемограмме тромбоцитопении — еще одно отличие ПМВС от классической болезни Кавасаки. По данным электрокардиографии могут быть выявлены нарушения реполяризации, очаговые ишемические изменения, нарушения проводимости и ритма. По данным визуализации при эхокардиографии в 60% случаев выявляют признаки миокардита, из них снижение фракции выброса левого желудочка до 50% и ниже выявлено в половине случаев, перикардальный выпот и дилатацию коронарных артерий — в 34 и 23% случаев соответственно [19]. В результате УЗИ органов брюшной полости могут быть обнаружены признаки гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, асцита, колита, илеита [6, 26]. При рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии у 31–50% пациентов были выявлены изменения легких по типу «матового стекла», интерстициальные изменения, которые, вероятно, связаны с развитием недостаточности кровообращения, острого респираторного дистресс-синдрома и нарушениями гемокоагуляции.

Отсутствие подтвержденного участия отличного от SARS-CoV-2 этиологического агента, который может привести к развитию подобной симптоматики, является крайне важным критерием установления диагноза ПМВС. В дифференциальный ряд необходимо включать сепсис, токсический шок, вызванный стрептококком или

Таблица. Диагностика ПМБС

Критерии		Показатели
Клинические		Возраст пациента < 21 года
		+ температура тела выше 38 °C ≥ 1 сут
		+ необходимость госпитализации
		Плюс ≥ 1 из следующих:
		Гипотензия или признаки кардиогенного/вазогенного шока
		Признаки серьезного поражения сердца (признаки миокардита, перикардита, вальвулита, повышение уровня тропонина/натрийуретического пептида, коронарные аномалии и т. д.)
		ИЛИ
		Плюс ≥ 2 из следующих:
		пятнисто-папулезная сыпь
		негнойный двусторонний конъюнктивит
		Признаки поражения слизистой полости рта или кожи конечностей
Два и более из следующих лабораторных показателей:		
Лабораторные	Стандартные	Нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение уровня СРБ, СОЭ, уровня фибриногена, ферритина, D-димера, интерлейкина-6, ИЛИ повышение прокальцитонина
	Вирусологические/серологические	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2:
		Положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие четыре недели
		Обнаружение антител классов М или G
Указание на один и более фактов, имевших место в течение шести недель до появления данных симптомов		
Эпидемиологические		Близкий контакт с инфицированным пациентом
		Близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами COVID-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с COVID-19
		Поездка или проживание в местности со значительным распространением COVID-19
Определение клинического случая		– Подтвержденный — клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные – Вероятный — клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные

стафилококком, энтеровирусное поражение миокарда, Кавасаки-синдром, синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, а также дебют системного заболевания соединительной ткани [27].

CDC и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для диагностики ПМБС предложили подходы, которые учитывают данные анамнеза и клинико-лабораторные показатели. Наиболее подробные рекомендации по диагностике ПМБС и тактике ведения пациентов предложены консенсусом специалистов Великобритании (табл.).

На сегодняшний день диагностика ПМБС затруднена, в первую очередь, на догоспитальном этапе. Такая ситуация обусловлена схожестью дебюта ПМБС и начальных проявлений многих других инфекционных заболеваний, что приводит к госпитализации пациентов в инфекционные отделения многопрофильных стационаров под «масками» кишечных, респираторных, нейроинфекций. С учетом высокого риска развития жизнеугрожающих состояний при ПМБС необходимо максимально раннее выявление детей с возможным ПМБС для проведения экстренной терапии и минимизации неблагоприятных исходов.

Проблема ПМБС в Санкт-Петербурге

В настоящее время частота встречаемости ПМБС в РФ и Санкт-Петербурге не известна, что связано со сложностями шифра по данным МКБ (часто заболеванию присваивают код каких-либо иных заболеваний или состояний). Однако можно провести предварительный анализ структуры пациентов с ПМБС, ассоциированным с COVID-19, поступавших в ОРИТ инфекционных стационаров Санкт-Петербурга.

В Санкт-Петербурге первые единичные случаи госпитализации детей с клиническими и лабораторными признаками ПМБС были зарегистрированы в апреле–мае 2020 г. В ДГКБ № 5 (основном стационаре, который принимает детей с COVID-19), первые пациенты появились в июне 2020 г, спустя два месяца от начала поступлений больных с острым COVID-19. Резкий прирост случаев ПМБС в Санкт-Петербурге был отмечен с осени 2020 г. Менее чем за три месяца (с ноября 2020 г. по январь 2021 г.) в ДГКБ № 5 было госпитализировано 25 детей, в СПбГПМУ — 17 детей, удовлетворяющих критериям ПМБС, ассоциированного с COVID-19 [28].

В «доковидный» период частота случаев болезни Кавасаки в Санкт-Петербурге составляла до 1,6 на 100 тыс. детей до 18 лет, однако только за ноябрь–декабрь 2020 г. она возросла до 5,2 на 100 тыс. детей (при расчете за 12 месяцев — более 20 случаев на 100 тыс.). Только за эти три месяца отмечено 10–15-кратное увеличение числа случаев детей с ПМБС — тяжелым осложнением COVID-19, оценка дальнейшей динамики представляется затруднительной.

По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), под «масками» инфекционных заболеваний до 2018 г. ежегодно поступало не более 3–5 детей с болезнью Кавасаки, с января 2018 г. до декабря 2020 г. было госпитализировано 30 детей (10–12 ежегодно), в большинстве случаев это были мальчики до 5 лет с полным по критериям EULAR/PreS (2006) [29, 30] синдромом комплексом болезни.

Несмотря на то что первые пациенты с ПМБС в Санкт-Петербурге были зарегистрированы в апреле–мае 2020 г., ретроспективно в декабре 2019 г. было выявлено несколько необычных случаев болезни Кавасаки, что не исключает более раннего появления вируса в популяции.

К августу 2020 г. волна ПМВС практически прекратилась, новые случаи стали появляться с конца октября 2020 г. и по настоящее время.

В ДНКЦИБ первый пациент с ПМВС поступил в октябре 2020 г., затем с конца декабря 2020 г. в течение четырех недель еще 14 детей. В отличие от болезни Kawasaki все пациенты были старше 4 лет, 53% составили девочки ($n = 8$). Средний возраст детей с ПМВС составил $11,25 \pm 3,28$ лет у мальчиков, $8,75 \pm 3,99$ лет у девочек. Поводом для госпитализации стала стойкая фебрильная лихорадка, продолжавшаяся более трех суток ($3,77 \pm 2,08$) в 100% случаев. 20% детей были госпитализированы на 1–2-й день болезни, в остальных случаях — на $4,46 \pm 1,66$ день от появления лихорадки. Основными диагнозами при направлении были острая респираторная инфекция 53% ($n = 8$) и острый гастроэнтерит 33,3% ($n = 5$). С момента поступления в стационар у 67% детей была выявлена экзантема, в 30% случаев — диарея. Лабораторные маркеры выраженного системного воспаления были выявлены у всех больных уже с момента поступления: уровень С-реактивного белка превышал 150 мг/л в 100% случаев, прокальцитонинотест был резко положительным у 8 из 10 детей, которым он был выполнен. Во всех случаях выявлены признаки кардиального поражения. В одном случае ПМВС в анамнезе была перенесенная новая коронавирусная инфекция (за два месяца до поступления в ДНКЦИБ), у троих детей (20%) имелись сведения о возможном контакте с источником инфекции, при этом у 14 детей (93,3%) были выявлены иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, результаты мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР на SARS-CoV-2 у всех детей были отрицательными.

Для установления этиологии болезни всем детям было выполнено тщательное лабораторное обследование. В 66,7% ($n = 10$) случаев были верифицированы возбудители, среди которых доминировали энтеровирусы и иерсинии; в 20% случаев обнаружено наличие двух и более этиологических агентов, способных привести к заболеванию, со схожей симптоматикой. Однако не всегда подтверждение наличия того или иного возбудителя объясняло выраженность воспалительной реакции, частоту органических, прежде всего кардиальных, нарушений у исходно здоровых детей.

Заключение

Согласно существующим на сегодняшний день критериям, ПМВС является диагнозом исключения, между тем целесообразность исключения этого диагноза при одновременном выявлении и других этиологических факторов до настоящего момента не определена. На сегодняшний день нет четкого представления, является ли ПМВС самостоятельным заболеванием, развивающимся у детей, перенесших COVID-19, либо имеет место формирование иммунопатологического типа ответа на другие этиологические агенты у реконвалесцентов легкой или бессимптомной форм COVID-19. Для ответа на данный вопрос необходимы дополнительные данные об особенностях течения различных инфекций у детей и подростков, перенесших COVID-19, с проведением детального лабораторного обследования.

Мы не можем предположить, находится ли кто-то из детей в группе риска по развитию ПМВС при присоединении какой-либо другой инфекции, учитывая, что у большинства детей и подростков COVID-19 протекает бессимптомно.

Ребенок с риском развития ПМВС может попасть на прием к любому врачу, в первую очередь, педиатру и инфекционисту, от которых будет зависеть как своевременность госпитализации пациентов, так и сроки начала терапии. К сожалению, несмотря на всеобщее ознакомление специалистов с клиническими рекомендациями, посвященными тактике ведения пациентов с COVID-19, у многих врачей отсутствует представление о данном синдроме, нет разработанных четких дифференцированных подходов к его терапии. Нет доказательств преимущества и показаний к проведению терапии внутривенными иммуноглобулинами, как для болезни Kawasaki. Не определены четкие показания и схемы применения антицитокиновой терапии у детей с ПМВС. Тактика ведения пациентов с ПМВС заимствована из ревматологической и гематологической практики лечения наиболее близких состояний, таких как болезнь Kawasaki, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

К настоящему времени не разработано доступных к реализации, четких рекомендаций по выявлению пациентов с вероятным или возможным ПМВС, которые бы позволили определить тактику ведения пациентов на разных этапах оказания помощи.

Проблема ПМВС носит мультидисциплинарный характер. В связи с мультиорганным характером поражения для лечения пациента необходима бригада специалистов, которая будет включать инфекционистов, реаниматологов, кардиологов, ревматологов, врачей лучевой и функциональной диагностики. Для ведения такой группы пациентов в клинике должны быть в наличии реанимационное оборудование и аппаратура по мониторингу состояния сердечно-сосудистой системы, а также хорошо оснащенная лабораторная служба.

На сегодняшний день не существует единого протокола по ведению детей с ПМВС. В доступных зарубежных и отечественных рекомендациях предложено использование антибиотиков, внутривенных иммуноглобулинов, ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора IL6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаб) [22, 31]. Критерии для определения показаний к назначению разных схем терапии пациентов с ПМВС до настоящего момента не разработаны.

Нам неизвестны также отдаленные последствия перенесенного ПМВС, ассоциированного с COVID-19, ведь остается высокой вероятность того, что, как и при болезни Kawasaki, ПМВС может привести к тяжелым кардиоваскулярным осложнениям не только в остром периоде заболевания, но и через какое-то время. Пациенты после перенесенной болезни Kawasaki находятся на диспансерном наблюдении у кардиолога, при ПМВС диспансерный этап до настоящего времени не разработан. Между тем, перенесшим ПМВС детям вне зависимости от его клинического варианта, необходим тщательное диспансерное наблюдение педиатром после выписки из стационара с определением сроков контрольных обследований (показателей гемостаза, электрокардиографии, эхокардиографии), при необходимости и признаках поражения других систем и органов — профильных специалистов (кардиолога, невролога и др.).

В 2020 г. мир впервые столкнулся с глобальной проблемой, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2 и ассоциированным с ним педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом. ПМВС — мультидисциплинарная проблема,

решение которой невозможно без проведения мультицентровых исследований. В Санкт-Петербурге для изучения различных аспектов, связанных с ПМВС, создана рабочая группа, в которую вошли специалисты различных медицинских учреждений города, для накопления данных об эпидемиологии, клинико-патогенетических особенностях, разработки оптимальных схем диагностики и терапии ПМВС, применимых в практическом здравоохранении, для разработки маршрутизации пациентов в остром периоде заболевания и после выписки из стационара, обоснования схем диспансерного наблюдения и реабилитации переболевших.

Прогнозировать динамику эпидемической ситуации, связанной с COVID-19, на данный момент крайне сложно, однако прослеживается связь выраженного роста заболеваемости ПМВС с увеличением общего числа больных в популяции: с весны 2020 г. в США и в ряде европейских стран, с осени 2020 г. в РФ. Единственный реальный способ контроля за заболеваемостью COVID-19 — вакцинация; в перспективе, учитывая тяжесть ПМВС и непредсказуемость его последствий, необходимо рассматривать вакцинацию от COVID-19 не только взрослого населения, но и детей и подростков.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021 Apr (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088–95. PMID: 32202343 DOI: 10.1111/apa.15270.
3. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 431. PMID: 32719759 DOI: 10.3389/fped.2020.00431.
4. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 2020; 18: 250. PMID: 32762696 DOI: 10.1186/s12916-020-01719-2.
5. Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Рычкова С. В., Бабаченко И. В., Федоров В. В., Улуханова Л. У. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (3): 12–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20.
6. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 88–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm7003e1. PMID: 33476314; PMCID: PMC7821770.
7. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020; 10 (6): 537–40. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 669–77. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
10. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (8): 453–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
11. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021; 31 (3): 110–5. DOI: 10.1016/j.paed.2020.12.003. PMID: 33391390; PMCID: PMC7762804.
12. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–4. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. PMID: 32828177; PMCID: PMC7440866.
13. Брегель Л. В., Костик М. М., Фелль Л. З., Ефремова О. С., Соболева М. К., Крупская Т. С. и др. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 209–19. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219.
14. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(3): 481–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982. PMID: 26865703.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
16. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. 2020; 12; 183 (4): 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016. PMID: 32966765; PMCID: PMC7474869.
17. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–95.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034. PMID: 32991843; PMCID: PMC7489877.
18. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 18: 1–16. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
19. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 11: 10.1002/ppul.25245. DOI: 10.1002/ppul.25245. PMID: 33428826; PMCID: PMC801339.
20. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021; 10 (1): 121–35. DOI: 10.21037/tp-20-188. PMID: 33633944; PMCID: PMC7882293.
21. Daskalakis D. Health Alert# 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 // NYC Health [Internet]. 2020 May [cited 2021 Apr 07]. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
22. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100527. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
23. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (10): 1089–104. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1659726. PMID: 31456443.

24. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
25. Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020; 178: 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
26. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 May 01 (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
27. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children //New York State of Opportunity. Department of Health. 2020 May 06 (cited 2021 Jan 24). Available from: https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf.
28. Лобзин Ю. В., Вильниц А. А., Костик М. М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13 (1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>.
29. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006; 82 (2): 59–71. DOI: 10.2183/pjab.82.59. PMID: 25792773; PMCID: PMC4323050.
30. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17 (5): 597–600. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.
31. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. *Методические рекомендации*. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021 Apr (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1088–95. PMID: 32202343 DOI: 10.1111/apa.15270.
3. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020; 8: 431. PMID: 32719759 DOI: 10.3389/fped.2020.00431.
4. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med*. 2020; 18: 250. PMID: 32762696 DOI: 10.1186/s12916-020-01719-2.
5. Uskov AN, Lobzin JuV, Rychkova SV, Babachenko IV, Fedorov VV, Uluhanova LU i dr. Techenie novoj koronavirusnoj infekcii u detej: nekotorye aspekty monitoringa zaboлеваemosti i analiza letal'nosti. *Zhurnal infekologii*. 2020; 12 (3): 12–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20. Russian.
6. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 88–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm7003e1. PMID: 33476314; PMCID: PMC7821770.
7. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020; 10 (6): 537–40. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 669–77. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
10. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (8): 453–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
11. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021; 31 (3): 110–5. DOI: 10.1016/j.paed.2020.12.003. PMID: 33391390; PMCID: PMC7762804.
12. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–4. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. PMID: 32828177; PMCID: PMC7440866.
13. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaja TS i dr. Bolezn' Kawasaki i mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom pri infekcii COVID-19 u detej. *Pediatrija im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (6): 209–19. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219. Russian.
14. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(3):481–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982. PMID: 26865703.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
16. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. 2020; 12; 183 (4): 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016. PMID: 32966765; PMCID: PMC7474869.
17. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–95.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034. PMID: 32991843; PMCID: PMC7489877.
18. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 18: 1–16. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
19. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 11: 10.1002/ppul.25245. DOI: 10.1002/ppul.25245. PMID: 33428826; PMCID: PMC801339.
20. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021; 10 (1): 121–35. DOI: 10.21037/

- tp-20-188. PMID: 33633944; PMCID: PMC7882293.
21. Daskalakis D. Health Alert# 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 // NYC Health [Internet]. 2020 May [cited 2021 Apr 07]. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
 22. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
 23. Jindal AK, Palaria RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (10): 1089–104. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1659726. PMID: 31456443.
 24. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
 25. Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020; 178: 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
 26. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 May 01 (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
 27. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. 2020 May 06 (cited 2021 Jan 24). Available from: https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf.
 28. Lobzin JuV, Vilnic AA, Kostik MM i dr. *Pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshennye problemy*. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13 (1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>. Russian.
 29. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006; 82 (2): 59–71. DOI: 10.2183/pjab.82.59. PMID: 25792773; PMCID: PMC4323050.
 30. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17 (5): 597–600. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.
 31. Aleksandrovich JuS, Alekseeva EI, Bakradze MD i dr. *Osobennosti klinicheskikh pojavlenij i lechenija zabojevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), u detej. Metodicheskie rekomendacii. Versija 2*. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2020; 17 (3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123. Russian.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АМИНОКИСЛОТНО-ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ ЗОЛОТИСТЫМ ХОМЯКАМ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗАРАЖЕННЫМ SARS-COV-2

Д. С. Лаптев¹✉, Г. А. Протасова¹, С. Г. Петунов¹, А. С. Радиллов¹, С. В. Чепур², А. С. Гоголевский², В. А. Мясников², М. А. Тюнин², А. В. Смирнова²¹ Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны, Санкт-Петербург, Россия

Распространение коронавирусной инфекции до масштабов мировой пандемии и отсутствие эффективных средств патогенетической терапии COVID-19 являются вызовом для всей фармакологической отрасли. Целью данной работы было оценить эффективность лечебно-профилактического применения аминокислотно-пептидного комплекса (АПК) на самцах сирийских хомяков, подвергнутых заражению SARS-CoV-2 интраназальным введением 26 мкл культуры вируса титром 4×10^4 ТЦД₅₀/мл. Лечебно-профилактическое применение АПК позволяет снизить поражение легких при моделировании COVID-19. Меньший, по сравнению с группой положительного контроля, на 15,2% (тенденция) весовой коэффициент легких свидетельствует о менее выраженном их отеке. Результаты микроскопического исследования показали отсутствие альвеолярного отека, атипичных гипертрофированных форм альвеолоцитов II типа, фибризации легочной паренхимы. Отмечено усиление макрофагальной реакции, которое, вероятно, является отражением активации АПК регенераторных процессов в тканях легких. В селезенке животных, получавших АПК в лечебно-профилактических целях, выявлена меньшая степень гиперемии с участками кровоизлияний. Отсутствие статистически значимой ($p < 0,05$) отрицательной динамики массы тела при лечебно-профилактическом применении АПК отражает снижение общей тяжести течения заболевания COVID-19. Использование АПК по лечебной схеме после заражения SARS-CoV-2 оказалось неэффективным. Таким образом, применение препарата на основе АПК в качестве лечебно-профилактического средства вызывает снижение отека легких и уменьшение морфологических признаков повреждения легочной ткани у самцов сирийских хомяков, подвергнутых заражению SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, отек легких, атипичные пневмоциты, сирийские хомяки**Вклад авторов:** Д. С. Лаптев, Г. А. Протасова, В. А. Мясников, М. А. Тюнин, А. В. Смирнова — экспериментальная часть, сбор информации, обработка данных; С. Г. Петунов — обработка и интерпретация данных; А. С. Радиллов — научный замысел, консультирование; С. В. Чепур — организация экспериментальной части работы, разработка *in vivo* модели COVID-19; А. С. Гоголевский — организация экспериментальной части работы. Все авторы участвовали в подготовке и редактировании рукописи статьи.**Соблюдение этических стандартов:** исследование выполняли с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.✉ **Для корреспонденции:** Денис Сергеевич Лаптев
ст. Капитолово, корп. 93, г. п. Кузьмолловский, Всеволожский район, 188663; lapden@mail.ru**Статья получена:** 21.05.2021 **Статья принята к печати:** 06.06.2021 **Опубликована онлайн:** 16.06.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.011

EVALUATION OF EFFICACY OF THE AMINO ACID-PEPTIDE COMPLEX ADMINISTERED INTRAGASTRICALLY TO GOLDEN HAMSTERS EXPERIMENTALLY INFECTED WITH SARS-COV-2

Laptev DS¹✉, Protasova GA¹, Petunov SG¹, Radilov AS¹, Chepur SV², Gogolevskiy AS², Myasnikov VA², Tyunin MA², Smirnova AV²¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology under FMBA, Leningrad region, Russia² State Research and Testing Military Medicine Institute under the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

The development of coronavirus infection outbreak into a pandemic, coupled with the lack of effective COVID-19 therapies, is a challenge for the entire pharmaceutical industry. This study aimed to assess the treatment and preventive efficacy of the amino acid-peptide complex (APC) in male Syrian hamsters infected with SARS-CoV-2 (intranasal administration of 26 µl of the virus culture, titer of 4×10^4 TCD₅₀/ml). In a modeled COVID-19 case, APC administered for treatment and preventive purposes reduced lung damage. Compared to the positive control group, test group had the lung weight factor 15.2% smaller (trend), which indicates a less pronounced edema. Microscopic examination revealed no alveolar edema, atypical hypertrophied forms of type II alveolocytes, pulmonary parenchyma fibrinization. The macrophage reaction intensified, which is probably a result of the APC-induced activation of regenerative processes in the lung tissues. Spleens of the animals that received APC for therapeutic and preventive purposes were less engorged and had fewer hemorrhages. The decrease of body weight of the test animals that received APC for treatment and prevention was insignificant ($p < 0.05$), which indicates a less severe course of COVID-19. Administered following a purely therapeutic protocol, APC proved ineffective against SARS-CoV-2 post-infection. Thus, APC-based drug used as a therapeutic and preventive agent reduces pulmonary edema and makes morphological signs of lung tissue damage less pronounced in male Syrian hamsters infected with SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, pulmonary edema, atypical pneumocytes, Syrian hamsters**Author contribution:** Laptev DS, Protasova GA, Myasnikov VA, Tyunin MA, Smirnova AV — experiment, information collection, data processing; Petunov SG — data processing and interpretation; Radilov AS — scientific concept, consulting; Chepur SV — experiment organization, COVID-19 *in vivo* model development; Gogolevskiy AS — experiment organization. All authors participated in the manuscript authoring and editing.**Compliance with ethical standards:** the study was conducted in conformity to the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.✉ **Correspondence should be addressed:** Denis S. Laptev
Kapitolovo, str. 93, r.p. Kuzmolovsky, Vsevolozhsky r., 188663; lapden@mail.ru**Received:** 21.05.2021 **Accepted:** 06.06.2021 **Published online:** 16.06.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.011

На рубеже 2019–2020 гг. коронавирус SARS-CoV-2, приводящий к развитию COVID-19, несмотря на все принимаемые карантинные меры, быстро распространился сначала в китайских провинциях, а затем и по всему миру. Уже к марту 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, коронавирусная инфекция достигла пандемических масштабов.

Согласно литературным данным, «входными воротами» инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, являются клетки, экспрессирующие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2): эпителий респираторных путей, альвеолоциты, сосудистый эндотелий, эпителий желудочно-кишечного тракта, миокард и некоторые отделы ЦНС [1]. Вирус размножается в альвеолоцитах II типа, высвобождая большое количество вирусных частиц. Клетки подвергаются апоптозу, что в свою очередь нарушает процессы легочной вентиляции и перфузии, способствует накоплению жидкости в альвеолах и определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения [2].

Результатом совместных исследований ученых многих стран стала успешная разработка вакцин от SARS-CoV-2 [3], что при проведении масштабной кампании по вакцинации населения позволит значительно снизить количество случаев тяжелого течения заболевания и летальных исходов. Однако на сегодняшний день остается острым вопрос разработки эффективных и безопасных фармакологических средств предотвращения развития угрожающих жизни человека клинических проявлений COVID-19 [4]. Идет активная разработка инновационных и экономически эффективных терапевтических средств, снижающих риск развития осложнений COVID-19 на основе моноклональных антител [5, 6], а также новых подходов к подавлению «цитокинового шторма» с применением опиоидных пептидов, ингибирующих экспрессию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, через подавление транслокации активного димера ядерного фактора каппа В (NF-κB) [7].

Наиболее подходящей и доступной экспериментальной моделью доклинической оценки эффективности фармакологических препаратов в отношении респираторной дисфункции, развивающейся при COVID-19, являются сирийские хомяки [8]. Клинические особенности, вирусная кинетика, гистопатологические изменения и иммунные реакции у этих животных, инфицированных SARS-CoV-2, очень близки к описанным у пациентов с коронавирусной инфекцией [9]. Так, выраженные клинические признаки COVID-19 у животных наблюдали в течение первой недели после заражения вирусом. Учащенное дыхание и потерю массы тела сопровождали гистопатологические изменения от начальной экссудативной фазы диффузного повреждения альвеол с обширным апоптозом до более поздней пролиферативной фазы репарации тканей. Отмечена также атрофия селезенки, вероятно, связанная с выраженной активацией цитокинов [10].

Поскольку основными причинами летальных исходов при COVID-19 являются отек легких, пневмония и дыхательная недостаточность вследствие поражения вирусом альвеолярных клеток в респираторных отделах легкого, представляется целесообразным доклиническое изучение препарата на основе аминокислотно-пептидного комплекса (АПК), для которого в пилотном исследовании на модели изолированных легких крысы (*ex vivo*) показано противоотечное действие. Протекторный эффект выражался в меньшей (в 1,5 раза) скорости нарастания

массы изолированного органокомплекса легкие-сердце в опытной группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$) в течение перфузии (90 мин), что отражает скорость и степень развития отека легких [11].

Таким образом, целью данной работы является проведение оценки эффективности лечебного и лечебно-профилактического применения экспериментального АПК в модели COVID-19, реализованной на самцах сирийских хомяков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение вируса SARS-CoV-2 проводили из клинического образца, полученного от больного пациента. Орофарингеальный мазок отбирали в 15-миллиметровую пробирку со средой DMEM (Lonza; Швейцария) без сыворотки и транспортировали в лабораторию. В тот же день образец фильтровали через шприцевой фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Выделение и накопление вируса производили на культуре клеток Vero (B) (БиолоТ; Россия) в среде EMEM с L-глутамином (БиолоТ; Россия) с 2%-м содержанием фетальной бычьей сыворотки (БиолоТ; Россия) и 1%-м содержанием антибиотика-антимикотика (Gibco; США). После каждого пассажа с помощью метода обратной транскрипции, совмещенной с полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ), определяли наличие искомого вируса и увеличение его титра по отношению к исходной пробе с использованием коммерческого набора «Detection Kit for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) RNA (PCR-Fluorescence Probing)» (Университет Сун Ят-сен; Китай). В результате оценки нуклеотидной последовательности используемого вируса установлена его принадлежность к подклауду GR. Инфекционную активность SARS-CoV-2 определяли на культуре клеток Vero (B) в 96-луночных планшетах, тканевую цитопатическую дозу (ТЦД) вычисляли по методу Рида и Менча [12]. Для заражения животных использовали пятый пассаж вирусной культуры с титром 4×10^4 ТЦД₅₀/мл. Введение вируса осуществляли интраназально механическим дозатором типа эппендорф по 13 мкл в каждую ноздрю с контролем вдоха.

Исследования проводили на аутбредных самцах золотистых сирийских хомяков *Mesocricetus auratus* в возрасте 4–6 недель (масса тела 80–100 г), полученных из питомника ЗАО «НПО «Дом фармации» (Санкт-Петербург). Животных содержали в условиях, согласно требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. об охране животных, используемых в научных целях [13]. В помещениях контролировали параметры микроклимата (температуру, влажность, кратность воздухообмена), а также качество кормов и подстилочного материала. Животные получали стандартную диету, представленную в виде гранулированного корма. Режим освещения — 12 ч день /12 ч ночь.

После рандомизации по массе тела животных распределили на четыре подопытные группы по 10 самцов в каждой.

Группа № 1: ежедневное внутрижелудочное (в/ж) введение АПК в дозе 75 мг/кг в течение 7 дней — отрицательный контроль.

Группа № 2: однократное заражение животных SARS-CoV-2 — положительный контроль.

Группа № 3: введение в/ж АПК в дозе 75 мг/кг в течение 14 дней. На восьмой день эксперимента —

заражение животных культурой SARS-CoV-2 — *лечебно-профилактическая схема*.

Группа № 4: однократное заражение хомяков SARS-CoV-2 с последующим введением АПК курсом в течение 7 дней — *лечебная схема*.

После введения SARS-CoV-2 животных наблюдали два раза в день на наличие признаков заболевания COVID-19 (взъерошенный мех, сгорбленная поза, затрудненное дыхание, анорексия, вялость) [14]. Массу тела регистрировали один раз в день в течение периода исследования.

На восьмой день после заражения SARS-CoV-2 всех животных подвергали эвтаназии путем передозировки общего анестетика (раствор «Ксила» 20,0 мг/мл и раствор «Золетил 100» 50,0 мг/мл, в соотношении 1 : 1, в объеме 1,0 мл на 1,0 кг массы тела, внутримышечно), после чего был осуществлен забор внутренних органов (легкие, сердце, селезенка) для оценки их массовых коэффициентов (отношение массы органа (мг) к общей массе (г)) и последующего патоморфологического анализа.

Внутренние органы фиксировали в формалине (10%), проводку органов осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого цикла Tissue-Tek VIP (Sakura; Япония), заливку внутренних органов в парафин проводили на станции парафиновой заливки Tissue-Tek TEC (Sakura; Япония). Фиксированные срезы толщиной 5 мкм были изготовлены на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 (Sakura; Япония). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином на соединительную ткань по Ван Гизону, на фибрин по Вейгерту, а также использовали гистохимический метод выявления нуклеиновых кислот (метиловым зеленым — пиронином) по методу Браше. Приготовленные гистологические срезы анализировали с помощью микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss; Германия) с цветной цифровой фотокамерой ProgRes CFscan (Carl Zeiss; Германия), оснащенной программным обеспечением для видеодокументирования полученных результатов.

Статистическую обработку проводили в программе «GraphPad Prism 5.04» (GraphPad Software; США). Для сравнения результатов при нормальном распределении данных использовали *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок. При распределении данных, отличных

от нормального, применяли критерий Уилкоксона для связанных выборок. Для оценки межгрупповых различий применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования установлено, что животные, подвергнутые заражению SARS-CoV-2, статистически значимо теряют массу тела в экспериментальных группах № 2 и № 4 по сравнению с контрольной (табл. 1). При этом в группе животных № 3, получавших АПК по лечебно-профилактической схеме, статистически значимой потери массы тела не выявлено.

Во всех экспериментальных группах животных показано статистически значимое увеличение массового коэффициента легких по сравнению с отрицательным контролем (АПК), однако в группе № 3 (лечебно-профилактическая схема) это увеличение было наименее выраженным (табл. 2). Кроме того, в группе животных № 3 отмечено статистически значимое снижение массового коэффициента селезенки.

При патоморфологическом анализе легких у животных группы № 1 (у трех из пяти животных) выявлены немногочисленные участки альвеолярных кровоизлияний и ателектазов. Помимо этого, были отмечены периваскулярные инфильтраты преимущественно лимфоцитарного состава. Выявленные изменения расценивали как спонтанную патологию, вызванную проведением эвтаназии.

При микроскопическом исследовании паренхимы легких у всех подопытных животных группы № 2 наблюдали диффузное альвеолярное поражение, проявляющееся интраальвеолярным отеком с примесью эритроцитов, макрофагов, слущенных поврежденных альвеоцитов, лимфоцитов (рис. 1А) и альвеолярными кровоизлияниями. Сосудистые повреждения характеризовались тромбозами, периваскулярными отеками и полиморфноклеточными инфильтратами, плазматизацией межальвеолярных перегородок и стенок мелких сосудов (рис. 1Б). Выявлены также гиперплазия и гипертрофия альвеолоцитов II типа, пневмоциты имели атипичную неправильную форму с увеличенными ядрами и ядрышками (рис. 2А). Для более четкой визуализации атипичных форм альвеолоцитов

Таблица 1. Масса тела сирийских хомяков, подвергнутых заражению SARS-CoV-2; представлены абсолютные и относительные данные в виде $M \pm SE$ ($n = 10$)

№ группы животных	Схема эксперимента	Фон, г	На 7-е сутки после заражения, г	Соотношение массы и фона на 7-е сутки после заражения, %
1	АПК	105,1 ± 3,5	101,3 ± 3,9	96,3 ± 1,0
2	SARS-CoV-2	105,4 ± 2,6	95,0 ± 2,7*	90,1 ± 1,1*
3	SARS-CoV-2 + АПК по лечебно-профилактической схеме	106,1 ± 2,9	98,6 ± 2,6	93,0 ± 1,4
4	SARS-CoV-2 + АПК по лечебной схеме	107,6 ± 4,6	96,6 ± 3,4	90,0 ± 1,3*

Примечание: * — статистически значимое отличие от фона; * — статистически значимое отличие от группы животных № 1.

Таблица 2. Массовые коэффициенты внутренних органов сирийских хомяков, подвергнутых заражению SARS-CoV-2 ($M \pm SE$; $n = 10$)

№ группы животных	Схема эксперимента	Массовый коэффициент легких	Массовый коэффициент селезенки
1	АПК	6,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
2	SARS-CoV-2	10,5 ± 0,6*	1,7 ± 0,1
3	SARS-CoV-2 + АПК по лечебно-профилактической схеме	8,9 ± 0,6*	1,4 ± 0,1*
4	SARS-CoV-2 + АПК по лечебной схеме	9,5 ± 0,5*	1,5 ± 0,2

Примечание: * — статистически значимое отличие от группы животных № 1; * — статистически значимое отличие от группы животных № 2.

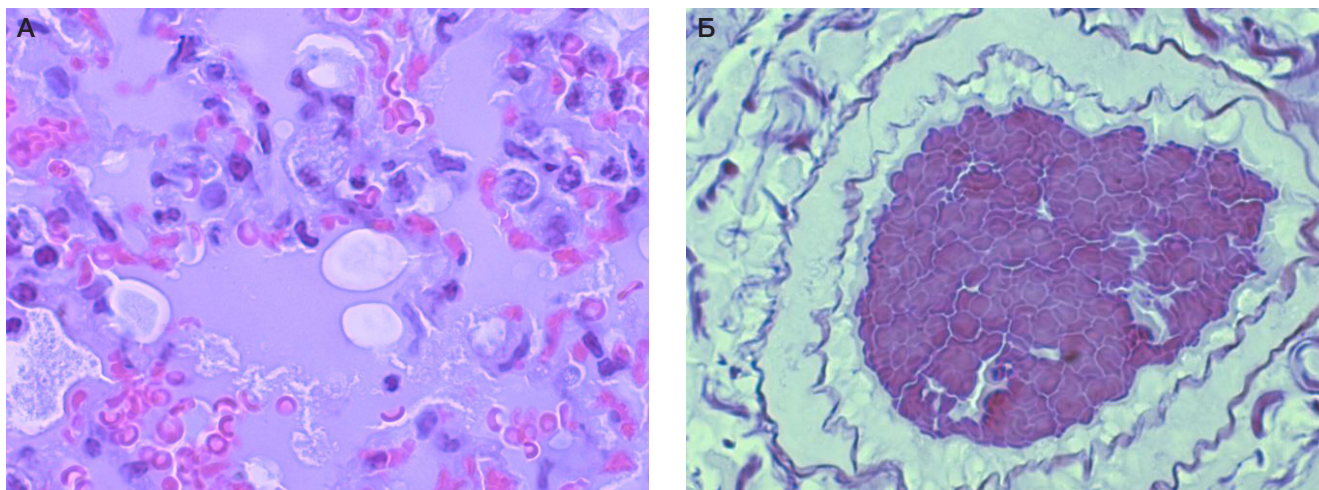


Рис. 1. Легкое. Группа № 2. **А.** Альвеолярный отек (окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 1000$). **Б.** Тромбоз (окрашивание на фибрин по Вейгерту; ув. $\times 650$)

проведено гистохимическое окрашивание нуклеиновых кислот по методу Браше (рис. 2Б).

У двух подопытных животных второй группы в легких были отмечены очаги пролиферации фибробластов с разрастанием грануляционной ткани. Отложение фибрина в паренхиме легких, выявленного с использованием окраски на фибрин по Вейгерту, носило диффузный характер (рис. 3А–В).

Для патоморфологической картины легких в группе № 3 (лечебно-профилактическая схема) было характерно отсутствие у четырех из пяти животных альвеолярного отека легких. При микроскопии легких выявлены перибронхиальные и периваскулярные инфильтраты, участки микрокровоизлияний в паренхиме легких (у трех из пяти животных), кроме того, отмечены гиперплазия альвеолоцитов II типа и усиление макрофагальной реакции (рис. 4А, Б). Гипертрофию и атипию альвеолоцитов наблюдали лишь у одного из пяти животных. Анализ окрашенных гистологических препаратов легких на фибрин по методу Вейгерта у данной группы не выявил фибринизации паренхимы (рис. 3Г).

Патоморфологические изменения в легких у животных подопытной группы № 4 имели схожий характер с деструктивными изменениями паренхимы легких животных группы № 2.

При анализе гистологических препаратов сердца не было обнаружено каких-либо морфологических различий

между подопытными группами, за исключением двух животных — одного из группы № 1 (контрольной), у которого был выявлен перикардит, и животного из группы № 4, у которого были выявлены перикардит, миокардит, зона некроза и кровоизлияния.

При микроскопическом исследовании селезенки установлено, что фолликулярные структуры белой пульпы и реактивные центры не изменены, уровень митозов в пределах контроля. В красной пульпе селезенки было отмечено скопление клеток плазмочитарного ряда, различной степени зрелости в той или иной степени выраженности в каждой из обследованных групп (у двух из пяти животных в группах № 1, 2 и 3, у трех из пяти животных в группе № 4). Плазматические клетки выявляли с помощью гистохимического окрашивания метиловым зеленым — пиронином по методу Браше. Помимо этого, наблюдали гиперемию с участками кровоизлияний у животных всех изучаемых групп, наиболее выраженные изменения отмечены в группах № 2 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечебно-профилактическое применение препарата на основе АПК в экспериментальной модели COVID-19, реализованной на сирийских хомяках, позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания, что выражается в меньшем снижении массы тела животных, как

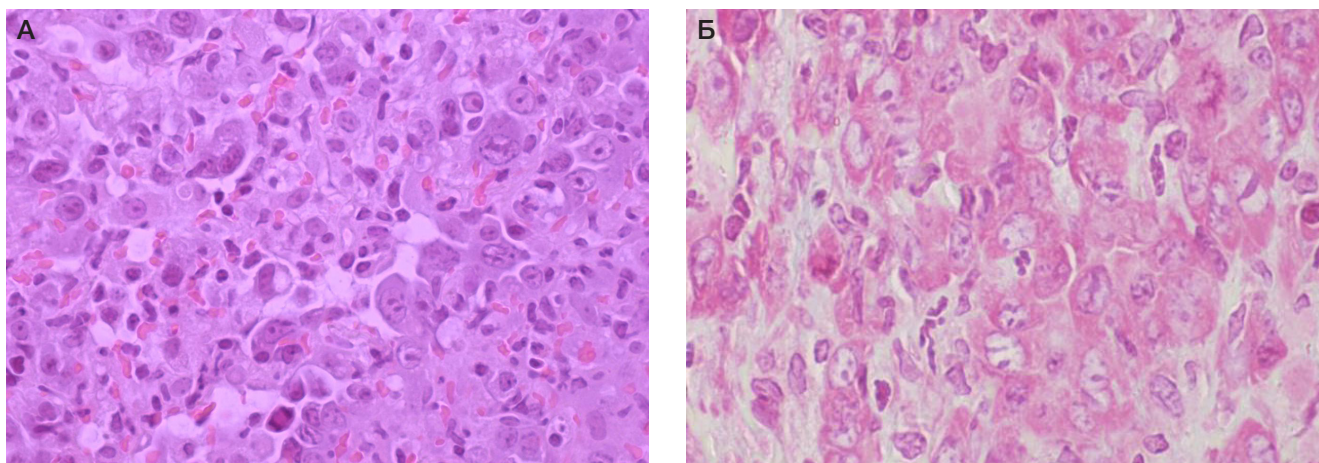


Рис. 2. Легкое. Группа № 2. **А.** Диффузное альвеолярное повреждение, гипертрофированные атипичные альвеолоциты II типа (окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 650$). **Б.** РНК цитоплазмы атипичных альвеолоцитов II типа окрашены в розово-красный цвет, гистохимический метод по Браше (окрашивание пиронином — метиловым зеленым; ув. $\times 1000$)

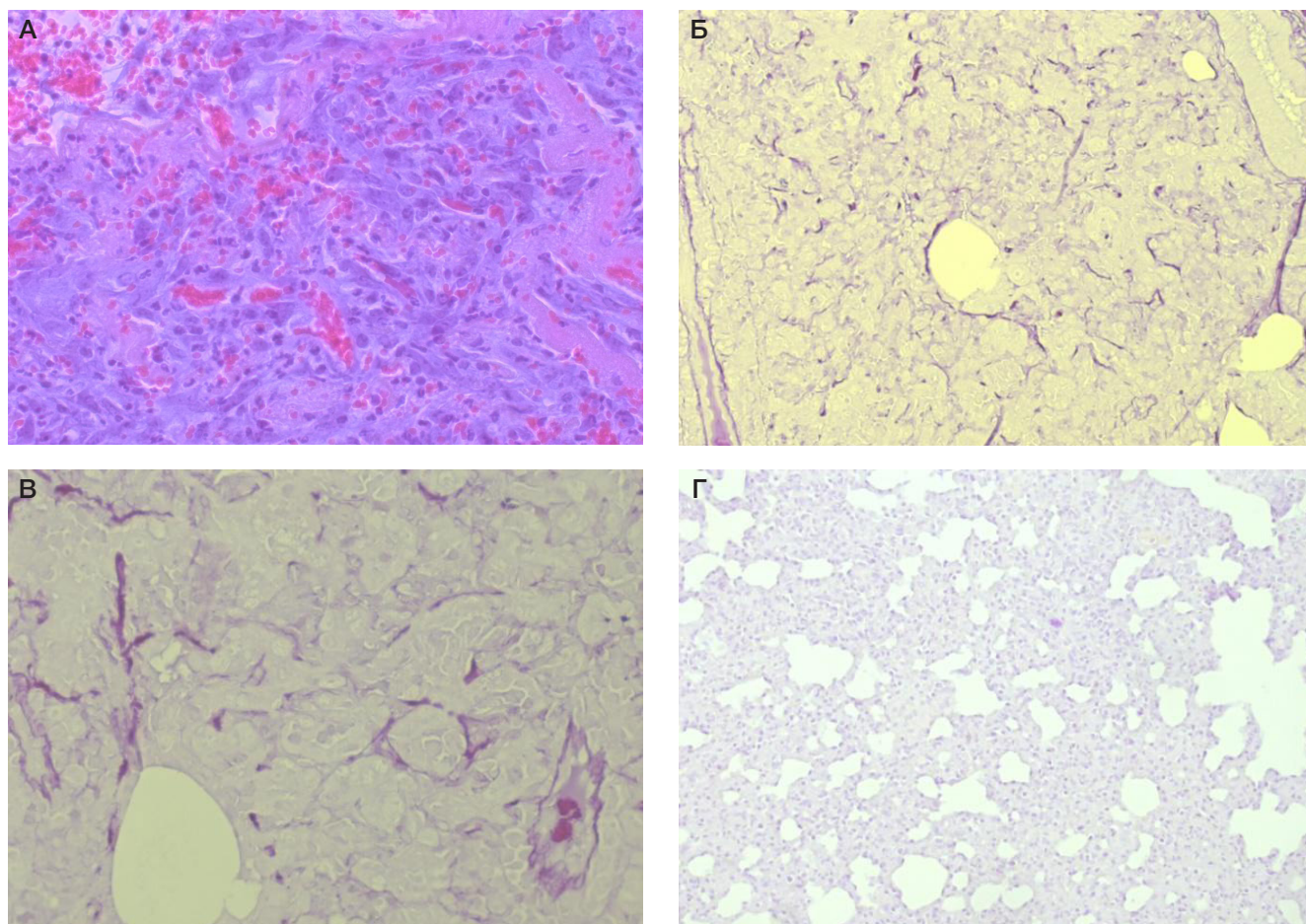


Рис. 3. Легкое. Группа № 2. **А.** Проплиферация фибробластов, очаговый фиброз, кровоизлияние (окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 400$). **Б.** Диффузное отложение фибрина в паренхиме (ув. $\times 200$). **В.** Отложения фибрина в паренхиме легких (ув. $\times 400$). **Г.** Группа № 3, отсутствие фибрина (окрашивание на фибрин по Вейгерту; ув. $\times 200$)

интегрального показателя, характеризующего общее состояние организма, подвергнутого заражению SARS-CoV-2. Тенденция к снижению массы тела хомяков в контрольной группе, получавших АПК, вероятно, связана с его стимулирующим влиянием на энергетический метаболизм и активацией катаболических процессов [15].

Снижение массового коэффициента легких свидетельствует об уменьшении выраженности отека и подтверждает ранее сделанное предположение о наличии у исследуемого препарата противоотечного действия, выявленного на модели изолированных легких [11]. Данный эффект АПК может быть опосредован ограничением проницаемости аэрогематического барьера в результате поддержания активными компонентами препарата энергетического метаболизма клеток, регуляции усвоения глюкозы путем непосредственной транслокации транспортеров семейства GLUT на плазматическую мембрану, что обуславливает перспективность его применения при митохондриальной дисфункции [15].

Патоморфологическое исследование легких показало, что однократное интраназальное введение подопытным животным раствора с SARS-CoV-2 в объеме 26 мкл (титр вируса 4×10^4 ТЦД₅₀/мл) приводило к заболеванию сирийских хомяков COVID-19 и проявлялось диффузным альвеолярным повреждением легких с поражением сосудов, соответствующим ранней экссудативной стадии заболевания [16].

В результате патоморфологического анализа определены основные критерии оценки гистологических препаратов

легких: наличие альвеолярного отека, внутриальвеолярных кровоизлияний, гиперплазии, гипертрофии и атипии альвеолоцитов II типа, пролиферации фибробластов, сосудистых повреждений паренхимы легких (периваскулярные отеки, инфильтраты, тромбы и т. п.).

Проведенная сравнительная патоморфологическая оценка легких у животных, подвергнутых заражению SARS-CoV-2 и получавших АПК по лечебно-профилактической схеме (группа № 3), и подопытных животных группы № 2 (положительный контроль) выявила определенные различия в гистопатологических изменениях. Так, у животных группы № 3, получавших АПК в качестве лечебно-профилактического средства, не обнаружены альвеолярный отек, атипичные и гипертрофированные формы альвеолоцитов II типа, а также показано отсутствие фибринизации паренхимы легких. У всех животных данной группы было отмечено усиление макрофагальной реакции, что, скорее всего, можно расценить как активацию регенераторных процессов в легких.

При патоморфологическом анализе гистологических препаратов легких, сердца и селезенки подопытных животных, получавших АПК по лечебной схеме (группа животных № 4), отмечены отек легких, кровоизлияния, гипертрофия и атипия альвеолоцитов, сосудистые повреждения. Характер выявленных деструктивных изменений в целом соответствовал таковому у животных группы № 2.

Использование АПК по лечебной схеме не оказало значимого влияния на течение инфекционного процесса.

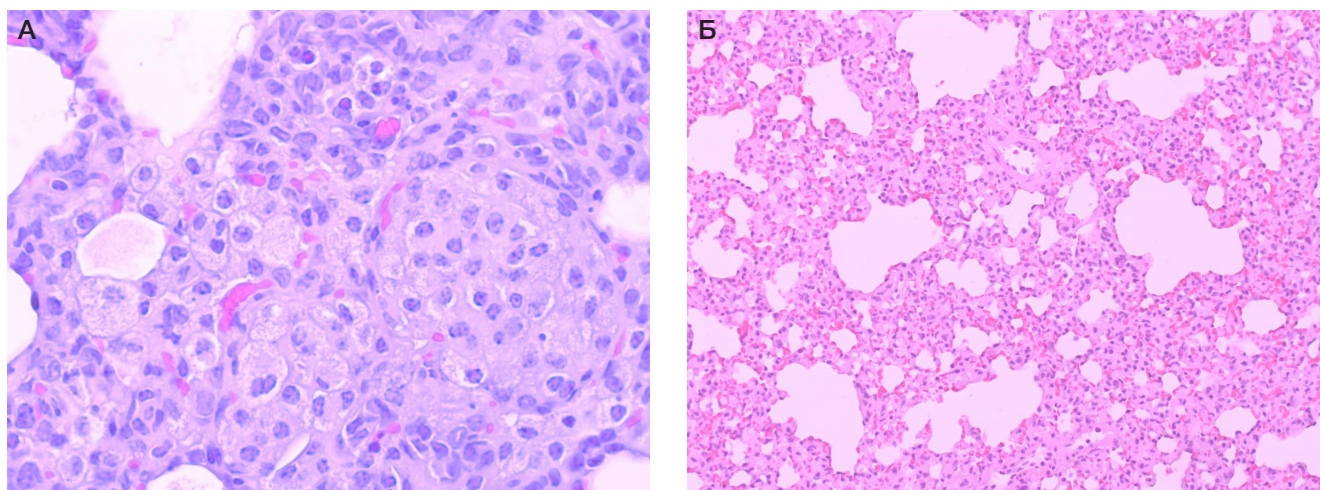


Рис. 4. Легкое. Группа № 3. **А.** Полиморфноклеточная инфильтрация, усиление макрофагальной реакции (ув. $\times 650$). **Б.** Отсутствие диффузного альвеолярного повреждения легких (окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$)

Установленный факт соответствует данным литературы о большей эффективности при COVID-19 профилактического применения некоторых фармакологических средств в сравнении с лечебным, что может быть связано с вирулентностью SARS-CoV-2, высокой скоростью репликации и быстрым развитием клинических проявлений заболевания [17, 18].

ВЫВОДЫ

Применение препарата на основе АПК в качестве лечебно-профилактического средства вызывает снижение выраженности отека легких и уменьшение морфологических признаков повреждений легочной ткани у самцов сирийских хомячков, подвергнутых заражению SARS-CoV-2.

Литература

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–73.
2. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М., Демура С. А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-COV-2. *Судебная медицина*. 2020; 2: 8–30.
3. Heinz FX, Stiasny K. Profiles of current COVID-19 vaccines. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 1–13. DOI: 10.1007/s00508-021-01835-w.
4. DeFrancesco L. COVID-19 antibodies on trial. *Nat Biotechnol*. 2020; 38: 1242–52. DOI: 10.1038/s41587-021-00813-x.
5. Brouwer JM, Caniels TG, Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020; 369: 643–50.
6. Tortorici A, Beltramello M, Lempp FA, Pinto D, Dang HV, Rosen LE. Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science*. 2020; 370: 950–7. DOI: 10.1126/science.abe3354.
7. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Скворцова В. И. Опиоидэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма». *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 14–23.
8. Sia SF, Yan LM, Chin AH, Fung K, Choy KT, Wong AL, et al. Pathogenesis and transmission of SARSCoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020; 583 (7818): 834–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5.
9. Imaia M, Iwatsuki-Horimoto K, Hattab M, Loeber S, Halffmann PJ. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *PNAS*. 2020; 117 (28): 16587–95. DOI: 10.1073/pnas.2009799117.
10. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (9): 2428–46. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.
11. Лаптев Д. С., Петунов С. Г., Нечайкина О. В., Бобков Д. В., Радилов А. С. Использование экспериментальных моделей *ex vivo* для разработки средств патогенетической терапии и профилактики осложнений COVID-19. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; 22 (4): 6–13. DOI: 10.47183/mes.2020.020.
12. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Hygiene*. 1938; 27: 493–7.
13. Рыбакова А. В., Макарова М. Н. Санитарный контроль экспериментальных клиник (вивариев) в соответствии с локальными и международными требованиями. *Международный вестник ветеринарии*. 2015; 4: 81–89.
14. Nambulli S, Xiang Y, Tilston-Lunel NL, Rennick LJ, Sang Z, Klimstra WB, et al. Inhalable Nanobody (PiN-21) prevents and treats SARS-CoV-2 infections in Syrian hamsters at ultra-low doses. *Sci Adv*. 2021; 7 (22): eabh0319. DOI: 10.1126/sciadv.abh0319.
15. Barnes K, Ingram JC, Porras OH, Barros LF, Hudson ER, Fryer LG, et al. Activation of GLUT1 by metabolic and osmotic stress: potential involvement of AMP activated protein kinase. *J Cell Sci*. 2002; 115: 2433–42.
16. Забозлаев Ф. Г., Кравченко Э. В., Галлямова А. Р., Летуновский Н. Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 60–76.
17. Baum BA, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-CoV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370: 1110–5.
18. Hartman AL, Nambulli S, McMillen CM, White AG, Tilston-Lunel NL, Albe JR, et al. SARS-CoV-2 infection of African green monkeys results in mild respiratory disease discernible by PET/CT imaging and shedding of infectious virus from both respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS Pathog*. 2020; 16 (9): e1008903. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008903.

References

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–73.
2. Kogan EA, Berezovskij YuS, Procenko DD, Bagdasarjan TR, Grecov EM, Demura SA, i dr. Patologicheskaja anatomija infekcii, vyzvannoj SARS-COV-2. *Cudebnaja medicina*. 2020; 2: 8–30. Russian.
3. Heinz FX, Stiasny K. Profiles of current COVID-19 vaccines. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 1–13. DOI: 10.1007/s00508-021-01835-w.
4. DeFrancesco L. COVID-19 antibodies on trial. *Nat Biotechnol*. 2020; 38: 1242–52. DOI: 10.1038/s41587-021-00813-x.
5. Brouwer JM, Caniels TG, Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020; 369: 643–50.
6. Tortorici A, Beltramello M, Lempp FA, Pinto D, Dang HV, Rosen LE. Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science*. 2020; 370: 950–7. DOI: 10.1126/science.abe3354.
7. Karkischenko VN, Pomytkin IA, Skvortsova VI. The Opioidergic System of Immune Cells: A New Pharmacological Target in the Therapy of "Cytokine Storm". *Journal Biomed*. 2020; 16 (4): 14–23. Russian.
8. Sia SF, Yan LM, Chin AH, Fung K, Choy KT, Wong AL, et al. Pathogenesis and transmission of SARSCoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020; 583 (7818): 834–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5.
9. Imaia M, Iwatsuki-Horimoto K, Hattab M, Loeber S, Halfmann PJ. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *PNAS*. 2020; 117 (28): 16587–95. DOI: 10.1073/pnas.2009799117.
10. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (9): 2428–46. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.
11. Laptev DS, Petunov SG, Nechaykina OV, Bobkov DV, Radilov AS. Using experimental ex vivo models to develop COVID-19 pathogenetic therapy and complications prevention agents. *Extreme Medicine*. 2020; (4): 6–12. DOI: 10.47183/mes.2020.020. Russian.
12. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Hygiene*. 1938; 27: 493–7.
13. Rybakova AV, Makarova MN. Sanitarnyj kontrol' jeksperimental'nyh klinik (vivarij) v sootvetstvii s lokal'nymi i mezhdunarodnymi trebovanijami. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. 2015; 4: 81–89. Russian.
14. Nambulli S, Xiang Y, Tilston-Lunel NL, Rennick LJ, Sang Z, Klimstra WB, et al. Inhalable Nanobody (PiN-21) prevents and treats SARS-CoV-2 infections in Syrian hamsters at ultra-low doses. *Sci Adv*. 2021; 7 (22): eabh0319. DOI: 10.1126/sciadv.abh0319.
15. Barnes K, Ingram JC, Porras OH, Barros LF, Hudson ER, Fryer LG, et al. Activation of GLUT1 by metabolic and osmotic stress: potential involvement of AMP activated protein kinase. *J Cell Sci*. 2002; 115: 2433–42.
16. Zabozaev FG, Kravchenko YeV, Galljamova AR, Letunovskij NN. Patologicheskaja anatomija legkih pri novoj koronavirusnoj infekcii (SOVID-19). *Predvaritel'nyj analiz avtopsiinyh issledovanij. Klinicheskaja praktika*. 2020; 11 (2): 60–76. Russian.
17. Baum BA, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-CoV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370: 1110–5.
18. Hartman AL, Nambulli S, McMillen CM, White AG, Tilston-Lunel NL, Albe JR, et al. SARS-CoV-2 infection of African green monkeys results in mild respiratory disease discernible by PET/CT imaging and shedding of infectious virus from both respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS Pathog*. 2020; 16 (9): e1008903. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008903.

РЕАБИЛИТАЦИЯ В ОНКОЛОГИИ

Т. А. Камилова¹, А. С. Голота^{1,2}✉, Д. А. Вологжанин^{1,2}, О. В. Шнейдер¹, С. Г. Щербак^{1,2}¹ Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Современное лечение онкологических и онкогематологических заболеваний приводит к повышению выживаемости пациентов. Однако большинство выживших пациентов сталкиваются с широким спектром симптомов и побочных эффектов и нуждаются в реабилитации. Индивидуальные программы реабилитации таких больных включают в себя различные методы физической медицины. Физическая активность является важным компонентом в лечении и реабилитации больных онкологическими заболеваниями и улучшает их функциональное здоровье в отношении физической работоспособности, когнитивных функций, психологического здоровья и качества жизни. Физическая активность увеличивает мышечную силу, уменьшает побочные эффекты лучевой и химиотерапии и снижает утомляемость. Для контроля состояния пациента и толерантности к физическим нагрузкам используют индивидуально адаптированные программы физических упражнений. Реабилитационные вмешательства физической и когнитивной направленности выполняются одновременно в рамках междисциплинарной реабилитационной помощи, поэтому такой подход может иметь синергетический эффект. Регулярные физические нагрузки, упражнения и другие методы реабилитации необходимо применять с учетом противопоказаний, в противном случае они могут привести к клиническим осложнениям.

Ключевые слова: рак, онкологическое заболевание, реабилитация, физическая активность, качество жизни, мышечная сила, утомляемость, физические упражнения

Вклад авторов: Т. А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; А. С. Голота — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи; Д. А. Вологжанин — обсуждение и редактирование текста статьи; О. В. Шнейдер, С. Г. Щербак — разработка концепции, обсуждение статьи; все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Сергеевич Голота
ул. Борисова, д. 9 Б, г. Санкт-Петербург, 197706; golotaa@yahoo.com

Статья получена: 29.05.2021 **Статья принята к печати:** 12.06.2021 **Опубликована онлайн:** 21.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.013

REHABILITATION IN ONCOLOGY

Kamilova TA¹, Golota AS^{1,2}✉, Vologzhanin DA^{1,2}, Shneider OV¹, Scherbak SG^{1,2}¹ Saint Petersburg City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Current oncology and oncohematology treatment methods allow more patients to successfully survive the disease. However, afterwards, most survivors have to deal with a wide range of symptoms and side effects and need rehabilitation. Personalized rehabilitation programs for such patients employ various methods of physical medicine. Physical activity is an important component of the cancer patients' treatment and rehabilitation. It improves their functional health, specifically — physical performance, cognitive function, psychological health, and makes the quality of their lives better. Physical activity increases muscle strength, alleviates the radiation and chemotherapy side effects and relieves fatigue. Personalized exercise programs are employed to monitor patient's condition and exercise tolerance. Physical and cognitive rehabilitative interventions are performed simultaneously as part of interdisciplinary rehabilitative care, so this approach can have a synergistic effect. It is necessary to factor in contraindications when prescribing regular physical activity, exercise and other methods of rehabilitation, otherwise they can lead to clinical complications.

Keywords: cancer, oncology disease, rehabilitation, physical activity, quality of life, muscle strength, fatigue, physical exercises.

Author contribution: Kamilova TA — search and analysis, article text authoring; Golota AS — search and analysis, article text discussion and editing; Vologzhanin DA — article text discussion and editing; Schneider OV, Shcherbak SG — concept development, article discussion; all authors made a significant contribution to concept development and article preparation, they have read and approved the final version thereof before publication.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander S. Golota
Borisova, 9 B, St. Petersburg, 197706; golotaa@yahoo.com

Received: 29.05.2021 **Accepted:** 12.06.2021 **Published online:** 21.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.013

Термин «выживший после рака» (cancer survivor) введен еще в 1980-х гг., но сегодня популяция выживших после рака растет почти экспоненциально. Многие из людей, перенесших онкологическое заболевание, испытывают сложности в повседневной жизни, так как около 50% из них имеют одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний, вызванных онкологическим заболеванием или его лечением. Некоторые поздние симптомы могут быть результатом операции, лучевой терапии или химиотерапии. В связи с этим растет число исследований по реабилитации больных онкологическими заболеваниями, и среди них работы по пререабилитации перед операцией для обеспечения лучшей выживаемости [1, 2]. Регулярная физическая активность является важным

компонентом реабилитации больных онкологическими заболеваниями, улучшающим функциональное состояние, физическую работоспособность, психическое здоровье и качество жизни онкологических пациентов. Крайне важно свести к минимуму функциональные нарушения и ограничения жизнедеятельности, с которыми сталкиваются такие люди во время и после лечения, и способствовать их реинтеграции в общество. Для этого требуется скоординированная команда физиотерапевтов, физических терапевтов и специалистов по трудотерапии, которые знакомы с уникальными потребностями этой группы пациентов.

Онкологических больных следует информировать о реабилитации, особенно о лечебной физкультуре (ЛФК), с

момента постановки диагноза. Понимая жизненно важное значение трудоспособности, пережившие онкологическое заболевание демонстрируют высокую мотивацию для возвращения на работу, поскольку многие из них могут и хотят трудиться [3].

Реабилитация в лечении боли. ЛФК

Изнурительная боль является одной из наиболее распространенных и постоянных проблем у больных онкологическими заболеваниями и переживших их и составляет 55% во время и 40% после лечения онкологического заболевания. В настоящее время фармакотерапия считается стандартным подходом к лечению боли, связанной с онкологическим заболеванием. Как пациенты, так и многие медицинские работники не знают о потенциальных преимуществах реабилитации в лечении боли во время и после лечения онкологического заболевания. Реабилитация больных онкологическими заболеваниями включает в себя междисциплинарный подход, направленный на оптимизацию функционирования и облегчение боли. Точный диагноз боли — критически важный этап в принятии клинического решения [4]. К первичным причинам боли присоединяется сенситизация ЦНС. В этом случае боль связана не с повреждением ткани, а с измененной модуляцией боли, приводящей к ноципластической боли (боли, возникающей из-за измененной ноцицепции), которая может изменить ответ как на специфическую, так и на общую ЛФК. Адаптация методов реабилитации к преобладающему механизму боли может увеличить их эффект. Методы реабилитации, включая мануальную терапию, специфическую и общую ЛФК, необходимо применять в рамках междисциплинарного подхода к лечению боли с учетом характера боли и надлежащей оценкой результатов. Индивидуальные программы ЛФК различаются по содержанию (упражнения на мобилизацию, растяжение, укрепление мышц) и продолжительности (время, частота и интенсивность). Исследования мануальной терапии в онкологии касаются пассивной мобилизации суставов и массажной терапии. Пассивная мануальная мобилизация направлена в первую очередь на восстановление диапазона движений сустава. Облегчение боли может быть достигнуто за счет активации механорецепторов и стимуляции быстропроводящих нервных волокон. Показано благотворное влияние пассивной мобилизации в течение первой недели после операции на долговременную распространенность местно-региональной боли [5].

Физическая активность уменьшает побочные эффекты лечения, снижает риск рецидива онкологического заболевания и сопутствующих кардио-метаболических заболеваний. По результатам трех саммитов о роли физической терапии, участие физических терапевтов в решении проблем инфекционных заболеваний, в том числе онкологических, объявлено неотложным профессиональным приоритетом [6]. Обобщение 53 систематических обзоров применения ЛФК в популяциях онкологических пациентов показало, что физические упражнения полезны до, во время и после лечения всех типов онкологических заболеваний и безопасны на всех стадиях болезни [7]. Для контроля состояния и способности пациента к нагрузке используют индивидуально адаптированные программы физических упражнений [8]. Утомляемость часто ассоциируется с болью (и наоборот) и может препятствовать регулярному выполнению общих

упражнений. Некоторые виды лечения онкологических заболеваний оказывают токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, что приводит к снижению толерантности к физической нагрузке. Это необходимо учитывать при разработке программы упражнений, и в идеале должно быть обеспечено междисциплинарное лечение, устраняющее стресс, тревожность и нарушения сна [9].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных с использованием вопросника C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-QLQ-C30) [10], показал, что у больных онкологическими заболеваниями и переживших онкологическое заболевание, выполнявших аэробные и/или упражнения с сопротивлением, боль была достоверно меньше. В Кокрейновском обзоре обобщены полезные эффекты общей физической активности, включая аэробную ЛФК, упражнения с сопротивлением и трудотерапию [11]. Тип ЛФК и специфические методы, наиболее эффективные для облегчения боли, в упомянутых обзорах определить не удалось. Реакция на физическую нагрузку переменна у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью и может даже привести к гипералгезии [12]. При артралгии, связанной с гормональной терапией, которую испытывают до 50% переживших рак молочной железы (РМЖ), рекомендована комбинация аэробных тренировок и упражнений для укрепления мышц [13]. Результаты высококачественного РКИ показали, что 150 мин в неделю аэробных и силовых тренировок могут привести к клинически значимому уменьшению боли у таких пациентов [14]. Занятия аэробикой могут нейтрализовать многие побочные эффекты противоопухолевой терапии и снизить смертность от всех видов онкологических заболеваний за счет увеличения максимального поглощения кислорода [8]. Во многие реабилитационные практики вошел пилатес, который оказался статистически эффективнее других вмешательств для уменьшения боли у женщин с РМЖ [15]. Йога становится очень популярной в реабилитации больных онкологическими заболеваниями, что отражено в обзоре 29 РКИ [16], авторы которого сообщают об улучшении общего качества жизни и уменьшении усталости и стресса после занятий.

Биологический механизм, посредством которого физические упражнения способствуют снижению смертности и улучшению общего состояния здоровья, является областью исследований, которая находится в зачаточном состоянии. Проявлением полезных эффектов ЛФК может быть изменение уровней биомаркеров крови и мочи, связанных с онкологическим заболеванием. Использование таких биомаркеров помогает в изучении специфической физиологии и механизмов, посредством которых физические упражнения влияют на частоту рецидивов или прогрессирование онкологического заболевания. Согласно результатам анализа, 15 исследований (включая 12 РКИ) биомаркеров физической активности в крови и моче больных, перенесших онкологическое заболевание [17], ЛФК средней интенсивности (70–85% максимальной ЧСС и/или напряжение физической нагрузки 11–13 по шкале субъективной оценки нагрузки Борга) оказывает значимое влияние на некоторые биомаркеры: концентрация инсулина натощак либо снизилась, либо оставалась относительно стабильной, но увеличилась у нетренировавшихся пациентов; резистентность к инсулину уменьшилась в результате тренировок без изменений в контроле; уровни

факторов IGFI (insulin like growth factor I), IGFII и IGFBP3 (insulin like growth factor binding protein 3) снизились после 6 месяцев тренировок и увеличились в контрольной группе, что привело к значимому различию между группами. В контрольной группе наблюдалось повышение уровня лептина, после упражнений — снижение. Сывороточные уровни остеокальцина оставались стабильными после выполнения программы упражнений, но увеличивались в контрольной группе.

Ограничения в повседневной деятельности ассоциированы с повышенной токсичностью химиотерапии, риском не завершить лечение и снижением общей выживаемости. Согласно РКИ по изучению влияния амбулаторной программы трудовой/физической терапии (ТТ/ФТ), разработанной специально для пожилых больных онкологическими заболеваниями (65–92 лет) с функциональными нарушениями на их функциональное состояние [18], способность исполнять социальные роли, физическое функционирование и стремление к активности значительно повысились в группах ТТ/ФТ. Трудотерапия снижает стресс у больных онкологическими заболеваниями, что позволяет лучше справляться с психосоциальными проблемами и улучшает функционирование.

Таким образом, ЛФК безопасна, и ее хорошо переносят больные онкологическими заболеваниями как во время, так и после лечения. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ЛФК оказывает лишь слабый обезболивающий эффект.

РМЖ

Пятилетняя выживаемость при нематастатическом РМЖ превышает 84% [19]. Однако у большинства пациенток последствиями РМЖ или его лечения являются боль, уменьшение мышечной силы рук, лимфатический отек, хроническая усталость и депрессия, кахексия, уменьшение емкости легких и диапазона движений, снижение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), а также психосоциальные последствия, такие как психологический стресс и сокращение социальных контактов, функциональной активности и жизненных ролей [20]. Потеря мышечной массы и снижение работоспособности, типичные для пациенток с РМЖ, приводят к бездеятельности и ухудшению состояния здоровья. Поэтому теперь больше внимания уделяется реабилитации после операции. Пациентки, которые занимаются физическими упражнениями до, во время и после лечения РМЖ, чаще возвращаются к работе. Низкоинтенсивные аэробные тренировки дважды в неделю хорошо переносят даже пациентки, параллельно проходившие лучевую или химиотерапию [21, 22].

Пережившие РМЖ обычно избегают пользоваться пораженной рукой, что приводит к ухудшению физического состояния и должно быть компенсировано силовыми упражнениями, так как потеря мышечной массы увеличивает риск развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Тренировочная программа помогла увеличить мышечную силу на 20% и уменьшить чувство усталости, улучшить физическое, ролевое, эмоциональное и социальное функционирование, одновременно снижая побочные эффекты, испытываемые во время и после противоопухолевого лечения. Результаты РКИ подтверждают положительный эффект как можно более раннего начала тренировок. Тренировочные нагрузки вызывают благоприятные реакции в других

тканях, например, в костной. Это особенно важно для пациенток с РМЖ, у которых плотность костной ткани ниже нормальной. Силовые тренировки помогают предотвратить дальнейшую потерю костной массы. Авторы исследования рекомендуют включение высокоинтенсивных силовых тренировок в реабилитацию больных РМЖ, сопровождаемую тщательным обследованием и наблюдением за пациентками [19].

Женщины, перенесшие РМЖ, страдают от одышки и снижения толерантности к физической нагрузке. Вовлечение лимфатических узлов радикально снижает максимальную объемную скорость выдоха. Респираторная физическая терапия является основным методом предотвращения этих осложнений. Легочная реабилитация, ранняя мобилизация и очищение дыхательных путей от мокроты положительно влияют на симптомы, связанные с респираторными осложнениями, и улучшают функции легких у пациенток с РМЖ. Эффективность физической терапии в восстановлении функций легких после лечения РМЖ особенно заметна у пациенток с поздними стадиями рака [24].

Рак легкого

Легочная реабилитация (ЛР) в онкологии — это междисциплинарное комплексное лечение для улучшения послеоперационных результатов и уменьшения осложнений у пациентов, которые получали лучевую или химиотерапию [25].

Пациенты с неоперабельным раком легких часто имеют низкий соматический статус, низкую толерантность к физической нагрузке и физически неактивны. Клиническое испытание восьминедельной домашней программы ЛР в виде постепенно возрастающей физической активности у пациентов, получающих нехирургическую терапию по поводу рака легких показало, что реабилитация может уменьшить этот дефицит и повысить вероятность успешного завершения активной терапии рака легких [26]. Кокрейновский обзор по реабилитации/ЛФК у пациентов с распространенным неоперабельным раком легкого подтверждает эти данные [27].

В Руководстве Европейского общества торакальных хирургов по восстановлению после операции на легких рекомендовано использовать преадресацию для пациентов с пограничной функцией легких или сниженной толерантностью к физической нагрузке [28].

Пациенты, проходившие химиотерапию по поводу рака легкого или злокачественной плевральной мезотелиомы, выполнили восьминедельную домашнюю ЛР-программу, сочетающую физические упражнения с терапевтическим просвещением и психосоциальной помощью. Пациенты были обучены распознавать порог одышки, и им рекомендовано выполнять ежедневную программу упражнений 30–45 мин в день по меньшей мере 5 дней в неделю. Программа включала в себя тренировку на выносливость на велоэргометре, упражнения на укрепление мышц с использованием гирь (гантелей) и ленты-эспандера, а также ходьбу и подъем по лестнице. Побочных эффектов ЛР не наблюдалось. Показатели физической активности и тревожности значительно улучшились. Переоценка после ЛР показала корреляцию этих результатов с соматическим статусом пациентов [29].

Данные метаанализа 15 РКИ с общим числом участников 870 человек по изучению влияния дыхательных упражнений на одышку, шестиминутную прогулочную дистанцию, тревожность и депрессию у больных раком легких

свидетельствуют о положительном влиянии дыхательных упражнений на одышку и результаты шестиминутного теста, особенно у пациентов после операции. Авторы предлагают ввести дыхательные упражнения в рутинную клиническую практику [30]. Увеличение долгосрочной выживаемости больных раком легких и другие преимущества ЛР побудили Австралийское общество клинической онкологии опубликовать официальную позицию о том, что всем пациентам, страдающим раком легких, должны быть назначены физические упражнения как часть стандартной терапии [31].

Гематологические злокачественные новообразования

Для пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями (ГЗН) характерны цитопения, тошнота, рвота, анорексия, упадок сил, тревожность и депрессия, связанные с мышечной дисфункцией, мышечная дисфункция, потеря мышечной массы и снижение мышечной силы. Эти симптомы могут привести к снижению физической активности и развитию синдрома бездействия [32]. Выявление факторов, влияющих на функцию мышц у стационарных пациентов с ГЗН было целью перекрестного обсервационного исследования, из результатов которого стало ясно, что реабилитационное вмешательство, направленное на повышение физической активности и нутриционного статуса (диетотерапия), следует считать необходимым для улучшения мышечной функции у пациентов с ГЗН [33].

Выжившие пациенты с лимфомой обычно жалуются на долгосрочные и поздние побочные эффекты лечения, такие как хроническая усталость, боль, мышечная слабость, невропатии, тревожность, депрессия, снижение функциональности и качества жизни [34–36]. Программы, включающие в себя физические упражнения и релаксацию, оказывают положительное влияние и устраняют эти симптомы. В рамках исследования «Релаксация и упражнения при лимфоме» (Relaxation and Exercise In Lymphoma) пациенты прошли 12-недельную домашнюю программу реабилитации [37]. Домашняя реабилитация после химиотерапии была в целом положительным опытом для большинства (86%) пациентов с лимфомой и способствовала восстановлению. Таким образом, реабилитационные программы после завершения лечения пациентов с ГЗН должны включать в себя наблюдение, повышение мотивации, ЛФК и рекомендации по здоровому образу жизни.

Абдоминальный рак

Хирургическая операция в сочетании с лучевой и/или химиотерапией является стандартным лечением раковых опухолей брюшной полости. Недоедание, снижение физической активности и боль увеличивают риск неоптимального заживления после операции. Кроме того, 70% пациентов с колоректальным раком, 10–79% с раком предстательной железы, 42–70% пациентов с раком органов малого таза испытывают после операции симптомы дисфункции тазового дна (мочевыводящих путей, кишечника и репродуктивных органов). Чтобы изучить целесообразность междисциплинарной реабилитации у пациентов, перенесших операцию по поводу абдоминально-тазового рака, проведено исследование функциональных нарушений, симптомов дисфункции мышц тазового дна, изменений мышечной силы и

физической активности, тревожности, депрессии и КЖСЗ до программы реабилитации, через 8 недель и 6 месяцев после нее [38].

После операции по поводу колоректального, гинекологического или рака предстательной железы стадии I–III пациенты прошли восьминедельную программу тренировок под наблюдением физического терапевта, физиолога, психолога и диетолога. После реабилитации были выявлены клинически и статистически значимые изменения. Способность переносить физическую нагрузку увеличилась, симптомы со стороны кишечника и депрессия уменьшились, КЖСЗ повысилось сразу после окончания программы и сохранялось через 6 месяцев. ЛФК для мышц тазовой диафрагмы увеличивает их сократительную способность и улучшает контроль сфинктеров. Таким образом, онкологическую реабилитацию следует считать необходимым компонентом стандартной помощи при раке органов брюшной полости и таза [38].

Раковая кахексия и мышечная атрофия

При раковой кахексии происходит атрофия мышц и потеря массы тела, что ускоряет прогрессирование онкологического заболевания, ухудшает результаты лечения и снижает выживаемость. Для противодействия атрофии мышц используют комплексные методы лечения, в том числе физическую терапию. Разные типы упражнений приводят к разным эффектам, например, тренировка на выносливость стимулирует окислительный метаболизм, но не приводит к значительному увеличению мышечной массы, а упражнения с сопротивлением вызывают мышечную гипертрофию. Для предотвращения мышечной атрофии используют упражнения на сопротивление с умеренными нагрузками. Одновременно с уменьшением мышечной массы происходит структурный сдвиг от медленно сокращающихся мышечных волокон в сторону быстро сокращающихся. Чтобы вызвать мышечную гипертрофию, величина нагрузки имеет решающее значение, так как умеренная тренировочная нагрузка будет стимулировать только медленно сокращающиеся, но не быстро сокращающиеся мышечные волокна. Уменьшение массы устойчивых к усталости медленных волокон частично обуславливает непереносимость физической нагрузки и быструю утомляемость, часто наблюдаемую у больных онкологическими заболеваниями. Это означает, что если по физическому состоянию пациент может переносить более высокие нагрузки, они будут полезны для замедления потери мышечной массы [39].

Организационные аспекты реабилитации онкологических пациентов

Большинство перенесших онкологическое заболевание предпочитают домашние упражнения, которые координируют специалисты по ЛФК в онкоцентре. Регулярный мониторинг выполнения программы упражнений способствует стойкому изменению поведения пациентов (повышает приверженность лечению и выполнению рекомендаций). Соответственно, реабилитация на базе онкоцентра с последующим назначением домашних упражнений при регулярном наблюдении может быть предпочтительной моделью ЛФК-реабилитации больных онкологическими заболеваниями, которая дополнительно усилена коммуникацией между онкологами и ЛФК-специалистами и оперативным сообщением результатов

лечения медицинской бригаде. На этих принципах канадскими реабилитологами разработана и внедрена клинически интегрированная программа «Оздоровление и упражнения для выживших после рака» для пациентов крупного онкоцентра, которая отражает сильные стороны моделей реабилитации в больнице и «на дому», при этом «дом» подразумевает различные условия для занятий, включая фитнес-центры и мероприятия на свежем воздухе. Новаторская по своей структуре программа продемонстрировала центральную роль онкоцентра в оказании поддерживающей помощи пациентам, которые в ней нуждаются. Участникам были доступны еженедельные групповые занятия, чтобы отработать технику упражнений. Для самостоятельного выполнения упражнений пациенты получили подробное руководство по программе, эспандеры и гимнастические мячи. Контрольные обследования для переоценки и адаптации программы упражнений были запланированы через 6, 12, 24 и 48 недель после первоначальной оценки и назначения упражнений. Несмотря на значительный отсев, программа реабилитации больных онкологическими заболеваниями продемонстрировала клинически значимое улучшение функциональных результатов и получила высокую оценку участников. Функциональные возможности и показатели качества жизни улучшились за 6 недель и увеличивались или сохранялись 48 недель [40].

В настоящее время не существует стандартизированной учебной программы обучения специалистов по реабилитации больных онкологическими заболеваниями, оно происходит в основном через наставничество и на конференциях национальных профессиональных обществ, роль этих организаций в данной области исключительно важна. Альтернативой являются учебные программы по паллиативной помощи и обезболиванию. Хотя большинство специалистов в области реабилитации больных онкологическими заболеваниями не назначают пациентам опиаты, предоставляя это специалистам по паллиативной помощи, правила назначения опиатов входят в качестве важного компонента в учебные программы по реабилитации больных онкологическими заболеваниями [41].

Еще одной темой для обсуждения стала потребность в информации, в частности в рекомендациях по диете. Опрос 230 перенесших онкологическое заболевание показал, что 98% респондентов хотели бы получить дополнительную информацию после лечения. По завершении лечения пациенты чаще получают специфическую для онкологического заболевания информацию самостоятельно, нежели от медицинского

персонала [35]. Постоянный контакт, в том числе в Интернете, с медицинскими специалистами и консультации по вопросам здорового питания и образа жизни должны быть доступными для выживших после онкологического заболевания [42].

Заключение

Реабилитация онкологических пациентов — это новая область, которая помогает выжившим после онкологического заболевания поддерживать максимально возможное физическое, социальное, психологическое и профессиональное функционирование. Реабилитация состоит из многих компонентов, включая физиотерапию, физическую терапию, трудотерапию, лечение патологии речи, нейропсихологическую и когнитивную реабилитацию, терапию лимфедемы и органов тазового дна. Хотя реабилитация больных онкологическими заболеваниями признана важным компонентом оказания высококачественной помощи при онкологических заболеваниях, получить ее проблематично для большинства выживших онкологических больных. Настало время, когда медицинское сообщество начало работу над изменением этой реальности [43]. Важно, чтобы клиницисты не только знали о нарушениях, которые могут возникнуть при появлении злокачественной опухоли или ее лечении, но и умели применять принципы реабилитации у этих пациентов [44]. Физические терапевты играют важную роль в непрерывной медицинской помощи пережившим онкологическое заболевание. В настоящее время в США действуют пять программ стажировок по реабилитации больных онкологическими заболеваниями [45].

Современная концепция лечения онкологических заболеваний предполагает интеграцию реабилитационных процедур на протяжении всего лечения, от этапа диагностики и до наблюдения выживших пациентов, для контроля ожидаемого снижения функционального статуса, связанного с противоопухолевой терапией. Недостаточная осведомленность о долгосрочных потребностях этой категории больных и преимуществах реабилитации представляет собой важную проблему в клинической практике [18]. Превращение реабилитации больных онкологическими заболеваниями в стандартный компонент терапии потребует значительных усилий и настойчивости. Хотя эффективность реабилитационной ЛФК в целом доказана, необходимы дополнительные исследования в отношении ее безопасности для пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной химиотерапией [46].

Литература

1. Minnella EM, Liberman AS, Charlebois P, et al. The impact of improved functional capacity before surgery on postoperative complications: a study in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2019; 58 (5): 573–8. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1557343.
2. West MA, Astin R, Moyses HE, et al. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol.* 2019; 58 (5): 588–95. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1566775.
3. Cenik F, Mähr B, Palma S, et al. Role of physical medicine for cancer rehabilitation and return to work under the premise of the "Wiedereingliederungsteilzeitgesetz". *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Oct; 131 (19–20): 455–61. DOI: 10.1007/s00508-019-1504-7.
4. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther.* 2018; 98 (5): 302–14. DOI: 10.1093/ptj/pty030.
5. De Groef A, Penen F, Dams L, et al. Best-evidence rehabilitation for chronic pain part 2: pain during and after cancer treatment. *J Clin Med.* 2019 Jul 5; 8 (7):979. DOI: 10.3390/jcm8070979.
6. Dean E, Skinner M, Myezwa H, et al. Health competency standards in physical therapist practice. *Phys Ther.* 2019; 99 (9): 1242–54. DOI: 10.1093/ptj/pzz087.
7. Stout NL, Baima J, Swisher AK, et al. Systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM R.* 2017; 9 (9S2): 347–84. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
8. Keilani M, Kainberger F, Pataria A, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone

- disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131 (21–22): 567–75. DOI: 10.1007/s00508-019-1524-3.
9. Ciuca A, Baban A. Psychological factors and psychosocial interventions for cancer related pain. *Rom J Intern Med.* 2017; 55 (2): 63–68. DOI: 10.1515/rjim-2017-0010.
 10. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, et al. Effects of aerobic and resistance exercises on physical symptoms in cancer patients: a meta-analysis. *Integr. Cancer Ther.* 2018; 17 (4): 1048–58. DOI: 10.1177/1534735418807555.
 11. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018 Jan 29; 1 (1): CD011292. DOI: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
 12. Rice D, Nijs J, Kosek E, et al. Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *J Pain.* 2019 Nov; 20 (11): 1249–66. pii: S1526-5900(18)30456-5. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.03.005.
 13. Nahm N, Mee S, Marx G. Efficacy of management strategies for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review. *Asian Pac J Clin Oncol.* 2018; 14 (6): 374–82. DOI: 10.1111/ajco.12845.
 14. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (10): 1104–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1547.
 15. Pinto-Carral A, Molina AJ, de Pedro A, Ayan C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Ther Med.* 2018; 41: 130–40. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.09.011.
 16. Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, et al. Yoga for symptom management in oncology: A review of the evidence base and future directions for research. *Cancer.* 2019; 125 (12): 1979–89. DOI: 10.1002/cncr.31979.
 17. McDermott LA, Murphy MH, McNeilly AM, et al. Biological markers as an outcome measure of exercise in cancer rehabilitation: A systematic review. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14 (2): 267–77. DOI: 10.4103/0973-1482.191036.
 18. Pergolotti M, Deal AM, Williams GR, et al. Older adults with cancer: a randomized controlled trial of occupational and physical therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67 (5): 953–60. DOI: 10.1111/jgs.15930.
 19. Češeko R, Eglitis J, Srebnijs A, et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol.* 2019; 41 (2): 166–72. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13249.
 20. Schulz SW, Laszlo R, Otto S, et al. Feasibility and effects of a combined adjuvant high-intensity interval/strength training in breast cancer patients: a single-center pilot study. *Disabil Rehabil.* 2018; 40 (13): 1501–08. DOI: 10.1080/09638288.2017.1300688.
 21. Mirandola D, Miccinesi G, Muraca MG, et al. Longitudinal assessment of the impact of adapted physical activity on upper limb disability and quality of life in breast cancer survivors from an Italian cohort. *Support Care Cancer.* 2018; 26 (2): 329–32. DOI: 10.1007/s00520-017-3930-2.
 22. Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, et al. Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation. *Biores Open Access.* 2019; 8 (1): 101–10. DOI: 10.1089/biores.2019.0011.
 23. Travier N, Buckland G, Vendrell JJ, et al. Changes in metabolic risk, insulin resistance, leptin and adiponectin following a lifestyle intervention in overweight and obese breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care.* 2018; 27 (4): e12861. DOI: 10.1111/ecc.12861.
 24. Kulik-Parobczy I. Evaluation of the effectiveness of physiotherapy in patients after oncological breast cancer treatment based on spirometric indicators. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019; 23 (1): 47–51. DOI: 10.5114/wo.2019.82929.
 25. Janssen SMJ, Abbink JJ, Lindeboom R, Vliet Vlieland TPM. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017; 37 (1): 65–71. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000227.
 26. Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2019; 74 (8): 787–96. DOI:10.1136/thoraxjnl-2018-212996.
 27. Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, et al. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2 (2): CD012685. DOI: 10.1002/14651858.CD012685.pub2.
 28. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the enhanced recovery after surgery (ERASVR) society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55 (1): 91–115. DOI: 10.1093/ejcts/ezy301.
 29. Olivier C, Grosbois JM, Cortot AB, et al. Real-life feasibility of home-based pulmonary rehabilitation in chemotherapy-treated patients with thoracic cancers: a pilot study. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 178. DOI: 10.1186/s12885-018-4102-6.
 30. Liu X, Wang YQ, Xie J. Effects of breathing exercises on patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2019; 46 (3): 303–17. DOI: 10.1188/19.ONF.303-317.
 31. Steiner MC. Should pulmonary rehabilitation be a standard of care in lung cancer? *Thorax.* 2019; 74 (8): 725–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213157.
 32. Da Silva JR Jr, Wiegert EVM, Oliveira L, Calixto-Lima L. Different methods for diagnosis of sarcopenia and its association with nutritional status and survival in patients with advanced cancer in palliative care. *Nutrition.* 2018; 60: 48–52. DOI: 10.1016/j.nut.2018.09.003.
 33. Fukushima T, Nakano J, Ishii S, et al. Factors associated with muscle function in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2020 Mar; 28 (3): 1433–9. DOI: 10.1007/s00520-019-04955-2.
 34. Damlaj M, El Fakih R, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev.* 2019; 3: 63–73. DOI: 10.1016/j.blre.2018.07.003.
 35. Hackett F, Dowling M. Lymphoma survivors' experiences at the end of treatment. *J Clin Nurs.* 2019; 28 (3–4): 400–9. DOI: 10.1111/jocn.14658.
 36. Raphael D, Frey R, Gott M. Maintaining psychosocial wellbeing for post-treatment haematological cancer survivors: Strategies and potential barriers. *Eur J Oncol Nurs.* 2019; 38: 36–41. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.11.011.
 37. Hathiramani S, Pettengell R, Moir H, Younis A. Relaxation and exercise in lymphoma survivors (REIL study). *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2019; 11: 17. DOI: 10.1186/s13102-019-0127-7.
 38. Frawley HC, Lin KY, Granger CL, et al. An allied health rehabilitation program for patients following surgery for abdomino-pelvic cancer: a feasibility and pilot clinical study. *Support Care Cancer.* 2020 Mar; 28 (3): 1335–50. DOI: 10.1007/s00520-019-04931-w.
 39. Hegedus A, Trzaskoma L, Soldos P, et al. Adaptation of fatigue affected changes in muscle EMG frequency characteristics for the determination of training load in physical therapy for cancer patients. *Pathol Oncol Res.* 2020 Apr; 26 (2): 1129–35. DOI: 10.1007/s12253-019-00668-3.
 40. Santa Mina D, Au D, Auger LE, et al. Development, implementation, and effects of a cancer center's exercise-oncology program. *Cancer.* 2019; 125 (19): 3437–47. DOI: 10.1002/cncr.32297.
 41. Sharma R, Molinares-Mejia D, Khanna A, et al. Training and practice patterns in cancer rehabilitation: a survey of physiatrists specializing in oncology care. *Phys Med Rehab.* 2020 Feb; 12 (2): 180–5. DOI: 10.1002/pmrj.12196.
 42. Hathiramani S, Pettengell R, Moir H, Younis A. Lymphoma survivors' experience of participation in a home-based intervention post-chemotherapy. *Qual Life Res.* 2019 Nov; 28 (11): 2951–5. DOI: 10.1007/s11136-019-02244-3.
 43. Stubblefield MD, Kendig TD, Khanna A. ReVitalizing cancer survivors — making cancer rehabilitation the standard of care. *MD Advis.* Spring 2019; 12 (2): 30–33.
 44. Stout NL, Silver JK, Alfano CM, et al. Long-term survivorship care after cancer treatment: a new emphasis on the role of rehabilitation services. *Phys Ther.* 2019; 99 (1): 10–13. DOI: 10.1093/ptj/pzy115.
 45. Yadav RR, Ngo-Huang AT, Ng A, et al. Characteristics of cancer

rehabilitation fellowship training programs in the USA. *J Cancer Educ.* 2018; 33 (6): 1364–7. DOI: 10.1007/s13187-018-1371-3.

46. Hutchison N, Deval N, Rabusch S, et al. Physical therapy based

exercise protocol for cancer patients: Evaluating outcomes for cardiopulmonary performance and cancer-related fatigue. *PM R.* 2019 Feb 6. DOI: 10.1002/pmrj.12128.

References

- Minnella EM, Liberman AS, Charlebois P, et al. The impact of improved functional capacity before surgery on postoperative complications: a study in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2019; 58 (5): 573–8. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1557343.
- West MA, Astin R, Moyses HE, et al. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol.* 2019; 58 (5): 588–95. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1566775.
- Cenik F, Mähr B, Palma S, et al. Role of physical medicine for cancer rehabilitation and return to work under the premise of the "Wiedereingliederungsteilzeitgesetz". *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Oct; 131 (19–20): 455–61. DOI: 10.1007/s00508-019-1504-7.
- Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther.* 2018; 98 (5): 302–14. DOI: 10.1093/ptj/pzy030.
- De Groef A, Penen F, Dams L, et al. Best-evidence rehabilitation for chronic pain part 2: pain during and after cancer treatment. *J Clin Med.* 2019 Jul 5; 8 (7): 979. DOI: 10.3390/jcm8070979.
- Dean E, Skinner M, Myezwa H, et al. Health competency standards in physical therapist practice. *Phys Ther.* 2019; 99 (9): 1242–54. DOI: 10.1093/ptj/pzz087.
- Stout NL, Baima J, Swisher AK, et al. Systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM R.* 2017; 9 (9S2): 347–84. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
- Keilani M, Kainberger F, Pataria A, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131 (21–22): 567–75. DOI: 10.1007/s00508-019-1524-3.
- Ciucă A, Baban A. Psychological factors and psychosocial interventions for cancer related pain. *Rom J Intern Med.* 2017; 55 (2): 63–68. DOI: 10.1515/rjim-2017-0010.
- Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, et al. Effects of aerobic and resistance exercises on physical symptoms in cancer patients: a meta-analysis. *Integr. Cancer Ther.* 2018; 17 (4): 1048–58. DOI: 10.1177/1534735418807555.
- Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018 Jan 29; 1 (1): CD011292. DOI: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
- Rice D, Nijs J, Kosek E, et al. Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *J Pain.* 2019 Nov; 20 (11): 1249–66. pii: S1526-5900(18)30456-5. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.03.005.
- Nahm N, Mee S, Marx G. Efficacy of management strategies for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review. *Asian Pac J Clin Oncol.* 2018; 14 (6): 374–82. DOI: 10.1111/ajco.12845.
- Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (10): 1104–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1547.
- Pinto-Carral A, Molina AJ, de Pedro A, Ayan C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Ther Med.* 2018; 41: 130–40. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.09.011.
- Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, et al. Yoga for symptom management in oncology: A review of the evidence base and future directions for research. *Cancer.* 2019; 125 (12): 1979–89. DOI: 10.1002/cncr.31979.
- McDermott LA, Murphy MH, McNeilly AM, et al. Biological markers as an outcome measure of exercise in cancer rehabilitation: A systematic review. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14 (2): 267–77. DOI: 10.4103/0973-1482.191036.
- Pergolotti M, Deal AM, Williams GR, et al. Older adults with cancer: a randomized controlled trial of occupational and physical therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67 (5): 953–60. DOI: 10.1111/jgs.15930.
- Cešeiko R, Eglītis J, Srebnij A, et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol.* 2019; 41 (2): 166–72. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13249.
- Schulz SW, Laszlo R, Otto S, et al. Feasibility and effects of a combined adjuvant high-intensity interval/strength training in breast cancer patients: a single-center pilot study. *Disabil Rehabil.* 2018; 40 (13): 1501–08. DOI: 10.1080/09638288.2017.1300688.
- Mirandola D, Miccinesi G, Muraca MG, et al. Longitudinal assessment of the impact of adapted physical activity on upper limb disability and quality of life in breast cancer survivors from an Italian cohort. *Support Care Cancer.* 2018; 26 (2): 329–32. DOI: 10.1007/s00520-017-3930-2.
- Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, et al. Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation. *Biores Open Access.* 2019; 8 (1): 101–10. DOI: 10.1089/biores.2019.0011.
- Travier N, Buckland G, Vendrell JJ, et al. Changes in metabolic risk, insulin resistance, leptin and adiponectin following a lifestyle intervention in overweight and obese breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care.* 2018; 27 (4): e12861. DOI: 10.1111/ecc.12861.
- Kulik-Parobczyk I. Evaluation of the effectiveness of physiotherapy in patients after oncological breast cancer treatment based on spirometric indicators. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019; 23 (1): 47–51. DOI: 10.5114/wo.2019.82929.
- Janssen SMJ, Abbink JJ, Lindeboom R, Vliet Vlieland TPM. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017; 37 (1): 65–71. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000227.
- Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2019; 74 (8): 787–96. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212996.
- Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, et al. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2 (2): CD012685. DOI: 10.1002/14651858.CD012685.pub2.
- Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the enhanced recovery after surgery (ERAS) society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55 (1): 91–115. DOI: 10.1093/ejcts/ezy301.
- Olivier C, Grosbois JM, Cortot AB, et al. Real-life feasibility of home-based pulmonary rehabilitation in chemotherapy-treated patients with thoracic cancers: a pilot study. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 178. DOI: 10.1186/s12885-018-4102-6.
- Liu X, Wang YQ, Xie J. Effects of breathing exercises on patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2019; 46 (3): 303–17. DOI: 10.1188/19.ONF.303-317.
- Steiner MC. Should pulmonary rehabilitation be a standard of care in lung cancer? *Thorax.* 2019; 74 (8): 725–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213157.
- Da Silva JR Jr, Wiegert EVM, Oliveira L, Calixto-Lima L. Different methods for diagnosis of sarcopenia and its association with nutritional status and survival in patients with advanced cancer in palliative care. *Nutrition.* 2018; 60: 48–52. DOI: 10.1016/j.nut.2018.09.003.
- Fukushima T, Nakano J, Ishii S, et al. Factors associated with muscle function in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2020 Mar; 28 (3): 1433–9. DOI: 10.1007/s00520-019-04955-2.

34. Damlaj M, El Fakih R, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev.* 2019; 3: 63–73. DOI: 10.1016/j.blre.2018.07.003.
35. Hackett F, Dowling M. Lymphoma survivors' experiences at the end of treatment. *J Clin Nurs.* 2019; 28 (3–4): 400–9. DOI: 10.1111/jocn.14658.
36. Raphael D, Frey R, Gott M. Maintaining psychosocial wellbeing for post-treatment haematological cancer survivors: Strategies and potential barriers. *Eur J Oncol Nurs.* 2019; 38: 36–41. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.11.011.
37. Hathiramani S, Pettengell R, Moir H, Younis A. Relaxation and exercise in lymphoma survivors (REIL study). *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2019; 11: 17. DOI: 10.1186/s13102-019-0127-7.
38. Frawley HC, Lin KY, Granger CL, et al. An allied health rehabilitation program for patients following surgery for abdomino-pelvic cancer: a feasibility and pilot clinical study. *Support Care Cancer.* 2020 Mar; 28 (3): 1335–50. DOI: 10.1007/s00520-019-04931-w.
39. Hegedus A, Trzaskoma L, Soldos P, et al. Adaptation of fatigue affected changes in muscle EMG frequency characteristics for the determination of training load in physical therapy for cancer patients. *Pathol Oncol Res.* 2020 Apr; 26 (2): 1129–35. DOI: 10.1007/s12253-019-00668-3.
40. Santa Mina D, Au D, Auger LE, et al. Development, implementation, and effects of a cancer center's exercise-oncology program. *Cancer.* 2019; 125 (19): 3437–47. DOI: 10.1002/cncr.32297.
41. Sharma R, Molinares-Mejia D, Khanna A, et al. Training and practice patterns in cancer rehabilitation: a survey of physiatrists specializing in oncology care. *Phys Med Rehab.* 2020 Feb; 12 (2): 180–5. DOI: 10.1002/pmrj.12196.
42. Hathiramani S, Pettengell R, Moir H, Younis A. Lymphoma survivors' experience of participation in a home-based intervention post-chemotherapy. *Qual Life Res.* 2019 Nov; 28 (11): 2951–5. DOI: 10.1007/s11136-019-02244-3.
43. Stubblefield MD, Kendig TD, Khanna A. ReVitalizing cancer survivors — making cancer rehabilitation the standard of care. *MD Advis.* Spring 2019; 12 (2): 30–33.
44. Stout NL, Silver JK, Alfano CM, et al. Long-term survivorship care after cancer treatment: a new emphasis on the role of rehabilitation services. *Phys Ther.* 2019; 99 (1): 10–13. DOI: 10.1093/ptj/pzy115.
45. Yadav RR, Ngo-Huang AT, Ng A, et al. Characteristics of cancer rehabilitation fellowship training programs in the USA. *J Cancer Educ.* 2018; 33 (6): 1364–7. DOI: 10.1007/s13187-018-1371-3.
46. Hutchison N, Deval N, Rabusch S, et al. Physical therapy based exercise protocol for cancer patients: Evaluating outcomes for cardiopulmonary performance and cancer-related fatigue. *PM R.* 2019 Feb 6. DOI: 10.1002/pmrj.12128.

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ ПРОВЕДЕНИЯ МЕЖЛАБОРАТОРНЫХ СЛИЧЕНИЙ ПРИ ИЗМЕРЕНИИ ВИБРОАКУСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

А. В. Стерликов¹✉, Ю. В. Куриленко², А. А. Воронков²

¹ Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены, Москва, Россия

² ООО «ПКФ Цифровые приборы», Москва, Россия

Важным критерием компетентности испытательных лабораторий являются результаты внешнего контроля качества в форме межлабораторных сличительных испытаний (МСИ). Целью работы было обобщить подходы к созданию объектов для проверки квалификации (ОПК) на основе физических моделей источников акустического шума, воздушного ультразвука, вибрации и их использования для проведения МСИ. Анализ эффективности ОПК на основе физических моделей факторов — испытательных стендов (ИС) производили по результатам их испытаний и аттестации, а также по результатам МСИ с их использованием. Рассмотрены результаты использования ИС в качестве ОПК факторами акустического шума, ультразвука и вибрации. При измерениях акустического шума ИС воспроизводил его запись с высокой стабильностью. Аналогичным образом осуществляли МСИ с измерением уровня воздушного ультразвука, но частота воспроизводимого акустического сигнала находилась в диапазоне 11–22 кГц. Для проведения МСИ с измерением локальной и общей вибрации были разработаны ИС на основе ручного механизированного инструмента и платформы с электромеханическим побудителем. Стабильность уровня генерируемой вибрации обеспечивало применение системы автоматизированного поддержания заданного уровня с обратной связью и использованием пропорционально-интегрально-дифференциального регулятора. При организации и проведении МСИ с измерением шума и вибрации значительную роль играют методики, разработанные специально для проведения МСИ и позволяющие учесть все условия, влияющие на результаты измерений.

Ключевые слова: межлабораторные сличительные испытания, акустический шум, ультразвук, измерение вибрации

Вклад авторов: все авторы участвовали в сборе экспериментальных данных, их обобщении и подготовке статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Васильевич Стерликов
ул. Щукинская, д. 40, г. Москва, 123182; asterlikov@mail.ru

Статья получена: 27.05.2021 **Статья принята к печати:** 11.06.2021 **Опубликована онлайн:** 18.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.012

FEATURES OF INTERLABORATORY COMPARISON METHODS WHEN MEASURING VIBROACOUSTIC PARAMETERS

Sterlikov AV¹✉, Kurilenko YuV², Voronkov AA²

¹ Research and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² Tsifrovye Priory Ltd, Moscow, Russia

External quality control in the form of interlaboratory comparisons (ILCs) is an important criterion of the testing laboratory competence. The study was aimed to summarize the approaches to developing objects for proficiency testing (OPT) based on physical simulation of acoustic noise sources, airborne ultrasound, vibration, and the practice of their use for ILC. Analysis of the OPT effectiveness based on physical simulation of factors, the test benches (TBs), was performed based on their testing and certification results, as well as on the results of appropriate ILCs. The results of using TB as OPT are considered for the following factors: acoustic noise, airborne ultrasound, and vibration. When measuring acoustic noise, TB played back the acoustic noise record with high stability. ILC involving measurement of airborne ultrasound was performed the same way, however, the frequency of the acoustic signal being reproduced was in the range of 11–22 kHz. TBs, based on a manual mechanized tool and a platform equipped with electromechanical agitator, were developed for ILC involving the measurement of local and general vibration. Stability of vibration generated was provided by means of the automated system for maintaining the set level with feedback and proportional integral derivative (PID) controller. When arranging and performing ILCs involving measurement of noise and vibration, a crucial role is played by the methods developed specifically for ILCs, allowing one to take into account all the conditions that affect the measurement results.

Keywords: interlaboratory comparison, acoustic noise, ultrasound, vibration measurement

Author contribution: all authors contributed to data acquisition, data compilation, and manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander V. Sterlikov
Shchukinskaya, 40, Moscow, 123182; asterlikov@mail.ru

Received: 27.05.2021 **Accepted:** 11.06.2021 **Published online:** 18.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.012

Важным критерием компетентности испытательных лабораторий являются результаты внешнего контроля качества в форме межлабораторных сличительных испытаний (МСИ). Необходимость участия в МСИ присутствует среди требований к испытательным лабораториям, изложенным законодательно [1, 2]. Контроль над соблюдением этих требований осуществляет как Росаккредитация, так органы исполнительной власти, в чьем ведении находятся аккредитованные организации [3, 4].

В числе испытаний, исследований, измерений, проводимых с целью оценки соответствия гигиеническим нормативам, немало прямых измерений физических

факторов, в том числе акустического шума и вибрации. В последние годы отмечается тенденция к росту их числа [5].

Проведение МСИ при измерении физических факторов, воздействующих на человека в среде обитания, в том числе акустического шума и вибрации, имеет ряд особенностей. Главная из них заключается в том, что объект, свойства которого измеряют в лаборатории, невозможно направить участникам для проведения измерений. Примерами таких объектов могут быть рабочее место или территория жилой застройки. Поэтому используют модельные объекты для проверки квалификации (ОПК). В связи с этим возникает необходимость проведения МСИ на базе провайдера,

обеспечивающего наличие ОПК и стабильность их характеристик. Другая специфика измерений шума и вибрации — невозможность одновременного измерения одного объекта несколькими лабораториями, т. е. невозможность проведения МСИ с применением параллельной программы. Поэтому провайдеры МСИ используют последовательные программы с поочередным доступом к ОПК, являющемуся источником измеряемого фактора. При этом стабильность измеряемых характеристик ОПК контролирует референтная лаборатория [6], авторизованная провайдером МСИ.

Такая практика проведения МСИ осуществляется с 2016 г. в рамках добровольной системы сертификации «ФИЗФАКТОР-ТЕСТ», а также другими провайдерами МСИ [7, 8]. Описана методология организации и проведения МСИ при выполнении прямых измерений [9].

Ключевым требованием к проведению МСИ с использованием вышеописанного подхода является наличие ОПК, обладающего необходимыми характеристиками.

В качестве ОПК могут быть использованы натурные или модельные объекты. Стабильность исследуемых характеристик модельных объектов обеспечивают специальные испытательные стенды (далее ИС).

Для МСИ с измерением акустического шума и вибрации использование натурных объектов затруднительно вследствие малой стабильности, непредсказуемости изменений параметров в процессе измерений и невозможности установки заданных параметров.

Целью работы было обобщить подходы к созданию и практику использования ОПК на основе физических моделей источников акустического шума, воздушного ультразвука и вибрации для проведения МСИ и оценить эффективность использования разработанных ИС в качестве ОПК для МСИ при измерениях акустического шума и вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ эффективности ОПК на основе физических моделей факторов — испытательных стендов (ИС) производили по результатам испытаний и аттестации ИС, а также по результатам МСИ с их использованием.

Основными требованиями к ИС были следующие:

- уровень генерируемого фактора должен находиться в диапазоне от величины, втрое (или на 10 дБ) превышающей порог чувствительности наиболее распространенных среди лабораторий СИ, до уровня в зоне предельно допустимого значения;
- параметры исследуемой характеристики (далее — фактора) должны оставаться стабильными в течение не менее 20–60 мин;
- восприимчивость работы ИС к факторам окружающей среды должна быть минимальной, а также должна существовать возможность учета влияния этих факторов;
- должно быть обеспечено проведение измерений участниками МСИ в порядке последовательного доступа к ИС;
- должна быть учтена технология выполнения измерений (методика выполнения прямых измерений) и особенности применения СИ;
- ИС должен адекватно имитировать воздействие измеряемого фактора на окружающую среду (рабочее место, рабочую зону);
- при создании ИС следует соблюдать баланс между полной имитацией воздействия фактора на объектах

окружающей среды и обеспечением стабильности и воспроизводимости измеряемых показателей;

- ИС должен обеспечивать возможность установки различных режимов и интенсивности фактора;
- ИС должен обеспечивать воспроизводимость контролируемых показателей при повторных измерениях в течение периода его эксплуатации во время проведения МСИ;
- при использовании ИС должна быть обеспечена устойчивость к факторам помех измерениям (помехозащищенность).

Рассматривали результаты использования ИС в качестве ОПК по следующим факторам:

- акустический шум;
- воздушный ультразвук;
- локальная вибрация;
- общая технологическая и коммунальная вибрация.

МСИ и измерения в процессе испытаний ИС проводили в соответствии с разработанными заранее программами с использованием методик, прошедших метрологическую аттестацию. Участники МСИ были заранее ознакомлены с этими документами, а перед проведением МСИ проходили дополнительный инструктаж.

Все измерения проводили с использованием средств измерений:

- комплекса «ЭКОФИЗИКА-110А» («ОКТАВА-Электрон-Дизайн»; Россия);
- акустический калибратор «АК-1000» («ОКТАВА-Электрон-Дизайн»; Россия);
- портативное устройство воспроизведения вибрации (виброкалибратор) «КВ-160» («ОКТАВА-ЭлектронДизайн»; Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первым видом МСИ физических факторов был акустический шум. В настоящее время известна практика рассылки записей акустического сигнала в качестве образца для проверки квалификации. Однако, во-первых, при таком подходе нельзя говорить о том, что ОПК — это тот же объект, что является объектом исследования лаборатории. Лаборатории, согласно их области аккредитации, проводят измерения на различных объектах окружающей среды (рабочие зоны, среда обитания человека) или проводят испытания оборудования. А при описанном выше подходе ОПК — это колонка или цифровая запись; во-вторых, такой подход в существующем виде себя изжил и не позволяет судить о квалификации участника МСИ ввиду невозможности количественного сравнения результатов измерений с воспроизведенным значением. Кроме того, содержание заданий по проведению измерений не соответствует изменившейся нормативной базе.

Нами для обеспечения межлабораторных сличений были созданы ИС, воспроизводящие сигнал шума с высокой стабильностью, включающие генератор сигналов, усилитель мощности и высококачественный широкополосный громкоговоритель. Для оценки краткосрочной стабильности использовали воспроизводимые ИС шумовые характеристики модельного ОПК, усредненные за время прямого измерения. На коротких периодах, соответствующих типичной продолжительности МСИ (до 120 мин), этот параметр варьировал в пределах $\pm 0,5$ дБ, что обеспечивает подходящую для МСИ краткосрочную стабильность ИС. На интервале в несколько месяцев при

одинаковых настройках воспроизводимый ИС уровень шума варьировал в пределах ± 2 Дб, что обеспечивает подходящую для непрерывной работы ИС долгосрочную стабильность.

Площадь помещения, где проводят измерения, должна быть не менее 40 м², наименьший линейный размер — не менее 2,5 м². В помещении необходимо соблюдать нормальные условия по параметрам температуры, влажности, давления и скорости движения воздуха.

Точки измерения следует выбирать на расстоянии 1 м от источника звука на высоте 1,5 м от поверхности пола. Контрольная точка должна находиться не ближе 1 м от стен, оконных и дверных проемов. Число контрольных точек в зависимости от набора измеряемых шумовых характеристик и программы измерений может составлять от 1 до 4.

Перед измерением проводили проверку чувствительности измерительного тракта шумомера (измерительной системы). Проверку выполняли в соответствии с руководством по эксплуатации шумомера. Для проверки чувствительности применяли акустический калибратор класса 1 по ГОСТ МЭК 60942, имеющий свидетельство о поверке и разрешенный к применению изготовителем шумомера.

В процессе измерений уровень звука (звукового давления) остаточного (фоновый) шума должен отличаться от уровня звука (звукового давления) при работающем источнике не менее чем на 10 дБ. В помещении не должны возникать случайные шумы.

Продолжительность измерений составляла не менее 1 мин, а число измерений в каждой контрольной точке — не менее 3.

Точность измерений в соответствии с используемой методикой [10, 11] характеризуется расширенной неопределенностью измерений при коэффициенте охвата 2, соответствующем уровню доверия 95%. Расширенная неопределенность измерений уровня звука по применяемым методикам не превышает 1,2 дБ, а расширенная неопределенность измерений уровня звукового давления не превышает 2,2 дБ.

Всего было проведено более 150 межлабораторных сличений.

Проведение МСИ с измерением уровня звука (звукового давления) при использовании описанного ИС позволяло обеспечить корректное сравнение результатов участников МСИ с результатами референтной лаборатории, а также адекватно моделировать реальные условия измерений характеристик акустического шума на рабочем месте или других объектах. Предлагаемый способ МСИ позволял задавать различный уровень измеряемого фактора. При проведении измерений следует соблюдать условия, необходимые для предотвращения получения ошибочных результатов.

Аналогичным образом осуществляли МСИ с измерением уровня воздушного ультразвука. Конструкция ИС, являющегося объектом для проверки квалификации, примерно такая же, но частота воспроизводимого акустического сигнала лежит в диапазоне 11–22 кГц. Для воспроизведения ультразвука использовали высокочастотный преобразователь с фильтром высоких частот со срезом на частоте 7–9 кГц.

ИС моделировал источник воздушного ультразвука на рабочем месте. Измеряемые показатели — уровень звукового давления в 1/3-октавных полосах частот. ИС позволял создать уровни звукового давления до 85–87 дБ.

Требования к проведению измерений в целом те же, что и для измерения параметров акустического шума, однако важным фактором, влияющим на результаты измерений, является направление оси микрофона шумомера на источник ультразвука. Для некоторых микрофонов необходимо учитывать поправку в характеристике для ультразвукового диапазона частот.

Все акустические измерения в процессе МСИ проводили с фиксацией микрофона в контрольной точке с помощью штатива.

Межлабораторные сличения при измерении вибрации испытательными лабораториями являются не менее актуальными и существенно более сложными по организации и проведению. На результат измерений оказывают влияние многочисленные факторы: стабильность работы источника вибрации, обусловленная его конструкцией и режимом работы, характер и качество крепления датчика СИ, механическое взаимодействие элементов системы «работник — инструмент — объект обработки» и др. Поэтому измерения вибрации при простой имитации трудового процесса с управлением ручным механизированным инструментом оператором приведут к значительному разбросу результатов, т. е. фактически будет отсутствовать как долгосрочная, так и краткосрочная стабильность измерений. Это затруднит их сравнение в случае межлабораторных сличений. Кроме того, оператор будет подвергаться неблагоприятному воздействию вибрации. Еще большие трудности возникают при обеспечении измерений общей вибрации, источником которой, как правило, являются массивное оборудование и транспорт.

Вышеописанные обстоятельства привели к необходимости разработки ИС, которые можно было бы использовать в составе ОПК для измерения уровня общей вибрации при МСИ.

Первоначально исследовали возможность измерений локальной вибрации в режиме работы инструмента на холостом ходу или с нагрузкой на эксцентрик. Однако в этом случае стабильность оказалась недостаточно высокой. В связи с этим разработали ИС с автоматизированным поддержанием заданного уровня вибрации механизированного инструмента с помощью пропорционально-интегрально-дифференциального (ПИД) регулятора (рис. 1). В качестве ручного механизированного инструмента использовали многофункциональный инструмент или сверлильную машину, закрепленную в пространстве на подвесах (растяжках).

Результаты сравнительных измерений уровня вибрации при отсутствии и наличии обратной связи представлены на рис. 2.

Из представленных данных видно, что система с обратной связью по виброускорению обладает существенно более стабильным уровнем генерируемой локальной вибрации. Это оправдывает усложнение конструкции ИС для проведения МСИ с измерением локальной вибрации.

К настоящему времени с использованием описанного ИС было проведено более 100 межлабораторных сличений.

При проведении МСИ с измерением локальной вибрации трехкомпонентный датчик вибрации крепили на рукоятке инструмента в соответствии с ГОСТ 31192.2 [12] с помощью адаптера типа «кубик». Оси чувствительности датчиков вибрации ориентировали в направлениях Z, X и Y в соответствии с базисной системой координат кисти руки человека при выполнении работы

[13]. Перед измерениями контролировали отсутствие помех, вызванных электромагнитными полями и движением кабеля датчика. Микроклиматические условия соответствовали условиям эксплуатации СИ.

Измерения проводили в течение нескольких периодов наблюдения. На каждом периоде наблюдения осуществляли не менее четырех замеров скорректированного ускорения по каждому направлению в каждой контрольной точке. Продолжительность каждого замера составляла не менее 15 с.

Точность измерений в соответствии с используемой методикой [14] характеризуется расширенной неопределенностью измерений при коэффициенте охвата 2, соответствующем уровню доверия 95%. Расширенная неопределенность измерений по данной методике не превышает 3,8 дБ.

ИС позволял создать уровни виброускорения до 135 дБ.

Описанный подход к проведению МСИ с использованием ИС для генерации стабильной вибрации обеспечивал корректное сравнение результатов участников МСИ с результатами референтной лаборатории и адекватное моделирование реальных условий измерений локальной вибрации на рабочем месте. Разработанный ИС позволял задавать различный уровень измеряемого фактора и генерацию вибрации со стабильным уровнем.

Ряд испытательных лабораторий испытывает необходимость в проведении межлабораторных сличений при измерении общей технологической либо коммунальной вибрации. Гигиенические характеристики и нормативы общей технологической вибрации, а также процедура ее измерения существенно отличаются от аналогичных показателей для локальной вибрации. Общая технологическая и коммунальная виды вибрации являются низкочастотными, и их измеряют с помощью адаптера, например напольной платформы, устанавливаемой на поверхность, на которой производят измерение.

Проведение МСИ с измерением общей вибрации на базе натурных объектов весьма затруднительно и в связи с этим было необходимо разработать ИС, моделирующий источник общей вибрации. Такой ИС был создан. Он представлял собой платформу размером 300 × 300 мм с закрепленным снизу электродвигателем с собственной частотой вращения 3000 об./мин. Электродвигатель был нагружен на эксцентрик, что вызывало вибрацию стенда. Для обеспечения стабильности, а также с целью задания уровня виброускорения электродвигатель включали в контур автоматического регулирования с обратной связью

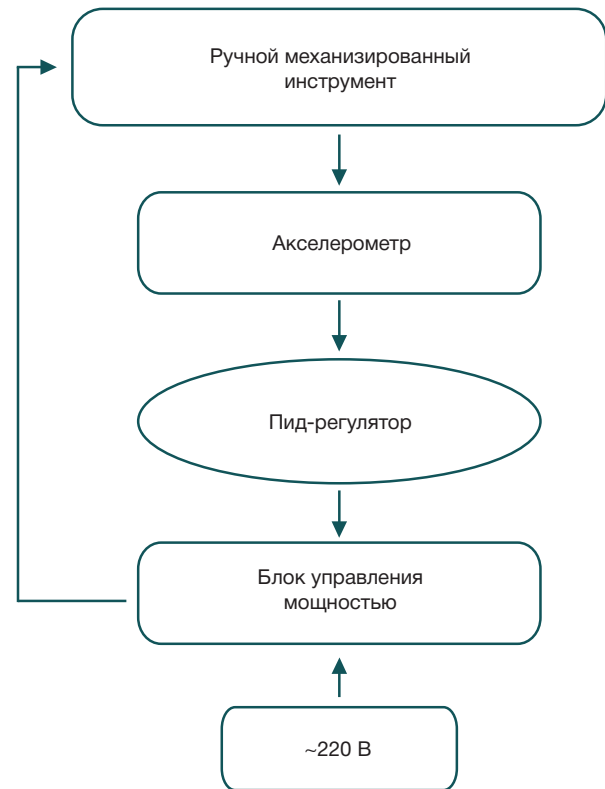


Рис. 1. Блок-схема физической модели ИС для ОПК локальной вибрации с применением автоматизированного поддержания заданного уровня виброускорения

по виброускорению, как описано выше. При измерениях акселерометр СИ размещали на поверхности платформы. Саму платформу размещали на амортизирующем материале.

ИС позволял создать уровни виброускорения до 130 дБ. В процессе аттестации ИС установлено, что в среднем уровень генерируемой общей вибрации (по оси Z – Lz) в зависимости от частоты (F) выглядит следующим образом:

F, Hz	Lz, dB
4	60,1
8	81,6
16	103,1
31,5	109,4
64	94,5

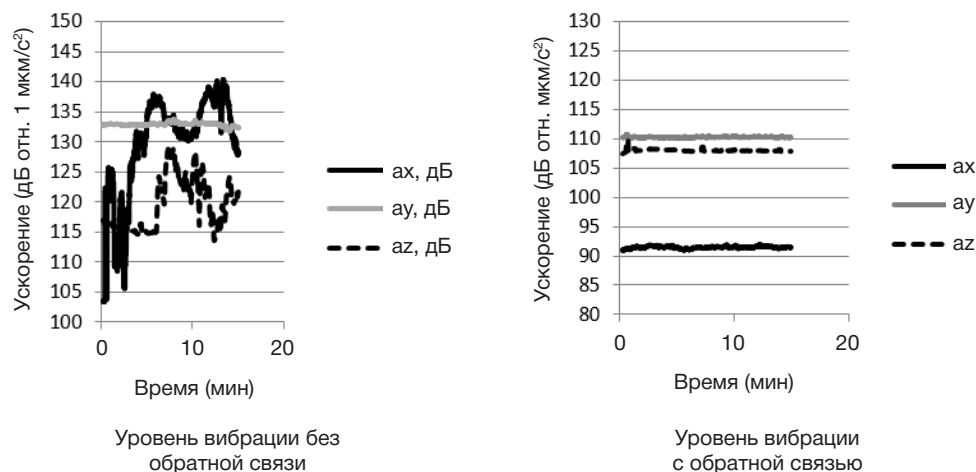


Рис. 2. Уровни вибрации multifunctional instrument при отключенной и включенной системе поддержания заданного уровня виброускорения

Другими словами, максимум энергии виброускорения приходился на октавные полосы 16 и 31,5 Гц, что типично для общей либо коммунальной вибрации. Такой спектр, например, соответствует спектру вибрации от метрополитена, а вибрация на частотах 20–50 Гц характерна для множества промышленных источников общей вибрации.

Измерения виброускорения проводили в течение 6 дней, по 4–6 измерений продолжительностью по 5 мин. В результате установлено, что за весь период наблюдений измеренный эквивалентный уровень виброускорения колебался для оси *X* в пределах не более 0,7 дБ; для оси *Y* — в пределах не более 2,3 дБ и для оси *Z* — в пределах не более 1,0 дБ. В течение одного сеанса измерений колебания измеренного значения виброускорения не превышали для оси *X* 0,2 дБ; для оси *Y* — 0,6 дБ и для оси *Z* — 0,5 дБ, что показывает подходящую для МСИ краткосрочную стабильность измерений.

Таким образом, ИС, разработанный для использования при проведении МСИ по фактору общей вибрации, обеспечивает адекватное моделирование реальных условий измерения уровня общей вибрации и позволяет осуществлять измерения с последовательным доступом участников МСИ к нему. Использование описанного ИС позволит производить корректное сравнение результатов измерений общей вибрации участников МСИ с результатами референтной лаборатории. ИС уже внедрен в практическую работу координатора МСИ, действующего в рамках добровольной системы сертификации «ФИЗФАКТОР-ТЕСТ».

При небольшом разбросе измеренных значений виброускорения расширенную неопределенность измерений можно рассчитывать, классифицируя измерения общей вибрации, как измерения с однократным наблюдением [15].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Моделирование технологического процесса или обстановки на объектах окружающей среды в настоящее время достаточно распространено при проведении измерений нормируемых физических факторов. Поэтому разработка и применение физических моделей источников шума и вибрации для целей МСИ соответствует сложившейся практике измерений этих факторов. Необходимость такого моделирования в целях проведения МСИ обусловлена требованиями к ОПК.

Описанные в настоящей работе ИС адекватно моделируют источники акустического шума и вибрации на

рабочих местах и других объектах окружающей среды и позволяют обеспечить проведение межлабораторных сличений для всех используемых методов измерения параметров акустического шума и вибрации.

В конструкцию ИС включены микроконтроллерные средства управления побудителем вибрации с обратной связью, что обеспечило необходимую стабильность генерируемого уровня локальной и общей вибрации.

При организации и проведении МСИ с измерением шума и вибрации значительную роль играют методики, разработанные специально для проведения МСИ. Применение аттестованных методик измерений позволяет системно учитывать все условия, влияющие на результаты измерений, и метрологически обеспечивает измерения в рамках МСИ [10, 11, 14]. Измерения звукового давления в ультразвуковом диапазоне и виброускорения общей вибрации проводят как прямые измерения в соответствии с программами МСИ, однако и для этих факторов планируются разработка и последующая аттестация методик измерения.

Оценку результатов МСИ проводят с использованием критерия $|En|$ [6, 16], обеспечивающего объективность суждения об уровне квалификации лаборатории-участника.

Одновременно с результатом измерений при проведении МСИ возможно оценить соблюдение процедуры измерений, что также в немалой степени можно использовать для оценки квалификации участников.

Участие в МСИ по вышеописанной технологии по отзывам участников имеет для них большое значение с точки зрения повышения как самооценки, так и персональной квалификации.

ВЫВОДЫ

Обоснована технология физического моделирования источников акустического шума и вибрации с целью использования в качестве объектов проверки квалификации при межлабораторных сличительных испытаниях. Разработанные испытательные стенды обладают необходимыми характеристиками как объекты проверки квалификации, а также адекватно моделируют условия рабочих мест и других объектов окружающей среды. При проверке квалификации лабораторий необходимо оценивать не только результат измерений, но и соблюдение процедуры их выполнения.

Литература

1. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. М.: Стандартиформ, 2019.
2. Об утверждении Критериев аккредитации, перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации, и перечня документов в области стандартизации, соблюдение требований которых заявителями, аккредитованными лицами обеспечивает их соответствие критериям аккредитации. Приказ Минэкономразвития России от 30 мая 2014 г. Доступно по ссылке: <http://base.garant.ru/70712358/> (дата обращения: 05.12.2016).
3. Об утверждении Положения о составе сведений о результатах деятельности аккредитованных лиц, об

- изменениях состава их работников и о компетентности этих работников, об изменениях технической оснащенности, представляемых аккредитованными лицами в Федеральную службу по аккредитации, порядке и сроках представления аккредитованными лицами таких сведений в Федеральную службу по аккредитации. Приказ Минэкономразвития России от 30 мая 2014 г. № 329. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/420203445> (дата обращения: 12.06.2020).
4. Политика Росаккредитации в отношении проверки квалификации путем проведения межлабораторных сличительных (сравнительных) испытаний, утверждена руководителем Федеральной службы по аккредитации 28.10.2016. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/456085241> (дата обращения: 12.06.2020).

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году. Государственный доклад [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (дата обращения: 12.06.2020).
6. Оценка соответствия. Основные требования к проведению проверки квалификации ГОСТ ISO/IEC 17043-2013. Доступно по ссылке: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293774/4293774569.pdf> (дата обращения: 12.06.2020).
7. Центр межлабораторных сравнительных испытаний СДС ФИЗФАТОР-ТЕСТ https://www.octava.info/interlaboratory_comparison. Доступно по ссылке: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293774/4293774569.pdf> (дата обращения: 12.06.2020).
8. План проведения межлабораторных сличительных испытаний провайдер УНИИМ — филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» на 2020 год. Доступно по ссылке: <https://uniim.ru/planmsi2020/> (дата обращения: 12.06.2020).
9. Семёнов С. Ю., Стерликов А. В., Тананькин Н. И., Колбутова К. Б., Куриленко Ю. В., Воронков А. А. Внешний контроль качества исследований в испытательных лабораториях при проведении прямых измерений. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20 (2): 223–30.
10. Методика измерений уровней звука и звукового давления излучения источников звука МИ НПФ-15-032 (ФР. 1.36.2016.23826). ООО «НПФ ЭлектронДизайн». М., 2015; 15 с.
11. Методика измерений уровней звука и звукового давления излучения источников звука МИ НПФ-17-032 (ФР. 1.36.2017.26200). ООО НПФ «ЭлектронДизайн». М., 2017; 15 с.
12. Вибрация. Измерение локальной вибрации и оценка ее воздействия на человека. Часть 2. Требования к проведению измерений на рабочих местах, ГОСТ 31192.2-2005. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/1200060914> (дата обращения: 12.06.2020).
13. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. СанПиН 1.2.3685-21. Доступно по ссылке: <https://docs.cntd.ru/search?q=%D0%A1%D0%B0%D0%BD%D0%9F%D0%B8%D0%9D%201.2.3685-2> (дата обращения: 10.06.2021).
14. Методика измерений вибрации ручной машины, МИ НПФ-16-033. ООО «НПФ ЭлектронДизайн». М., 2016; 18 с.
15. Измерения прямые однократные. Оценивание погрешностей и неопределенности результата измерений Р 50.2.038-2004 Группа Т80. Рекомендации по метрологии. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/1200037562> (дата обращения: 12.06.2020).
16. Статистические методы. Применение при экспериментальной проверке компетентности посредством межлабораторных сравнительных испытаний, ГОСТ Р 50779.60-2017 (ISO 13528:2015). Доступно по ссылке: <https://docs.cntd.ru/document/1200146875> (дата обращения: 10.06.2021).

References

1. Obshhie trebovaniya k kompetentnosti ispytatel'nyh i kalibrovочnyh laboratorij GOST ISO/IEC 17025-2019. M.: Standartinform, 2019. Russian.
2. Ob utverzhdenii Kriteriev akkreditatsii, perechnja dokumentov, podtverzhdayushhih sootvetstvie zajavitelja, akkreditovannogo lica kriterijam akkreditatsii, i perechnja dokumentov v oblasti standartizatsii, sobljudenie trebovanij kotoryh zajaviteljami, akkreditovannymi licami obespechivaet ih sootvetstvie kriterijam akkreditatsii. Prikaz Minjekonomrazvitiya Rossii ot 30 maja 2014 g. Dostupno po ssylke: <http://base.garant.ru/70712358/> (data obrashhenija: 05.12.2016). Russian.
3. Ob utverzhdenii Polozhenija o sostave svedenij o rezul'tatah dejatel'nosti akkreditovannyh lic, ob izmenenijah sostava ih rabotnikov i o kompetentnosti jetih rabotnikov, ob izmenenijah tehničeskoj osnashhennosti, predstavljajemyh akkreditovannymi licami v Federal'nuju sluzhbu po akkreditatsii, porjadke i srokah predstavljenija akkreditovannymi licami takih svedenij v Federal'nuju sluzhbu po akkreditatsii. Prikaz Minjekonomrazvitiya Rossii ot 30 maja 2014 g. # 329. Dostupno po ssylke: <http://docs.cntd.ru/document/420203445> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
4. Politika Rosakkreditatsii v otnoshenii proverki kvalifikatsii putem provedenija mezhlaboratornyh slichitel'nyh (sравnitel'nyh) ispytanij, utverzhdena rukovoditelem Federal'noj sluzhby po akkreditatsii 28.10.2016. Dostupno po ssylke: <http://docs.cntd.ru/document/456085241> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
5. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu. Gosudarstvennyj doklad [Jelektronnyj resurs]. Dostupno po ssylke: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchija-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
6. Ocenka sootvetstvija. Osnovnye trebovaniya k provedeniju proverki kvalifikatsii GOST ISO/IEC 17043-2013. Dostupno po ssylke: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293774/4293774569.pdf> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
7. Centr mezhlaboratornyh sравnitel'nyh ispytanij SDS FIZFATOR-TEST https://www.octava.info/interlaboratory_comparison. Dostupno po ssylke: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293774/4293774569.pdf> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
8. Plan provedenija mezhlaboratornyh slichitel'nyh ispytanij provajdera УНИИМ — filial FGUP «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» na 2020 god. Dostupno po ssylke: <https://uniim.ru/planmsi2020/> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
9. Semjonov SYu, Sterlikov AV, Tananykin NI, Kolbutova KB, Kurilenko YuV, Voronkov AA. Vneshnij kontrol' kachestva issledovanij v ispytatel'nyh laboratorijah pri provedenii prjamyh izmerenij. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2018; 20 (2): 223–30. Russian.
10. Metodika izmerenij urovnej zvuka i zvukovogo davlenija izluchenija istochnikov zvuka MI NPF-15-032 (FR. 1.36.2016.23826). ООО «НПФ ЭлектронДизайн». М., 2015; 15 s. Russian.
11. Metodika izmerenij urovnej zvuka i zvukovogo davlenija izluchenija istochnikov zvuka MI NPF-17-032 (FR. 1.36.2017.26200). ООО НПФ «JelektronDizajn». М., 2017; 15 s. Russian.
12. Vibracija. Izmerenie lokal'noj vibracii i ocenka ee vozdejstvija na cheloveka. Chast' 2. Trebovaniya k provedeniju izmerenij na rabochnih mestah, GOST 31192.2-2005. Dostupno po ssylke: <http://docs.cntd.ru/document/1200060914> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
13. Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespečeniju bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlja cheloveka faktorov sredy obitaniya. SanPiN 1.2.3685-21. Dostupno po ssylke: <https://docs.cntd.ru/search?q=%D0%A1%D0%B0%D0%BD%D0%9F%D0%B8%D0%9D%201.2.3685-2> (data obrashhenija: 10.06.2021). Russian.
14. Metodika izmerenij vibracii ruchnoj mashiny, MI NPF-16-033. ООО «НПФ ЭлектронДизайн». М., 2016; 18 s. Russian.
15. Izmerenija prjamyje odnokratnye. Ocenivanie pogreshnostej i neopredelennosti rezul'tata izmerenij R 50.2.038-2004 Gruppa T80. Rekomendacii po metrologii. Dostupno po ssylke: <http://docs.cntd.ru/document/1200037562> (data obrashhenija: 12.06.2020). Russian.
16. Statisticheskie metody. Primenenie pri jeksperimental'noj proverke kompetentnosti posredstvom mezhlaboratornyh sравnitel'nyh ispytanij, GOST R 50779.60-2017 (ISO 13528:2015). Dostupno po ssylke: <https://docs.cntd.ru/document/1200146875> (data obrashhenija: 10.06.2021). Russian.

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ АНАЛИЗА СМЫВОВ С ПОВЕРХНОСТЕЙ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КОНТАМИНАЦИИ ОБЪЕКТОВ ВЫСОКОТОКСИЧНЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

М. Д. Шачнева , М. А. Ленинский, Е. И. Савельева

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

Отбор проб смывов с поверхностей широко применяют в целях микробиологического контроля. В санитарно-химических исследованиях также предусмотрен анализ смывов с рабочих поверхностей при проведении плановых и периодических проверок безопасности условий труда работников химических предприятий, а также для оценки токсичности и опасности объектов, которые могли находиться в контакте с высокотоксичными веществами. Целью работы было исследовать возможности и ограничения метода анализа смывов с поверхностей для контроля остаточного загрязнения оборудования и строительных конструкций бывшего предприятия по уничтожению химического оружия (УХО) сернистым ипритом и О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)-метилфосфонотиоатом (VR), а также продуктами их трансформации. Маркеры иприта определяли методом газовой хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС/МС), маркеры VR — методом жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Проведена оценка матричного влияния на результаты ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС анализа. Показано, что матричное влияние наиболее существенно при анализе методом ВЭЖХ-МС/МС: матричный фактор при определении аналитов методом ГХ-МС/МС составил в среднем 60–80%, методом ВЭЖХ-МС/МС — менее 40%. Степень извлечения аналитов с трех типов поверхностей (плитки из поливинилхлорида, ламината и металлических пластин) составила для иприта $9 \pm 2\%$, $0,13 \pm 0,02\%$ и $0,10 \pm 0,03\%$; для VR — $2,7 \pm 0,5\%$, $11,8 \pm 0,3\%$ и $0,8 \pm 0,1\%$. Пределы обнаружения иприта методом ГХ-МС/МС и VR методом ВЭЖХ-МС/МС установлены на уровне 0,001 ПДУ и 0,02 ПДУ соответственно. Разработанные подходы применены при анализе смывов с поверхностей оборудования и инженерных конструкций бывшего предприятия УХО.

Ключевые слова: бис(2-хлорэтил)сульфид, О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)-метилфосфонотиоат, смывы с поверхности, строительные материалы, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемное масс-спектрометрическое детектирование

Вклад авторов: М. Д. Шачнева — проведение эксперимента, обобщение результатов, написание и редактирование статьи; М. А. Ленинский — проведение эксперимента, написание статьи; Е. И. Савельева — научное руководство, написание статьи.

 **Для корреспонденции:** Мария Дмитриевна Шачнева
ст. Капитолово, г. п. Кузьмоловский, Всеволожский район, 188663, Ленинградская область; shachneva_mariya@mail.ru

Статья получена: 28.05.2021 **Статья принята к печати:** 14.06.2021 **Опубликована онлайн:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.018

THE LIMITATIONS AND CAPABILITIES OF WIPE SAMPLES ANALYSIS IN CONTROL OF CONTAMINATION OF FACILITIES WITH HIGHLY TOXIC ORGANIC COMPOUNDS

Shachneva MD , Leninskii MA, Savelieva EI

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Leningrad Region, Russia

Wipe sampling is widely used for microbiological control purposes. Sanitary and chemical studies also include analysis of samples wiped from the work surfaces during routine and periodic working conditions safety inspections at chemical facilities. The analysis also allows assessing the toxicity and hazard of items/structures that could be in contact with highly toxic substances. This study aimed to investigate the capabilities and limitations of the surface wipe sample analysis method in control of residual contamination of equipment and building structures of a former chemical weapons destruction facilities (CWDF) with sulfur mustard and O-isobutyl-S-(2-diethylaminoethyl) methylphosphonothioate (VR), as well as their degradation products. Gas chromatography with tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) enabled identification of the sulfur mustard markers, high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) allowed identifying VR markers. An assessment of the matrix influence on the results of GC-MS/MS and HPLC-MS/MS analysis was carried out. The matrix effect was established to affect the results the most in case of HPLC-MS/MS analysis: for GC-MS/MS analysis of target substances, the matrix factor averaged at 60–80%, for HPLC-MS/MS it was less than 40%. The average percent sulfur mustard recoveries from three types of surfaces (PVC tiles, laminate and metal plates) was $9 \pm 2\%$, $0.13 \pm 0.02\%$ and $0.10 \pm 0.03\%$; in case of VR, the recoveries was $2.7 \pm 0.5\%$, $11.8 \pm 0.3\%$ and $0.8 \pm 0.1\%$, respectively. The limits of detection for sulfur mustard by GC-MS/MS and VR by HPLC-MS/MS were established at 0.001 MPL and 0.02 MPL, respectively. The developed approaches were applied to the analysis of wipe samples from the surfaces of the equipment and engineering structures of the former CWDF.

Keywords: bis(2-chloroethyl)sulfide, O-isobutyl-S-(2-diethylaminoethyl) methylphosphonothioate, wipe samples, construction materials, gas chromatography, high-performance liquid chromatography, tandem mass spectrometry

Author contribution: Shachneva MD — carrying out the experiment, summarizing the results, article authoring and editing; Leninskii MA — carrying out the experiment, article authoring; Savelieva EI — academic advising, article authoring.

 **Correspondence should be addressed:** Mariya D. Shachneva
Kapitolovo, r.p. Kuzmolovsky, Vsevolzhsky r., 188663 Leningradskaya obl.; shachneva_mariya@mail.ru

Received: 28.05.2021 **Accepted:** 14.06.2021 **Published online:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.018

Обнаружение отравляющих веществ и продуктов их трансформации на поверхностях и в глубинных слоях строительных материалов актуально для оценки безопасности планируемых к перепрофилированию элементов инфраструктуры бывших предприятий по уничтожению химического оружия, а также при расследовании инцидентов, связанных с террористическими актами или с непреднамеренным контактом с захороненным химическим оружием.

Осуществление федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора при выводе из эксплуатации и ликвидации последствий деятельности предприятий по хранению и уничтожению химического оружия регулируется нормативными документами. Для составления окончательного заключения о безопасном состоянии элементов инфраструктуры предприятий, подлежащих перепрофилированию и вовлечению в хозяйственный оборот, необходимо проведение

комплексных исследований, включающих анализ смывов с различных поверхностей производственной среды. При проведении санитарно-химических исследований в целях оценки безопасного состояния технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры одного из предприятий по уничтожению химического оружия необходимо было установить те объекты, у которых отсутствуют следы контаминации сернистым ипритом и фосфорорганическими отравляющими веществами. В качестве персистентных маркеров загрязнения выбраны бис(2-хлорэтил)сульфид (сернистый иприт, далее иприт) и О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)-метилфосфонотиоат (вещество VR).

Отравляющее вещество кожно-нарывного действия иприт относят к стойким хлорорганическим соединениям; оно легко сорбируется на впитывающих пористых поверхностях и может сохранять свои экотоксические свойства в течение десятков лет. Иприт обладает отчетливо выраженным местным действием: поражает глаза и органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. Всасываясь в кровь, он проявляет и общедовитое действие. Для контроля загрязненности объектов реакционными массами от уничтожения иприта в качестве аналита был выбран 1,4-дитиан — один из стабильных продуктов трансформации иприта в условиях химической детоксикации [1]. Обнаружение иприта в совокупности со стабильным продуктом его конверсии 1,4-дитианом повышает надежность ретроспективного анализа.

Нервно-паралитические агенты (НПА), к которым относится VR, являясь ингибиторами холинэстеразы, могут воздействовать через кожные, пероральные или ингаляционные пути. Попадание НПА в организм приводит к чрезмерному накоплению ацетилхолина и перевозбуждению холинорецепторов. Характерными признаками и симптомами их воздействия на организм являются миоз, тошнота, стеснение в груди, повышенное слюно- и потоотделение, а также слезотечение [2].

V-агенты и, в частности, VR в сравнении с G-агентами (зарин, зоман) менее летучи и более персистентны при одинаковых условиях [3]. Как следствие, при проведении ретроспективного анализа объектов инфраструктуры бывших предприятий по уничтожению химического оружия, возможно обнаружение как продуктов его детоксикации, так и самого VR. Наиболее токсичный продукт гидролиза VR — S-2-(диэтиламиноэтил)-метилфосфонотиоат (ДЭАЭМТФ). По аналогии с S-2-(диизопропиламиноэтил)-метилфосфонотиоатом (наиболее токсичным продуктом гидролиза изомерного вещества VX), ДЭАЭМТФ по токсичности только в 3–10 раз уступает VR [2], однако гигиенические нормативы для этого чрезвычайно опасного вещества разработаны не были.

Взятие смывов — один из самых распространенных способов пробоотбора для последующего исследования загрязнения поверхностей токсичными веществами (пестицидами, токсичными металлами, отравляющими веществами и др.). Однако ввиду проблем, связанных с проникновением токсикантов вглубь материалов с пористой текстурой и сложностью их извлечения, считается, что данный способ отбора проб пригоден только для непористых материалов. Тампоны для взятия смывов также следует рассматривать как матрицу, способную сорбировать определяемые соединения. При взятии смывов с поверхностей извлечение целевых веществ происходит в тампон, а затем из тампона в экстрагирующий растворитель. Оба эти процесса могут сопровождаться

значительными потерями аналитов. Степень извлечения аналитов из тампонов может быть установлена в модельных экспериментах и учтена при количественной оценке поверхностного загрязнения контролируемых объектов. Установление принципиальной возможности и степени извлечения аналитов с поверхностей материалов необходимо проводить в рамках предварительных экспериментов путем нанесения определяемых веществ на поверхности материалов с той же текстурой, что и материалы контролируемых объектов.

Целью работы было исследовать возможности и ограничения техники взятия смывов с поверхностей технологического оборудования при контроле безопасности элементов инфраструктуры бывшего предприятия по уничтожению химического оружия с целью его дальнейшей конверсии в народное хозяйство.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы и материалы

Сернистый иприт (ГСО 8248-2003; Россия); О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)-метилтиофосфонат, или VR (ГСО 8249-2004, Россия); 1,4-дитиан (Sigma-Aldrich; США); S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоат, или ДЭАЭМТФ (стандарт предприятия № 4/2019, Россия); хлористый метилен (Supelco; США); ацетонитрил (Panreac; Испания); метанол для ВЭЖХ (J.T. Baker; США); муравьиная кислота (Sigma-Aldrich; США).

Объекты исследования

Для исследования эффективности пробоотбора с помощью взятия смывов были выбраны три типа материалов: плитка ПВХ, ламинат и металлические пластины. Для взятия смывов с поверхностей использовали отрезки медицинской марли площадью 10 × 10 см, обработанные ацетонитрилом в аппарате Сокслета в течение 6–8 ч, высушенные и сложенные в 16 слоев.

Модельные образцы

На исследуемые поверхности площадью 1 дм², заведомо не содержащие определяемых соединений, наносили раствор сернистого иприта и 1,4-дитиана в хлористом метиле для достижения концентрации 100 нг/дм² по каждому веществу или растворы VR и ДЭАЭМТФ для достижения концентраций 50 нг/дм² по каждому веществу. Образцы оставляли в вытяжном шкафу на 30 мин.

Взятие образцов смывов

Последовательно протирали участок контролируемой поверхности двумя тампонами, смоченными хлористым метилом (для определения иприта и 1,4-дитиана) или ацетонитрилом (для определения VR и ДЭАЭМТФ), и одним сухим тампоном. Все три тампона помещали в вialу вместимостью 7 мл, закрывали крышкой и хранили при –20 °С до анализа.

Подготовка образцов для определения иприта и 1,4-дитиана

К исследуемой пробе (марлевые тампоны после смыва с поверхности — 3 шт.) добавляли 4 мл хлористого метилена

и подвергали ультразвуковому (УЗ) воздействию в течение 5 мин. Экстракт переносили в вialу объемом 7 мл и повторяли процедуру экстракции еще раз. Экстракты объединяли и концентрировали в токе азота до конечного объема 0,2 мл при комнатной температуре. Аликвоту экстракта объемом 2 мкл анализировали методом tandemной газовой хромато-масс-спектрометрии в режиме ионизации электронами (ГХ-МС/МС-ИЭ).

Подготовка образцов для определения VR и ДЭАЭМТФ

В вialу с тампонами, использованными для взятия смыва с поверхности, вносили 4 мл метанола и подвергали УЗ-воздействию в течение 5 мин. Экстракт переносили в вialу объемом 7 мл и повторяли процедуру экстракции еще раз. Экстракты объединяли, концентрировали в токе азота до конечного объема 0,1 мл, добавляли 0,2 мкл 0,1%-го водного раствора муравьиной кислоты и анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Оборудование и условия проведения инструментального анализа

При определении иприта и 1,4-дифенила использовали газовый хроматограф модели 7890 А с масс-селективным детектором с тройным квадруполом модели 7000 (Agilent Technologies; США), снабженный капиллярной кварцевой колонкой HP-5MS: 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм (Agilent Technologies; США). Условия анализа: температура испарителя — 270 °С; ввод пробы без деления потока — 1,0 мин; температурная программа: 40 °С (0 мин) — 10 °С /мин — 230 °С (5 мин) — 15 °С /мин — 280 °С (5 мин); газ-носитель — гелий; расход газа-носителя — 1 мл/мин; температура источника ионов — 230 °С; температура интерфейса — 280 °С; энергия ионизирующих электронов — 70 эВ; режим детектирования — мониторинг множественных реакций (ММР) в режиме ионизации электронами (ИЭ).

Для определения VR и ДЭАЭМТФ использовали жидкостный хроматограф модели LC-20AD, оснащенный автодозатором и масс-селективным детектором модели LCMS-8050 с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении (Shimadzu; Япония). Хроматографическая колонка Gemini-NX 3u C18 110A (Phenomenex; США): 150 мм × 0,2 мм × 3,0 мкм. Параметры масс-спектрометрического детектирования: скорость потока газа-осушителя — 10 мл/мин; скорость потока вспомогательного газа — 10 мл/мин; скорость потока на распылителе — 3 мл/мин; температура интерфейса — 200 °С; температура линии десольватации — 250 °С; температура нагревателя — 350 °С; напряжение на капилляре — 3500 В;

режим детектирования — мониторинг множественных реакций при регистрации положительно заряженных ионов.

В табл. 1 представлены параметры детектирования иприта и 1,4-дифенила методом ГХ-МС/МС-ИЭ; VR и ДЭАЭМТФ методом ВЭЖХ-МС/МС. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel (Microsoft Corporation; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методики, разработанные для контроля загрязненности рабочих поверхностей ипритом и VR, предусматривают использование ватно-марлевых тампонов для взятия смывов. В одной из работ [4] были исследованы различные материалы для изготовления тампонов (вата, ткань, фильтровальная бумага, стекловолокно и др.). Наилучшие результаты были получены при использовании тампонов, изготовленных из ткани. Проведенные нами сравнительные исследования эффективности ватно-марлевых и марлевых тампонов для извлечения широкого спектра загрязняющих веществ показали, что тампоны, представляющие собой сложенные в несколько слоев отрезки марли, позволяли добиться более полного извлечения аналитов с любых поверхностей, независимо от их природы. Таким образом, в качестве тампонов мы использовали отрезки медицинской марли 10 × 10 см, сложенные в несколько слоев, отмытые растворителями и высушенные.

Предельно-допустимый уровень (ПДУ) в смывах с технологического оборудования для иприта составляет 2×10^{-4} мг/дм², для VR — 2×10^{-6} мг/дм² [5]. Установленные гигиенические нормативы определяют требования к чувствительности методов анализа. При реализации процедуры для смывов с поверхностей предел обнаружения иприта был установлен на уровне 2×10^{-7} мг/дм² (0,001 ПДУ), 1,4-дифенила — 5×10^{-8} мг/дм². Пределы обнаружения ДЭАЭМТФ и VR составляли $6,5 \times 10^{-8}$ и $4,1 \times 10^{-8}$ мг/дм² (0,02 ПДУ) соответственно [6]. Использование tandemных масс-спектрометрических детекторов обеспечивало надежную идентификацию аналитов даже на уровне нижних пределов определения.

Оценка матричного влияния

Для расчета матричного фактора использовали метод постэкстракционной добавки: проводили анализ экстрактов из тампонов (одно-, двух-, трехкратная экстракция), не содержащих аналиты, после внесения в них иприта и 1,4-дифенила или VR и ДЭАЭМТФ. Полученные результаты сравнивали с результатами анализа определяемых соединений в чистом растворителе по формуле 1. Для оценки матричного фактора при двух- и

Таблица 1. Параметры детектирования иприта и 1,4-дифенила методом ГХ-МС/МС-ИЭ; VR и ДЭАЭМТФ методом ВЭЖХ-МС/МС

Определяемое соединение	MRM переход (энергия соударений)	Время удерживания, мин
Сернистый иприт	109→63 (6 эВ) 158→109 (3 эВ)	9
1,4-дифенил	120→61 (6 эВ) 120→105 (3 эВ)	7,4
VR	268,00→100,10 (-25 В) 268,00→72,05 (-34 В)	3,65
ДЭАЭМТФ	212,10→100,10 (-20 В) 212,10→72,05 (-27 В)	1,22

Таблица 2. Матричный фактор (%) при определении иприта и 1,4-дифенила методом ГХ-МС/МС, VR и ДЭАЭМТФ методом ВЭЖХ-МС/МС после внесения определяемых соединений в экстракты из тампонов

Параметр	Иприт	1,4-дифенил	VR	ДЭАЭМТФ
МФ, однократная экстракция, % ($\pm$ СКО)	67 $\pm$ 4	64 $\pm$ 6	21 $\pm$ 6	17 $\pm$ 4
МФ, двукратная экстракция, % ($\pm$ СКО)	61 $\pm$ 3	71 $\pm$ 5	39 $\pm$ 4	24 $\pm$ 6
МФ, трехкратная экстракция, % ($\pm$ СКО)	58 $\pm$ 6	76 $\pm$ 8	27 $\pm$ 11	18 $\pm$ 7

трехкратной экстракции аналиты вносили в объединенный экстракт:

$$МФ = \frac{S_{пр}}{S_p} \times 100 \%, \quad (1)$$

где МФ — матричный фактор; $S_{пр}$ — площадь пика аналита в экстракте из тампонов, не содержащих иприт, 1,4-дифенил, VR или ДЭАЭМТФ, после внесения в них целевых соединений; S_p — площадь пика аналита в чистом растворителе.

Результаты расчета матричного фактора (МФ) представлены в табл. 2.

Определение степени извлечения соединений из марлевых тампонов

Для определения степени извлечения иприта, 1,4-дифенила, VR и ДЭАЭМТФ из марлевых тампонов в вials на 7 мл помещали по три тампона и вносили аналиты в количестве 50 нг/мл по каждому веществу. После этого осуществляли одно-, двух- и трехкратную экстракцию целевых соединений соответствующим экстрагентом: хлористым метилом — иприта и 1,4-дифенила, метанолом — VR и ДЭАЭМТФ (рис.).

Оценку степени извлечения проводили по формуле 2:

$$СИ = \frac{S_{пр}}{S_p} \times 100 \%, \quad (2)$$

где СИ — степень извлечения, %; $S_{пр}$ — площадь пика аналита в экстракте из тампонов с внесением целевых соединений; S_p — площадь пика аналита в чистом растворителе.

Определение степеней извлечения иприта и 1,4-дифенила, VR и ДЭАЭМТФ с различных поверхностей

Результаты определения степеней извлечения иприта и 1,4-дифенила, а также VR и ДЭАЭМТФ, нанесенных на три типа поверхностей, после взятия смывов представлены в табл. 3.

Анализ проб смывов с поверхностей оборудования и элементов инфраструктуры бывшего объекта по уничтожению химического оружия

Разработанные процедуры определения иприта и 1,4-дифенила методом ГХ-МС/МС, VR и ДЭАЭМТФ методом ВЭЖХ-МС/МС были применены при анализе проб смывов с элементов инженерной инфраструктуры и строительных конструкций бывшего предприятия по уничтожению химического оружия. Для апробации разработанного подхода проводили анализ смывов с объектов из грязной зоны, которые не планировали вносить в программу перепрофилирования.

Сернистый иприт был обнаружен в 5 из 15 проб на уровне от 2×10^{-7} до 2×10^{-6} мг/дм², 1,4-дифенил идентифицировали в 12 из 15 проб на уровне от 3×10^{-6} до $1,5 \times 10^{-4}$ мг/дм².

В помещениях, связанных с процессом уничтожения фосфорорганических отравляющих веществ, было отобрано 62 пробы смывов, VR и ДЭАЭМТФ были идентифицированы в 22 и 20 пробах соответственно. Концентрации VR и ДЭАЭМТФ на поверхностях были оценены в диапазонах от $3,3 \times 10^{-6}$ до $5,2 \times 10^{-4}$ мг/дм² и от $3,3 \times 10^{-7}$ до $1,0 \times 10^{-5}$ мг/дм² соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам проведенных исследований, матричный фактор при определении иприта и 1,4-дифенила методом ГХ-МС/МС в среднем составил 60–80%, при этом число стадий экстракции не оказывало существенного влияния на данный показатель.

Для VR и ДЭАЭМТФ матричный фактор выражен более существенно. Этот ожидаемый результат обусловлен известным эффектом, затрудняющим количественные определения методом ВЭЖХ-МС/МС с электрораспылительной ионизацией — эффектом подавления сигнала матрицей [7]. Наблюдаемый эффект преимущественно связывают с ослаблением заряда на микроагломератах [8] при электрораспылении или с насыщением

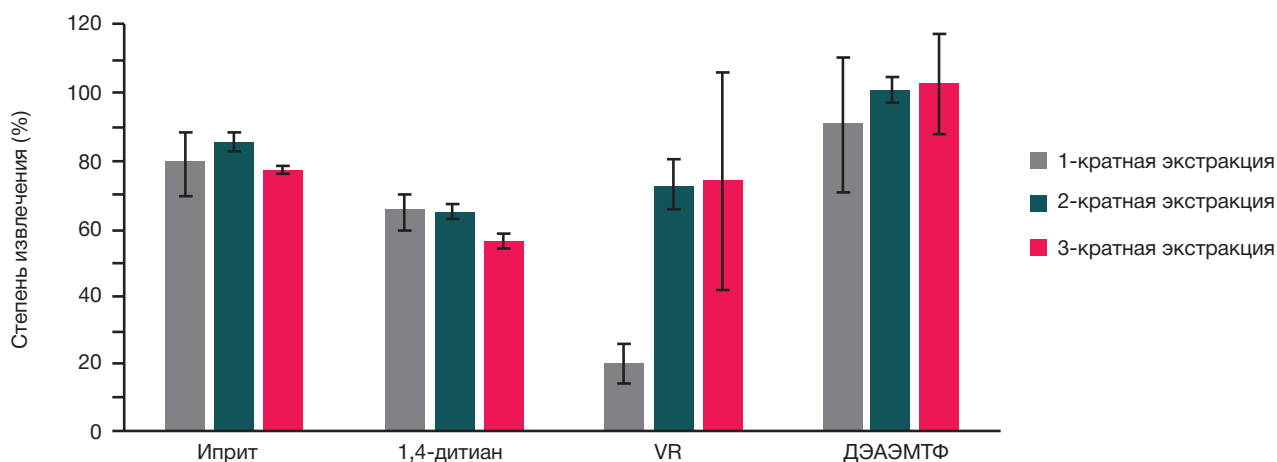


Рис. Степень извлечения определяемых соединений из тампонов

Таблица 3. Степени извлечения иприта и 1,4-дифенила, VR и ДЭАЭМТФ с различных поверхностей

Материал	Степень извлечения, % ($\pm$ СКО)			
	Иприт	1,4-дифенил	VR	ДЭАЭМТФ
Плитка ПВХ	9 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1	2,7 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,1
Ламинат	0,13 $\pm$ 0,02	—*	11,8 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,2
Металл	0,10 $\pm$ 0,03	—	0,8 $\pm$ 0,1	7,0 $\pm$ 1,1

Примечание: * — ниже предела обнаружения 1,4-дифенила (5×10^{-8} мг/дм²).

поверхности капли молекулами аналита, что затрудняет выброс ионов, находящихся внутри капли [9]. Для методов ионизации, совместимых с газовой хроматографией, и для ионизации электронами, в частности, матричный эффект несущественен. То обстоятельство, что при определении иприта и 1,4-дифенила матричный фактор все же ниже 100%, обусловлено повышением уровня регистрируемых шумов в экстракте в сравнении с градуировочным раствором. При выбранных условиях извлечения аналитов из тампонов матричный фактор для всех аналитов был не ниже 20%, что позволяет характеризовать процедуры анализа как селективные.

Извлечение иприта и 1,4-дифенила из марлевых тампонов при двукратной экстракции более воспроизводимо ввиду устранения такого субъективного фактора, как полнота отбора растворителя из тампона при его отжатии. Добавление третьей стадии негативно влияло на результат. Ввиду большего объема экстрагента и, таким образом, более длительного концентрирования экстракта в токе азота, происходила потеря аналитов.

Увеличение числа стадий экстракции значительно влияло только на степень извлечения VR. Извлечение 20% было достигнуто при однократной и 73% — при двукратной экстракции. Третья стадия не вносила существенного вклада в эффективность экстракции VR и ДЭАЭМТФ из тампонов, однако возрастала погрешность измерений.

В результате проведенных исследований оптимальным режимом для всех аналитов была выбрана двухстадийная экстракция из тампонов, при которой степень извлечения иприта, 1,4-дифенила, VR и ДЭАЭМТФ составила 86%, 65%, 73% и 100% соответственно.

Полученные низкие значения степеней извлечения иприта с исследуемых поверхностей (0,1–9%) согласуются с литературными данными. Так, наилучшее извлечение иприта было достигнуто при взятии смывов с поверхности глазурованной плитки, обработанной лаком деревянной поверхности и нержавеющей стали (50%, 30% и 20% соответственно), тогда как с других типов поверхностей (окрашенный гипсокартон, потолочная плитка, гладкий цемент, обивочная ткань, необработанная лаком деревянная поверхность, перила эскалатора) степень извлечения иприта была в диапазоне 0,3–7,6% [10].

Результаты, полученные при определении VR и ДЭАЭМТФ в смывах с трех типов поверхностей, целесообразно обсудить в сравнении с работой [11], в которой была исследована возможность извлечения продуктов трансформации фосфорорганических отравляющих веществ путем взятия смывов с поверхностей окрашенного гипсокартона и ламината. С поверхности окрашенного гипсокартона сразу после нанесения удается извлечь 56–74% моноалкиловых эфиров метилфосфоновой кислоты (МФК) и даже через

42 дня 14–26% от первоначально внесенного количества удается обнаружить. Для МФК процент извлечения не меняется от 0 до 42 дня и составляет 7–16%. Все перечисленные соединения являются стабильными, полярными, нелетучими. Единственным неполярным летучим веществом в группе исследованных аналитов был диизопропиловый эфир МФК. Его не удалось обнаружить даже непосредственно после нанесения на окрашенный гипсокартон. Аналогичная картина была получена и для ламината. Невозможность обнаружения диизопропилового эфира МФК на поверхности даже сразу после нанесения автор цитируемой выше работы связывает с его летучестью.

Период, в течение которого происходит исчезновение токсиканта с поверхности путем испарения, деградации или проникновения вглубь матрицы и необратимого удерживания в ней, может исчисляться минутами или годами. Это зависит от химической природы токсиканта, определяющей его устойчивость, летучесть, сорбционную активность, вязкость, способность к самокапсулированию и типа материала: пористости структуры, гидрофильно-гидрофобных свойств, сорбционной емкости, наличия каталитически активных центров и т. д. Многообразие перечисленных факторов и сложный характер их взаимного влияния не позволяют сделать точный прогноз возможности/целесообразности и информативности результатов анализа смывов с поверхностей в целях установления факта контаминации исследуемых объектов контролируемыми веществами.

Положительные результаты при идентификации остаточных отравляющих веществ в пробах с бывшего предприятия по уничтожению химического оружия были получены при взятии смывов с корпусов кабель-каналов (полимер с плотной невпитывающей текстурой), осветительных плафонов (оргстекло), окрашенного покрытия пожарных щитков и емкостей, изготовленных из поликарбоната. Обнаружение отравляющих веществ и продуктов их конверсии на поверхностях материалов через продолжительное время после окончания всех работ, связанных с уничтожением химического оружия, на первый взгляд представляется невероятным. Мы связываем этот результат с многократными отмывками поверхностей сначала дегазирующими растворами, а потом большими объемами воды. По-видимому, дегазация происходила только в поверхностных слоях материалов, а вода проникала вглубь материалов с пористой структурой. Впоследствии за счет вымывания и капиллярных сил могла происходить миграция отравляющих веществ и продуктов их конверсии в поверхностные слои материалов. При этом отравляющие вещества частично подвергались гидролизу. Данное предположение подтверждает то обстоятельство, что загрязнение поверхностей было установлено преимущественно для тех материалов,

которые показали положительный результат при анализе глубинных проб, однако безусловной корреляции между глубинным и поверхностным загрязнением материалов установлено не было. В доступной литературе не удалось обнаружить исследований, направленных на изучение миграции изучаемых токсичных веществ из глубинных слоев материалов в поверхностные. С учетом экологической значимости этого процесса целесообразно его всестороннее изучение.

Все объекты инфраструктуры предприятия с признаками остаточного загрязнения отравляющими веществами были направлены на уничтожение.

ВЫВОДЫ

При оценке загрязненности оборудования или строительных конструкций химическими веществами путем анализа смывов с поверхностей не повреждаются обследуемые объекты, а установленные уровни загрязнения поверхностей напрямую отражают

опасность контакта с ними и возможность эмиссии летучих соединений в воздушную среду. Несмотря на установленное значительное подавление сигнала матрицей, с применением метода ВЭЖХ-МС/МС можно достигнуть прямого высокочувствительного определения вещества VR и токсичного продукта его гидролиза в смывах с поверхностей. Определение сернистого иприта и 1,4-дитиана методом ГХ-МС/МС также характеризуется высокой чувствительностью, селективностью и при этом в значительно меньшей степени подвержено влиянию матричного фактора. После отбора смывов влажные тампоны, помещенные в герметичную инертную тару, в замороженном виде можно подвергнуть транспортировке и краткосрочному хранению. Безусловная корреляция между содержанием токсиканта на поверхности и в глубинных слоях материалов отсутствует, поэтому наряду с анализом смывов необходимо исследовать «глубинные пробы» строительных и иных материалов при подозрении на возможность их загрязнения токсичными веществами.

Литература

1. Савельева Е. И., Радиллов А. С., Кузнецова Т. А., Апраксин В. Ф. Исследование состава газовой выделений битумно-солевых масс, включающих продукты уничтожения иприта. Журнал прикладной химии. 1999; 72 (9): 1501–5.
2. Munro NB, Talmage SS, Griffin GD, Waters LC, Watson AP, King JF, et al. The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. *Environmental Health Perspectives*. 1999; 107 (12): 933–74.
3. Crenshaw MD, Hayes TL, Miller TL, Shahnuon CM. Comparison of the hydrolytic stability of S-(N,N-diethylaminoethyl) isobutyl methylphosphonothiolate with VX in dilute solution. *J Appl Toxicol*. 2001; 21 (S3–S6): 53–56.
4. Willison S. Wipe selection for the analysis of surface materials containing chemical warfare agent nitrogen mustard degradation products by ultra-high pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012; 1270: 72–79.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (Зарегистрировано 29.01.2021 № 62296). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 25.05.2021).
6. Савельева Е. И., Ленинский М. А., Васильева И. А., Каракашев Г. В., Самченко Н. А. Определение следовых количеств О-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата и токсичного продукта его гидролиза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. *Аналитика и контроль*. 2021; 25 (3): 43.
7. Annesley TM. Ion Suppression in Mass Spectrometry. *Clin. Chem*. 2003; 49: 1041–4.
8. Jessome LL, Volmer DA. Ion Suppression: A Major Concern in Mass Spectrometry. *LCGC North America*. 2006; 24: 498–511.
9. Antigac J, Wasch K, Monteau F, Brabander H, Andre F, Le Bizet B. The ion suppression phenomenon in liquid chromatography–mass spectrometry and its consequences in the field of residue analysis. *Anal Chim Acta*. 2005; 529: 129.
10. Hernon-Kenny LA, Behringer DL, Crenshaw MD. Comparison of latex body paint with wetted gauze wipes for sampling the chemical warfare agents VX and sulfur mustard from common indoor surfaces. *Forensic Science International*. 2016; 262: 143–9.
11. Wilson SA. Investigation of the Persistence of Nerve Agent Degradation Analytes on Surfaces through Wipe Sampling and Detection with Ultrahigh Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2015; 87: 1034–41.

References

1. Saveleva EI, Radilov AS, Kuznecova TA, Apraksin VF. Issledovanie sostava gazovykh vydeleniy bitumno-solevykh mass, vkluchajushchih produkty unichtozheniya iprita. *Zhurnal prikladnoj himii*. 1999; 72 (9): 1501–5. Russian.
2. Munro NB, Talmage SS, Griffin GD, Waters LC, Watson AP, King JF, et al. The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. *Environmental Health Perspectives*. 1999; 107 (12): 933–74.
3. Crenshaw MD, Hayes TL, Miller TL, Shahnuon CM. Comparison of the hydrolytic stability of S-(N,N-diethylaminoethyl) isobutyl methylphosphonothiolate with VX in dilute solution. *J Appl Toxicol*. 2001; 21 (S3–S6): 53–56.
4. Willison S. Wipe selection for the analysis of surface materials containing chemical warfare agent nitrogen mustard degradation products by ultra-high pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012; 1270: 72–79.
5. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28.01.2021 # 2 «Ob utverzhenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 1.2.3685-21 «Gigienicheskie normativy i trebovanija k obespecheniju bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlja cheloveka faktorov sredy obitaniya» (Zaregistrirovano 29.01.2021 # 62296). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (data obrashhenija: 25.05.2021). Russian.
6. Saveleva EI, Leninskii MA, Vasileva IA, Karakashev GV, Samchenko NA. Opredelenie sledovykh kolichestv O-izobutil-S-[(2-dijetilamino)jetil] metilfosfonotioata i toksichnogo produkta ego gidroliza metodom vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii s tandemnym mass-spektrometricheskimi detektirovanijem. *Analitika i kontrol'*. 2021; 25 (3): 43. Russian.
7. Annesley TM. Ion Suppression in Mass Spectrometry. *Clin. Chem*. 2003; 49: 1041–4.

8. Jessome LL, Volmer DA. Ion Suppression: A Major Concern in Mass Spectrometry. LCGC North America. 2006; 24: 498–511.
9. Antignac J, Wasch K, Monteau F, Brabander H, Andre F, Le Bizec B. The ion suppression phenomenon in liquid chromatography–mass spectrometry and its consequences in the field of residue analysis. Anal Chim Acta. 2005; 529: 129.
10. Hernon-Kenny LA, Behringer DL, Crenshaw MD. Comparison of latex body paint with wetted gauze wipes for sampling the chemical warfare agents VX and sulfur mustard from common indoor surfaces. Forensic Science International. 2016; 262: 143–9.
11. Wilson SA. Investigation of the Persistence of Nerve Agent Degradation Analytes on Surfaces through Wipe Sampling and Detection with Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. Anal Chem. 2015; 87: 1034–41.

ТОКСИЧНОСТЬ ДИАЛКИЛДИСУЛЬФИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VIVO*С. А. Кучерской^{1,2} ✉, Л. А. Аликбаева²¹ Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В результате промышленной очистки углеводородного сырья от меркаптанов ежегодно накапливаются десятки тысяч тонн диалкилдисульфидов и их смесей, токсичность и опасность которых в полной мере не изучена. Гигиенические нормативы разработаны только для диметилдисульфида. Целью исследования было установить параметры токсикометрии для диэтилдисульфида, «дисульфидного масла» и смеси диалкилдисульфидов. В токсикологических исследованиях на самцах беспородных крыс установлены среднесмертельные дозы и концентрации: диэтилдисульфида — при внутрижелудочном введении $DL_{50} = 1575$ мг/кг, при ингаляционном 4-часовом воздействии $CL_{50} = 18\,700$ мг/м³, при внутрибрюшинном введении $DL_{50} = 1134$ мг/кг, при накожном нанесении $DL_{50} > 2500$ мг/кг; смеси диалкилдисульфидов — при внутрижелудочном введении $DL_{50} = 428$ мг/кг, при ингаляционном 4-часовом воздействии $CL_{50} = 4510$ мг/м³, при внутрибрюшинном введении $DL_{50} = 212$ мг/кг, при накожном нанесении $DL_{50} > 2500$ мг/кг; дисульфидного масла — при внутрижелудочном введении $DL_{50} = 448$ мг/кг, при ингаляционном 4-часовом воздействии $CL_{50} = 4534$ мг/м³, при внутрибрюшинном введении $DL_{50} = 156$ мг/кг, при накожном нанесении $DL_{50} > 2500$ мг/кг. Проведена оценка опасности диалкилдисульфидов и их смесей.

Ключевые слова: диалкилдисульфид, диметилдисульфид, диэтилдисульфид, метилэтилдисульфид, дисульфидное масло, острая токсичность, LD_{50} , LC_{50} , класс опасности

Благодарности: И. Е. Шкаевой — ведущему научному сотруднику НИИ ГПЭЧ ФМБА России за руководство при выполнении исследований. А. И. Николаеву — ведущему научному сотруднику НИИ ГПЭЧ ФМБА России за помощь в математической обработке результатов исследования.

Вклад авторов: С. А. Кучерской — проведение токсикологических исследований; Л. А. Аликбаева — общее руководство.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова (протокол № 8 от 11 ноября 2020 г.); условия содержания и уход за животными соответствовали нормативам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также требованиям руководства «Guide for Care and Use of Laboratory Animals» (USA).

✉ **Для корреспонденции:** Семен Александрович Кучерской
ст. Капитолово, корп. № 93, г. п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, 188663; kucherskoi@gpech.ru

Статья получена: 29.05.2021 **Статья принята к печати:** 15.06.2021 **Опубликована онлайн:** 25.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.015

IN VIVO TOXICITY STUDY OF DIALKYL DISULPHIDESKucherskoy SA^{1,2} ✉, Alikbaeva LA²¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

As a result of the industrial purification of hydrocarbons from mercaptans, tens of thousands of tons of dialkyl disulphides and their mixtures, the toxicity and hazard of which has not been fully understood, are accumulated annually. The exposure standards have been developed only for dimethyl disulphide. The study was aimed to define toxicometry parameters for diethyl disulphide, disulphide oil, and the mixture of dialkyl disulphides. Toxicology studies involving male outbred rats made it possible to define the median lethal doses and concentrations: diethyl disulphide — after intragastric injection $DL_{50} = 1575$ mg/kg, after the 4-hour inhalation exposure $CL_{50} = 18,700$ mg/m³, after intraperitoneal injection $DL_{50} = 1134$ mg/kg, and after skin application $DL_{50} > 2500$ mg/kg; mixture of dialkyl disulphides — after intragastric injection $DL_{50} = 428$ mg/kg, after the 4-hour inhalation exposure $CL_{50} = 4510$ mg/m³, after intraperitoneal injection $DL_{50} = 212$ mg/kg, and after skin application $DL_{50} > 2500$ mg/kg; disulphide oil — after intragastric injection $DL_{50} = 448$ mg/kg, after the 4-hour inhalation exposure $CL_{50} = 4534$ mg/m³, after intraperitoneal injection $DL_{50} = 156$ mg/kg, and after skin application $DL_{50} > 2500$ mg/kg. The hazard assessment for dialkyl disulphides and their mixtures was performed.

Keywords: dialkyl disulphides, dimethyl disulphide, diethyl disulphide, methylethyl disulphide, disulphide oil, acute toxicity, LD_{50} , LC_{50} , hazard class

Acknowledgements: we would like to thank Shkaeva IE, the leading researcher at the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the FMBA, for study management, and Nikolaev AI, the leading researcher at the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the FMBA, for assistance in mathematical processing of the results.

Author contribution: Kucherskoy SA — conducting toxicology studies; Alikbaeva LA — overall management.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (protocol № 8 dated November 11, 2020); laboratory animals were kept and fed in accordance with SP 2.2.1.3218-14 "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Device, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)", as well as with the «Guide for Care and Use of Laboratory Animals» (USA).

✉ **Correspondence should be addressed:** Semen A. Kucherskoy
Kapitolovo, str. 93, r. p. Kuzmolovsky, Vsevolozhsky r., Leningradskaya obl., 188663; kucherskoi@gpech.ru

Received: 29.05.2021 **Accepted:** 15.06.2021 **Published online:** 25.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.015

В результате очистки углеводородного сырья от меркаптанов ежегодно образуются десятки тысяч тонн диалкилдисульфидов и их смесей [1]. Диалкилдисульфиды применяют в нефтяной промышленности в качестве ингибиторов коксообразования в печах пиролиза и сульфидирующих агентов катализаторов гидроочистки и гидрокрекинга. В сельском хозяйстве диалкилдисульфиды

применяют в качестве инсектицидов, в пищевой промышленности — в качестве ароматизаторов [2–7]. Несмотря на широкое применение диалкилдисульфидов в промышленности, гигиенические нормативы диэтилдисульфидов, метилэтилдисульфидов и дисульфидного масла не установлены. В целях гигиенического регламентирования и оценки опасности данных соединений

нами были проведены токсикологические исследования воздействия диалкилдисульфидов в остром эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Токсичность диалкилдисульфидов изучали в условиях однократного и повторного воздействия на беспородных самцов крыс с начальной массой тела 220–250 г и самцов мышей 20–25 г («ПЛЖ «Рапполово»; Ленинградская область). Партии прибывших животных имели ветеринарную справку с указанием возраста и среднего веса животных, отсутствия общих заболеваний и паразитарных инвазий. Животные поступали в карантинное отделение вивария, где проходили адаптацию в течение 14 дней. Содержали животных в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. В течение этого периода проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение, общее состояние, заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации, не соответствующих критериям исключали из опытов. Ежедневно в помещении контролировали воздухообмен, температуру и влажность воздуха. Температуру воздуха поддерживали в пределах 20–24 °С, относительную влажность — 50–70%, воздухообмен — 10 объемов в час, световой режим — 12 ч. Эвтаназию осуществляли в CO₂-камерах.

Для экспериментальных исследований животных распределяли по массе тела на однородные группы по 8–10 особей, маркировку лабораторных животных соблюдали индивидуальную.

Острую токсичность диалкилдисульфидов определяли при внутрижелудочном, внутривенном, подкожном и ингаляционном путях поступления [8].

Исследуемые вещества:

- диэтилдисульфид (далее ДЭДС), содержащий не менее 99 массовой доли, % основного вещества и примеси диметилдисульфида — не менее 1 массовой доли, %;
- дисульфидное масло (далее ДСМ), содержащее диметилдисульфид — 75,14 массовой доли, %; диэтилдисульфид — 2,08 массовой доли, %; метилэтилдисульфид — 21,69 массовой доли, %; высшие диалкилдисульфиды C₄-C₈S₂H₁₀-H₂₂ ≈ 1%.
- смесь диалкилдисульфидов, содержащая ДМДС —

26,4 массовой доли, %; МЭДС — 53,0 массовой доли, %; ДЭДС — 20,7 массовой доли, %;

Физико-химические свойства диалкилдисульфидов представлены в табл. 1.

Внутрижелудочное введение веществ (в дозах 75–2000 мг/кг) осуществляли с помощью атравматичного зонда, в качестве растворителя использовали растительное масло.

Моделирование ингаляционного воздействия проводили в камерах объемом 600 дм³. Подопытных животных подвергали воздействию паров диалкилдисульфидов в следующих концентрациях: диэтилдисульфид 10 000–22 000 мг/м³; дисульфидное масло 4000–5000 мг/м³; смесь ДАДС 3800–6000 мг/м³. Время экспозиции при однократном ингаляционном воздействии для крыс — 4 ч, для мышей — 2 ч.

Контроль за содержанием паров веществ в воздушной среде затравочных камер проводили газохроматографическим методом с пламенно-ионизационным детектированием.

Срок наблюдения при проведении острых экспериментов — 14 суток после воздействия веществ. Оценивали общее состояние животных, поведение, внешний вид, реакцию на внешние раздражители. Регистрировали клиническую картину отравления. После окончания срока наблюдения проводили некропсию, макроскопические исследования внутренних органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутрижелудочное введение смеси ДАДС и ДСМ вызывает гибель животных в основном в течение первых суток от отека легких. Внутрижелудочное введение ДЭДС вызывало гибель животных, отсроченную до 7 суток. Клиническая картина острой интоксикации от действия диалкилдисульфидов была схожей и характеризовалась гипо- и адинамией подопытных животных, а также снижением частоты дыхания. При макроскопической оценке внутренних органов погибших животных выявлены бурая индурация легких и кровоизлияния в легких, пенистые выделения из трахеи, темно-коричневый окрас селезенки и почек, на поверхности печени обнаружена мелкая бугристость.

Выжившие после острой интоксикации животные по внешнему виду не отличались от контрольных на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 1. Физико-химические свойства представленных образцов диалкилдисульфидов

Показатель	Диалкилдисульфиды		
	ДМДС	МЭДС	ДЭДС
Химическая формула	CH ₃ SSCH ₃	CH ₃ SSC ₂ H ₅	C ₂ H ₅ SSC ₂ H ₅
№ CAS	624-92-0	20333-39-5	110-81-6
Внешний вид	Прозрачная, светло-желтая жидкость	Маслянистая жидкость	Маслянистая жидкость
Молекулярная масса, г/моль	94,2	108,23	122,25
Плотность, г/см ³	1,057	1,022	0,993
Температура кипения, °С	109,7	131,6	154,1
Показатель преломления	1,5259	1,5146	1,506
Содержание серы, % мас.	68,09	59,26	52,46
Растворимость			
Вода	нерастворим	нерастворим	трудно растворим
Диэтиловый эфир	растворим	растворим	смешивается
Этанол	растворим	растворим	смешивается

Примечание: ДМДС — диметилдисульфид; МЭДС — метилэтилдисульфид; ДЭДС — диэтилдисульфид.

Таблица 2. Параметры острой токсичности диалкилдисульфидов при внутрижелудочном введении

Вид животных	Летальные дозы, мг/кг		
	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄
	Диэтилдисульфид		
Мыши-самцы	942	1565 ± 370	2601
Крысы-самцы	1384	1575 ± 91	1793
Смесь ДАДС			
Мыши-самцы	244	435 ± 118	775
Крысы-самцы	307	428 ± 83	597
Дисульфидное масло			
Мыши-самцы	276	381 ± 56	527
Крысы-самцы	265	448 ± 142	759

По параметрам острой токсичности при внутрижелудочном введении изучаемые диалкилдисульфиды относятся к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности [10]). ДЭДС относится к 4 классу опасности, смесь ДАДС и дисульфидное масло — к 3 классу опасности [11] (табл. 2).

О малой опасности изучаемых соединений свидетельствуют коэффициенты видовых различий (КВР):

ДЭДС КВР: $1575/1565 = 1,006$.

Смесь ДАДС КВР: $428/435 = 0,98$.

ДСМ КВР: $448/381 = 1,17$.

При внутрибрюшинном введении крысам диалкилдисульфидов установлены параметры острой токсичности (табл. 3), свидетельствующие об умеренной опасности этих соединений.

При внутрибрюшинном введении смеси ДАДС и ДСМ у подопытных животных в течение 5 мин наступала адинамия, снижалась частота дыхательных движений. Гибель наступала через 30–60 мин после введения веществ в результате остановки дыхания.

При внутрибрюшинном введении ДЭДС подопытные животные в течение часа были заторможены, не реагировали на внешние раздражители. Через 4–5 ч животные внешне не отличались от контрольных. Гибель наступала в первые сутки наблюдения после введения ДЭДС от отека легкого.

Макроскопическая картина внутренних органов не отличалась от таковой при внутрижелудочном введении.

По параметрам острой токсичности при ингаляционном воздействии смесь ДАДС и дисульфидное масло относят ко 2-му [10] и к 3-му [11] классам опасности. ДЭДС по величине CL_{50} относится к 3-му [10] и к 4-му [11] классам опасности (табл. 4).

Существенных видовых различий при остром ингаляционном отравлении диалкилдисульфидами не выявлено.

Коэффициент возможного ингаляционного отравления (КВИО_{ас}) свидетельствует о малой опасности при однократном ингаляционном воздействии ДЭДС (КВИО_{ас} = $24999,3/18700 = 1,33$) и умеренной опасности смеси ДАДС

(КВИО_{ас} = $74004,5/4534 = 16,3$) и дисульфидного масла (КВИО_{ас} = $105336,5/4510 = 23,3$).

Клиническая картина острого ингаляционного отравления парами диалкилдисульфидов характеризовалась гипо- и адинамией подопытных животных, проявлениями гипоксии (умеренно выраженный цианоз мордочек и лапок), расстройством дыхания. Периоды снижения двигательной активности животных сменялись периодами ее увеличения. Гибель животных при воздействии смеси ДАДС и ДСМ наступала во время экспозиции или в течение суток после ингаляционного воздействия от отека легких; при воздействии ДЭДС гибель наступала преимущественно на 3–5-е сутки наблюдения. Макроскопическая картина внутренних органов не отличалась от таковой при внутрижелудочном введении.

Выжившие животные при наблюдении в течение 14 суток после воздействия по внешнему виду и поведению не отличались от контрольных.

Установлено, что смесь ДАДС и ДСМ вызывают частичную гибель мышей в течение двухчасовой экспозиции 2/3 длины хвостов в пробирках с веществами, при этом ДЭДС не вызывал гибель подопытных мышей.

При кожном воздействии на подопытных крыс установлены следующие среднесмертельные дозы (DL_{50}): для смеси ДАДС — 7400 (5690; 9620) мг/кг, для ДСМ — 3400 (2345; 4930) мг/кг. По величине среднесмертельных доз исследуемые вещества при кожном пути поступления относятся к 4-му классу опасности [10]. Кожная аппликация ДЭДС в течение 4 ч не вызывала гибель подопытных крыс. Проявлений местного раздражающего действия на кожу не отмечено. Клиническая картина острого отравления у подопытных животных при кожном воздействии диалкилдисульфидами не отличалась от таковой при внутрижелудочной интоксикации.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об опасности веществ при контакте с кожей.

После однократного нанесения одной капли изучаемых веществ на слизистую оболочку глаза крысы регистрировали проявления раздражающего действия в виде гиперемии. Через 1–2 суток гиперемия исчезала, и при

Таблица 3. Параметры острой токсичности диалкилдисульфидов при однократном внутрибрюшинном введении крысам-самцам (n = 10)

Вещества	Летальные дозы, мг/кг		
	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄
Диэтилдисульфид	1384	1575 ± 91	1793
Смесь ДАДС	187	212 ± 11	240
Дисульфидное масло	98	156 ± 33	248

Таблица 4. Параметры острой токсичности диалкилдисульфидов при однократном ингаляционном воздействии

Вид животных	Летальные концентрации, мг/м ³		
	CL ₁₆	CL ₅₀	CL ₈₄
Диэтилдисульфид			
Мыши-самцы	17 630	18125 ± 515	19 930
Крысы-самцы	17 800	18700 ± 556	19 730
Смесь ДАДС			
Мыши-самцы	3900	4200 ± 190	4750
Крысы-самцы	3300	4534 ± 519	5120
Дисульфидное масло			
Мыши-самцы	3900	4200 ± 180	4700
Крысы-самцы	4400	4510 ± 60	4600

дальнейшем наблюдении подопытные крысы по внешнему виду и динамике массы тела не отличались от контрольных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты по острой токсичности при пероральном пути введения отличаются от представленных в литературе данных [5] в 3 раза, что может свидетельствовать о другом составе дисульфидного масла, использовании других видов подопытных животных либо использовании другого растворителя для введения в желудок. Однако данные по ингаляционной токсичности схожи с результатами, полученными в нашем исследовании: CL₅₀ 4840 мг/м³ и 4534 мг/м³ соответственно.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных экспериментальных исследований установлены параметры острой токсичности при внутрижелудочном и ингаляционном воздействии: для ДЭДС DL₅₀ — 1575 мг/кг, CL₅₀ — 18700 мг/м³; для смеси ДАДС DL₅₀ — 448 мг/кг, CL₅₀ = 4510 мг/м³; для ДСМ DL₅₀ — 428 мг/кг, CL₅₀ = 4534 мг/м³. При накожном

воздействии среднесмертельная доза (DL₅₀) для смеси ДАДС составила 7400 мг/кг, для ДСМ — 3400 мг/кг, ДЭДС не вызывает гибели при попадании на кожу. Полученные данные свидетельствуют о том, что диалкилдисульфиды относятся к веществам, представляющим умеренную опасность при однократном внутрижелудочном, ингаляционном и накожном путях поступления в организм. Сравнительная оценка токсичности изучаемых веществ с диметилдисульфидом (далее ДМДС) показала, что по параметрам токсикометрии ДЭДС менее токсичен, чем ДМДС при внутрижелудочном введении приблизительно в 9 раз, а при однократном ингаляционном воздействии — в 3 раза. Сравнительное исследование смеси ДАДС и ДСМ с ДМДС выявило близкую токсичность при ингаляционном воздействии. При внутрижелудочном введении смесь ДАДС и дисульфидное масло в 2 раза менее токсичны, чем ДМДС. При сравнении токсичности ДСМ и смеси ДАДС показано, что наличие примесей не влияет на токсикометрические параметры. Данные токсикометрические параметры будут использованы для определения класса опасности и разработки гигиенических нормативов содержания диалкилдисульфидов. В настоящее время нормативы разработаны только для диметилдисульфида.

Литература

1. Рахимов Т. Х. Совершенствование процесса первичной переработки нефти и газового конденсата с получением серосодержащих соединений и углеводородов [диссертация]. Уфа, 2020.
2. Мещак Н. М., Бенеманский В. В. Оценка биологического действия диметилдисульфида с учетом специфических отдаленных эффектов. Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2005; 2: 209–12.
3. Юркевич Е. С., Присмотров Ю. А. Научное обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия диметилдисульфида в воздухе рабочей зоны. Здоровье и окружающая среда. 2009; 13: 515–21.
4. Обзор рынка дисульфидного масла в России. М.: Инфолайн, 2012; 107 с.
5. Morgott D, Lewis C, Bootman J, Banton M. Disulfide oil hazard assessment using categorical analysis and a mode of action determination. Int J Toxicol. 2014; 33 (1): 181–98.
6. Munday R. Harmful and beneficial effects of organic monosulfides, disulfides, and polysulfides in animals and humans. Chem Res Toxicol. 2012; 25 (1): 47–60.
7. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. Ecotoxicol Environ Saf. 2006; 64 (2): 178–89.
8. Дюсенгалиев К. И. Физико-химические характеристики субститутов дисульфидного масла углеводородного сырья. Нефтяное дело. 2016; 5: 125–39.
9. Методические указания для определения ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) в атмосферном воздухе населенных мест. М., 1982; 17 с.
10. Вредные вещества: классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007–76. М., 1976; 6 с.
11. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. ГОСТ 32419–2013. М.: Стандартиформ, 2014; 25 с.

References

1. Rahimov TH. Sovershenstvovanie processa pervichnoj pererabotki nefti i gazovogo kondensata s polucheniem serosoderzhashhih soedinenij i uglevodorodov [dissertacija]. Ufa, 2020. Russian.
2. Meshhakova NM, Benemanskij VV. Ocenka biologicheskogo dejstviya dimetildisul'fida s uchetom specificheskikh otdalennykh jeffektov. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2005; 2: 209–12. Russian.
3. Jurkevich ES, Prismotrov YuA. Nauchnoe obosnovanie orientirovochno bezopasnogo urovnja vozdejstviya dimetildisul'fida v vozduhe rabochej zony. Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda. 2009; 13: 515–21. Russian.
4. Obzor rynka disul'fidnogo masla v Rossii. M.: Infomajn, 2012; 107 s. Russian.
5. Morgott D, Lewis C, Bootman J, Banton M. Disulfide oil hazard assessment using categorical analysis and a mode of action determination. Int J Toxicol. 2014; 33 (1): 181–98.
6. Munday R. Harmful and beneficial effects of organic monosulfides, disulfides, and polysulfides in animals and humans. Chem Res Toxicol. 2012; 25 (1): 47–60.
7. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. Ecotoxicol Environ Saf. 2006; 64 (2): 178–89.
8. Djusengaliev KI. Fiziko-himicheskie harakteristiki substitutov disul'fidnogo masla uglevodorodnogo syr'ja. Neftjanoe delo. 2016; 5: 125–39. Russian.
9. Metodicheskie ukazaniya dlja opredelenija orientirovochnyh bezopasnykh urovnej vozdejstviya (OBUV) v atmosfernom vozduhe naselennykh mest. M., 1982; 17 s. Russian.
10. Vrednye veshhestva: klassifikacija i obshhie trebovanija bezopasnosti. GOST 12.1.007.–76. M., 1976; 6 s. Russian.
11. Klassifikacija opasnosti himicheskoi produkcii. Obshhie trebovanija. GOST 32419-2013. M.: Standartinform, 2014; 25 s. Russian.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИХЛОРГЕКСАФТОРБУТЕНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

И. Е. Шкаева, С. А. Дулов, О. С. Никулина, С. А. Солнцева , А. В. Земляной

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени отсутствовал гигиенический норматив содержания 1,4-дихлоргексафторбутена (ДХГФ) в воздухе рабочей зоны. Целью работы было провести оценку токсичности и опасности ДХГФ в острых, подострых и хроническом экспериментах. Установлено, что вещество высокоопасно, DL_{50} для мышей при внутрижелудочном введении — 79,0 мг/кг, CL_{50} — 229,0 мг/м³, для крыс — 86,0 мг/кг и 670,0 мг/м³. ДХГФ обладает умеренным местным раздражающим действием на кожу животных и слизистые оболочки глаз и кожно-резорбтивным эффектом. Порог однократного ингаляционного действия ДХГФ обоснован на уровне 18,2 мг/м³ по изменению параметров поведенческих реакций и показателей состояния крови. В подостром 30-суточном ингаляционном эксперименте обнаружены выраженные кумулятивные свойства вещества. В хроническом четырехмесячном ингаляционном эксперименте воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ вызывало у подопытных крыс нарушение функционального состояния центральной нервной системы, сердечной деятельности, изменения гематологических, биохимических показателей, кислотно-основного состояния и газообмена крови, а также морфологические изменения в легких, которые сохранялись через 30 суток восстановительного периода. Порог хронического действия ДХГФ установлен на уровне 2,2 мг/м³, действующая концентрация — 0,24 мг/м³. На основании полученных результатов в качестве предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны обоснована и утверждена величина 0,2 мг/м³, 2-й класс опасности, пары + аэрозоль + (требуется специальная защита кожи и глаз). Для измерения массовой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны разработан и утвержден газохроматографический метод с электронно-захватным детектированием.

Ключевые слова: хладон RL316, токсичность, опасность, гигиенический норматив, воздух рабочей зоны

Вклад авторов: И. Е. Шкаева — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация данных, обоснование норматива, подготовка рукописи; С. А. Дулов — планирование исследования, общее руководство; О. С. Никулина, С. А. Солнцева — анализ литературы, проведение токсикологических исследований, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; А. В. Земляной — руководство проводимыми исследованиями, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: содержание и кормление лабораторных животных осуществляли в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09 от 15.12.2009 г.), а также в соответствии с «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14 от 29.08.2014).

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Андреевна Солнцева
ст. Капитолово, корп. 93, г.п. Кузьмоловский, 188663, Всеволожский район, Ленинградская обл.; solnceva.74@inbox.ru

Статья получена: 29.05.2021 **Статья принята к печати:** 13.06.2021 **Опубликована онлайн:** 23.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.014

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM POSSIBLE CONCENTRATION OF DICHLOROHXAFLUOROBUTENE IN A WORKING AREA

Shkaeva IE, Dulov SA, Nikulina OS, Solnceva SA , Zemlyanoi AV

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

To date, there have been no exposure standards for air concentrations of 1,4-dichlorohexafluorobutene (DCHF) in the work areas. The study was aimed to assess the toxicity of DCHF and to evaluate health hazard in acute, subacute, and chronic experiments. It was found that the substance was highly hazardous, DL_{50} in mice after intragastric injection was 79.0 mg/kg, CL_{50} was 229.0 mg/m³, and in rats these values were 86.0 mg/kg and 670.0 mg/m³. In animals, DCHF had a moderate local irritative effect on animal skin and ocular mucous membranes, as well as the skin resorptive effect. The 18.2 mg/m³ threshold limit concentration for a single inhalation exposure to DCHF was defined based on the changes in behavior responses and blood parameters. The 30-day subacute inhalation experiment revealed the pronounced cumulative effect of the substance. The 4-months chronic inhalation study showed that the exposure of experimental rats to 16.8 mg/m³ concentration of DCHF resulted in impaired function of central nervous system and cardiac activity, altered hematologic, biochemical, acid-base, and blood gas values, as well as in morphological alterations in lungs, which persisted after the 30-day recovery period. The chronic exposure threshold defined for DCHF was 2.2 mg/m³, and the defined no observable effect level was 0.24 mg/m³. Based on the study results, the maximum permissible concentration of DCHF in the air of the working area of 0.2 mg/m³ was confirmed and approved, the substance was assigned hazard class 2, vapor + aerosol + (specific protection of skin and eyes required). Gas chromatographic method using electron-capture detection for determination of DCHF mass air concentration in the work areas has been developed and approved.

Keywords: freon RL316, toxicity, hazard, exposure standard, air quality in the work areas

Author contribution: Shkaeva IE — study planning, literature analysis, data interpretation, rationale for setting the exposure standard, manuscript writing; Dulov SA — study planning, overall management; Nikulina OS, Solnceva SA — literature analysis, toxicological testing, data acquisition and analysis, manuscript writing; Zemlyanoi AV — research management, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: laboratory animals were kept and fed in accordance with "Guidelines for Keeping Laboratory Animals in Vivariums of Research Institutes and Educational Institutions" (RD-APC 3.10.07.02-09 dated 15.12.2009), as well as with "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Device, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)" (SP 2.2.1.3218-14 dated 29.08.2014).

✉ Correspondence should be addressed: Svelana A. Solnceva
Kapitolovo, str. 93, r.p. Kuzmolovsky, Vsevolozhsky r., Leningradskaja obl., 188663; solnceva.74@inbox.ru

Received: 29.05.2021 **Accepted:** 13.06.2021 **Published online:** 23.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.014

Соединение 1,4-дихлоргексафторбутен (ДХГФ) предназначено для использования в качестве растворителя, теплоносителя, реагента при производстве перфторбутана. В ряду смешанных фторсодержащих углеводородов, к которым относятся ДХГФ, токсичность возрастает с введением в молекулу атома хлора и наличием двойных связей [1, 2].

В настоящее время наиболее изучен структурный изомер ДХГФ 2,3-дихлор-1,1,1,4,4,4-гексафторбутен [3–7], который относят к высокотоксичным и опасным веществам [8–12]: он вызывает отек легких, поражение нервной системы, обладает нефротоксичным и гепатотоксичным эффектами, а также проникает через неповрежденную кожу, оказывая выраженное кожно-резорбтивное действие. Проявление токсичного воздействия ДХГФ авторы исследований связывают с процессами дегалогенирования, образованием метаболитов, нарушающих обменные процессы в организме.

До настоящего времени сведения о токсичности ДХГФ были крайне ограничены, гигиенические нормативы ДХГФ для воздуха рабочей зоны и объектов окружающей среды (атмосферный воздух, вода, почва) не разработаны [14, 15].

Цель исследования — экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По физико-химическим свойствам 1,4-дихлоргексафторбутен-2 (синонимы: ДХГФ, хладон RL316; химическая формула: $C_4Cl_2F_6$; № CAS 360-88-3) представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым специфическим запахом, относительной молекулярной массой — 232,94, температурой кипения — 63 ± 5 °C, температурой плавления — -75 °C [1–2].

Исследования проводили в соответствии с методическими указаниями [3–5] на нелинейных животных (белых крысах и мышах с начальной массой тела 220–250 г и 20–25 г соответственно), полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Партии прибывших животных имели ветеринарную справку с указанием возраста и среднего веса животных, отсутствия общих заболеваний и паразитических инвазий.

Животные поступали в карантинное отделение вивария, где за ними проводили наблюдение в течение двух недель. Содержали животных в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (оценивали поведение и общее состояние, заболеваемость и смертность). Клетки с животными находились в отдельных комнатах. Световой режим: 12 ч — свет, 12 ч — темнота, температуру воздуха поддерживали в пределах 19–25 °C, относительную влажность — 50–70%, температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. Для исследования животных распределяли по массе на однородные группы по 8–10 особей.

Токсические свойства ДХГФ изучали в условиях однократного и повторного воздействия. Опасность острых отравлений ДХГФ определяли при пероральном и ингаляционном путях поступления в организм, при контакте с кожными покровами. С целью исследования раздражающего и кожно-резорбтивного действия ДХГФ наносили на выстриженный участок кожи спины крысы и помещали хвост лабораторных мышей на 2/3 в пробирку с веществом (время экспозиции составляло для мышей 2 ч и для крыс — 4 ч).

Ингаляционные воздействия ДХГФ на лабораторных животных осуществляли как в статических условиях при свободном испарении вещества при комнатной температуре, так и динамическим способом в специальных герметичных камерах объемом 600 дм³. Заданные концентрации вещества обеспечивали путем внесения расчетной дозы в генератор пара. Время экспозиции при однократном воздействии для мышей составляло 2 ч, для крыс — 4 ч.

Кумулятивные свойства вещества изучали в субхроническом эксперименте, подопытных крыс подвергали ингаляционному воздействию ДХГФ в течение 30 суток по 4 ч в день (кроме выходных дней).

Кроме этого, проводили хроническую интоксикацию ДХГФ в течение 4 месяцев (ежедневно по 4 ч кроме выходных дней) с последующим наблюдением за подопытными крысами в течение 30 суток восстановительного периода.

Контроль за содержанием ДХГФ в воздушной среде затравочных камер проводили с помощью разработанного газохроматографического метода.

О состоянии подопытных животных судили с помощью комплекса методов, позволяющих выявить изменения на различных структурно-функциональных уровнях организма. Использовали интегральные, физиологические, гематологические, биохимические и патоморфологические показатели. ДХГФ и метаболиты определяли в плазме крови подопытных крыс с использованием газовой хроматомасс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием высокого разрешения.

Статистическую обработку данных проводили на основе сравнения средних значений подопытной группы с контролем. Для оценки различий дискретных параметров использовали критерий хи-квадрат (χ^2) или точный метод Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные обрабатывали в статистической компьютерной программе Prism 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования установлено, что ДХГФ по параметрам острой токсичности относится к высокоопасным веществам: CL_{50} для мышей составляет $229,0 \pm 10,4$ мг/м³, для крыс — $670 \pm 32,0$ мг/м³; DL_{50} — $79,0 \pm 11,1$ мг/кг и $86,0 \pm 16,0$ мг/кг соответственно. Клиническая картина острого отравления ДХГФ характеризовалась кратковременным двигательным возбуждением, снижением частоты дыхания, нарушением координации движений, адинамией, клонико-тоническими судорогами. Гибель подопытных животных наступала, в основном, на 1–3-и сутки после воздействия веществом. На вскрытии погибших животных обнаружены: в легких — ателектазы, очаги кровоизлияний, альвеолярный отек, очаговая эмфизема и бронхопневмония, геморрагический инфаркт; в почках и печени — жировая дистрофия паренхимы; в плазме крови и моче животных после острого ингаляционного отравления хладонем обнаружены ДХГФ и метаболиты — аддукт с ацетилцистеином и метилсульфид.

Установлено, что ДХГФ обладает умеренным местным раздражающим действием на кожу животных и слизистые оболочки глаз, а также кожно-резорбтивным эффектом. Порог однократного ингаляционного действия ($Limac$) ДХГФ на уровне $18,2$ мг/м³ рассчитан по изменению параметров поведенческих реакций и показателей кислотно-основного состояния крови. В подостром

30-суточном ингаляционном эксперименте обнаружены выраженные кумулятивные свойства ДХГФ.

С целью изучения проявлений хронической интоксикации и оценки опасности при длительном поступлении в организм подопытных животных подвергали ингаляционному воздействию ДХГФ в течение 4 месяцев, ежедневно по 4 ч (кроме выходных дней) в концентрациях: $16,8 \pm 3,8$; $2,2 \pm 0,9$ и $0,24 \pm 0,09$ мг/м³.

Обследование животных проводили в динамике на протяжении хронического эксперимента и через 30 суток после окончания ингаляционного воздействия ДХГФ (восстановительный период).

Длительное воздействие вещества в концентрации 16,8 мг/м³ вызывало у подопытных крыс нарушение функционального состояния ЦНС, проявляющееся, в основном, изменением ориентировочно-исследовательских реакций.

Обнаружено достоверное повышение «вертикального» компонента двигательной активности у подопытных крыс после 14 суток эксперимента ($4,2 \pm 1,3$ — в опытной группе, $1,5 \pm 0,8$ — в контрольной). Изменения достигали максимальных значений ($6,2 \pm 1,2$ — в опытной группе, $1,8 \pm 0,8$ — в контрольной) через 30 суток воздействия ДХГФ. Значительное повышение данного показателя сохранялось на протяжении двухмесячного воздействия вещества в концентрации 16,8 мг/м³. Через 90 суток эксперимента «вертикальный» компонент двигательной активности подопытных животных приближался к уровню контрольных. Однако к концу четырехмесячного воздействия ДХГФ выявлено достоверное повышение данного показателя на 253%.

Аналогичный вектор изменений наблюдали и при изучении проявлений эмоциональной активности подопытных животных. Динамику груминга характеризовало максимальное увеличение показателя через 30 и 60 суток эксперимента — в 2,5 и 3 раза по сравнению с контролем соответственно и снижением до контрольного уровня к 90-м суткам воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³. К концу хронического эксперимента направленность изменений груминговых реакций у подопытных животных сохранялась, но была менее выражена (повышение на 80% от контрольного уровня).

Ингаляционное воздействие вещества в течение четырех месяцев вызывало нарушение сердечной деятельности у подопытных животных. По данным электрокардиографических исследований обнаружено достоверное снижение высоты зубца Р ($p < 0,05$) через 30 суток эксперимента, свидетельствующее о нарушении функции предсердий. На угнетение биоэлектрической активности желудочков указывало снижение высоты зубца R на 43,2% от контрольного уровня через 30 суток и на 25,7% — к концу эксперимента. При этом через 90 суток эксперимента высота зубца R не отличалась от контрольных животных.

Высота зубца S на ЭКГ у подопытных крыс снижалась на 41,9% от контроля через 30 суток и на 24,5% — на 120-е сутки воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³. Депрессия зубцов Р, R, S, T, а также увеличение длительности интервалов QT и ST у подопытных крыс свидетельствуют о нарушении проводимости миокарда, что может быть связано с возникновением гипоксии миокарда на фоне хронического ингаляционного воздействия вещества. При этом следует отметить положительную динамику показателей ЭКГ на 60–90-е сутки эксперимента, что свидетельствует о реализации компенсаторно-

приспособительных механизмов и адаптации животных в ответ на воздействие вещества. Однако к 120-м суткам воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ наблюдали угнетение сердечной деятельности, что указывало на возможный срыв компенсаторных процессов при длительном воздействии вещества в данной концентрации.

Частота сердечных сокращений и дыхания у подопытных крыс достоверно не отличалась от показателей у контрольных.

В периферической крови подопытных крыс через 30 и 60 суток воздействия вещества обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания общего гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроците.

Изменения лейкоцитарной формулы крови подопытных крыс включали в себя увеличение числа лимфоцитов на 31,5% от контрольного уровня через 30 суток и на 91,8% через 60 суток эксперимента.

Анализ показателей кислотно-основного состояния крови подопытных животных показал, что ингаляционное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ вызывало изменение бикарбонатной буферной системы, которое проявлялось снижением содержания оснований внеклеточной жидкости (BE_{ecf}) на 46,6% по сравнению с контрольной группой крыс через 30 суток эксперимента. Содержание оснований крови (BE_b) подопытных крыс данной группы достоверно снижалось на седьмые сутки опыта на 36,4%, через 30 суток — на 40% по сравнению с контролем.

Одновременно отмечено достоверное снижение концентрации стандартных буферных бикарбонатов. При увеличении времени экспозиции ДХГФ до 60 суток наблюдали тенденцию к увеличению содержания оснований внеклеточной жидкости (BE_{ecf}) — на 23,5% и крови (BE_b) — на 28% по сравнению с контролем.

К концу четырехмесячного ингаляционного воздействия ДХГФ показатели кислотно-основного состояния крови подопытных крыс не отличались от контроля. Так как достоверные изменения pH крови отсутствуют, полученные экспериментальные данные свидетельствуют об активации защитно-приспособительных механизмов при воздействии ДХГФ в течение первых 30 суток хронического эксперимента.

При исследовании состояния газообмена крови у подопытных животных на протяжении 60-суточного воздействия ДХГФ регистрировали снижение насыщения кислородом (SO₂) и парциального давления кислорода крови (pO₂). Через 60 суток эксперимента у подопытных крыс этой же группы отмечено снижение содержания альвеолярного кислорода при одновременном увеличении парциального давления углекислого газа. Более длительное ингаляционное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ не вызывало существенных изменений состояния газообмена крови подопытных крыс.

Биохимические исследования показали, что длительное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ вызывало снижение содержания молочной кислоты в сыворотке крови подопытных крыс на 38,9% от контрольной группы через 60 суток и на 36,4% — к концу эксперимента. Одновременно со снижением уровня молочной кислоты на протяжении хронического эксперимента регистрировали угнетение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови подопытных животных. Кроме того, отмечено существенное (на 83%) повышение содержания триглицеридов в начальные сроки воздействия ДХГФ.

Полученные данные свидетельствуют о возможном нарушении углеводного и липидного обмена у подопытных

крыс в результате длительного ингаляционного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³.

В эти же сроки обследования у подопытных крыс обнаружено достоверное увеличение активности аланинаминотрансферазы до 119,3% через 60 суток эксперимента, что отражает нарушение функционального состояния печени, которое к концу эксперимента нормализовалось.

Отмечено также снижение содержания альбумина в сыворотке крови подопытных крыс через 60 суток воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ до 79,1%.

Токсическое действие хлорбутенов, согласно литературным данным [1, 2], связано с процессами деалогенирования, образованием свободных радикалов и перекисных соединений. В связи с этим проведено исследование состояния оксидантно-антиоксидантной системы у подопытных крыс через 60 и 120 суток воздействия ДХГФ.

При оценке состояния общей оксидантной системы (ООС) установлено, что содержание перекиси водорода в сыворотке крови подопытных животных достоверно не отличалось от контрольной группы. Для изучения состояния антиоксидантной системы (АОС) и общей антиоксидантной активности определяли содержание восстановленного глутатиона в крови подопытных крыс как одного из компонентов антиоксидантной системы.

Интерес к исследованию содержания восстановленного глутатиона связан также с процессом превращения фторхлоралкенов в организме путем гидролиза и образования конъюгатов с глутатионом. Показано, что содержание восстановленного глутатиона в крови подопытных крыс при длительном воздействии ДХГФ существенно не менялось во все сроки исследования. Значимых изменений относительно контрольных крыс в состоянии АОС у подопытных животных не выявлено.

В результате патоморфологических исследований установлено, что к концу хронического эксперимента массовые коэффициенты легких подопытных животных увеличивались до 134,2%, печени — до 113,6% от контрольных.

Результаты гистологических исследований показали, что ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ при четырехмесячном ингаляционном воздействии вызывал поражение паренхимы легких подопытных крыс. Обнаружено утолщение межальвеолярных перегородок, их плазматическое пропитывание, гиперемия стенок альвеол, в просветах альвеол отмечали скопление эритроцитов.

Патоморфологический анализ сердца, печени, почек, селезенки и головного мозга подопытных животных всех изучаемых групп не выявил различий с контролем.

При оценке генотоксического действия ДХГФ у подопытных крыс выявлено статистически достоверное увеличение степени повреждения ДНК в клетках костного мозга.

Количественный показатель «% ДНК в хвосте» в опыте превышал контроль в 4 раза ($12,5 \pm 3,03$ в группе, подвергавшейся воздействию вещества в концентрации 16,8 мг/м³, против $3,1 \pm 0,6$ в контрольной группе).

Полученные данные свидетельствуют о генотоксическом эффекте ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, проведенные комплексные исследования показали, что длительное ингаляционное воздействие

ДХГФ в максимальной из испытуемых концентраций (16,8 мг/м³) оказывало влияние на функциональное состояние нервной системы подопытных крыс (активация исследовательских реакций и увеличение тревожности), сердечной деятельности (снижение биоэлектрической активности миокарда, депрессию зубцов P, R, S, T и увеличение длительности интервалов QT и ST), изменение гематологических, биохимических показателей, кислотно-основного состояния и газообмена крови, морфологические нарушения в легких. Анализ динамики обнаруженных изменений в организме подопытных животных при воздействии ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ показал, что большинство изучаемых показателей достоверно изменялись в период 30–60 суток хронического эксперимента. Подобный вектор нарушений может быть связан с временной активизацией приспособительных реакций организма, в том числе системы детоксикации ДХГФ. Данное предположение подтверждают результаты изучения метаболитов в крови подопытных животных. При изучении метаболитов вещества в плазме крови подопытных животных после четырехмесячного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ обнаружены цистеиновый аддукт, ацетилцистеиновый аддукт, метилсульфид, тиокетон и летучий метаболит 1-хлор-1,1,2,3,3,4,4,4-октафторбутана, а также неметаболизируемая форма ДХГФ. Полученные данные согласуются с литературными сведениями [8, 9], согласно которым смешанные фторпроизводные углеводородов в организме подвергаются превращению с образованием ряда метаболитов. Основным путем превращений ДХГФ в организме являются образование аддуктов с глутатионом и их дальнейшая деградация до цистеиновых и ацетилцистеиновых аддуктов. По некоторым данным [12], активность глутатион-S-трансфераз в результате действия ксенобиотиков может увеличиваться в 2–6 раз.

Предполагается, что ДХГФ может выступать в роли химического активатора биосинтеза глутатион-S-трансферазы. В результате в хроническом эксперименте к 90 суткам воздействия хлорона происходит активация защитно-приспособительных реакций организма.

При этом нельзя исключить срыв защитных реакций с проявлением более выраженной клинической картины интоксикации. Следует отметить, что после 120 суток ингаляционного воздействия вещества в концентрации 16,8 мг/м³, помимо нарушений функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, были зарегистрированы достоверные изменения ряда гематологических, биохимических показателей, морфологические изменения в легких, признаки генотоксического действия вещества.

Через 30 суток восстановительного периода после окончания четырехмесячного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ у подопытных крыс сохранялись отмеченные изменения (снижение «вертикального» компонента двигательной активности, депрессия зубцов R, S, T при увеличении интервала PQ на кардиограмме, изменения отдельных биохимических показателей: снижение содержания лактата в сыворотке крови и активности ЛДГ).

Воздействие ДХГФ в концентрации 2,2 мг/м в течение четырех месяцев вызывало аналогичные по направленности, но менее выраженные изменения ряда тестов. Так, при изучении поведенческих реакций наблюдали увеличение «вертикального» компонента двигательной активности на 153% и груминга на 33,3% от контрольного уровня через 30 суток эксперимента. В периферической крови

подопытных животных группы регистрировали снижение содержания гемоглобина через 60 суток воздействия ДХГФ до 95,3%. При дальнейшем воздействии ДХГФ до конца четырехмесячного эксперимента содержание общего гемоглобина у подопытных животных не отличалось от контрольных.

Вещество в концентрации 0,24 мг/м³ не вызывало достоверных изменений изучаемых показателей.

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе четырехмесячного ингаляционного эксперимента данные свидетельствуют о негативном влиянии ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м³ на состояние

животных. По объему и характеру обнаруженных изменений концентрацию ДХГФ 16,8 мг/м³ следует считать действующей. Концентрация ДХГФ 2,2 мг/м³, при которой регистрировали минимальные изменения в организме подопытных животных, является пороговой для крыс. Концентрация ДХГФ 0,24 мг/м³, при которой не зарегистрировано достоверных изменений изучаемых показателей, является недействующей. Коэффициент запаса, рассчитанный в соответствии с методическими указаниями, составил 12. На основании комплекса проведенных исследований в качестве предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны обоснована и утверждена величина, равная 0,2 мг/м³, 2-й класс опасности, п + а (пары + аэрозоль) + (требуется специальная защита кожи и глаз).

Литература

1. Уздавин Э. Р. Токсикология и гигиена высокомолекулярных соединений и химического сырья. М., 1966; с. 71–72.
2. Филов В. А., редактор. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов: справочник. Л.: Химия, 1990; 732 с.
3. Лазарев Н. В., редактор. Вредные химические вещества. Органические вещества: справочник, Т. 1. Л.: Химия, 1976; 300 с.
4. Fluorocarbons in Lower Atmosphere. EOS Trans Amer Geophys Union. 1979; 60 (50): 1030.
5. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>.
6. Clayton JW. Toxicology of the fluoroalkenes. Review and research needs Environmental Health Perspectives. 1977; 21: 255–67.
7. Lock EA, Berndt WO. Studies on the Mechanism of Nephrotoxicity and Nephrocarcinogenicity of Halogenated Alkenes. CRC Critical Reviews in Toxicology. 1988; 19 (1): 23–42.
8. Truhaut R, Boudene C, Jouany J, Bouant A. Experimental study of the toxicity of a fluoroalkene derivative, the hexafluorodichlorobutene (HFCB). Fluoride. 1972; 5 (1): 4–14.
9. Гижларян М. С., Дарбинян Н. А. Метаболическая активация хлорзамещенных ненасыщенных соединений. В сборнике: Тезисы докладов 1-го Всес. съезда токсикологов, Ростов-на-Дону, 1986 г. Ростов-на-Дону, 1986; с. 293–4.
10. Dekant W, et al. Bacterial-lyase mediated cleavage and

- mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. Chem-Biol Interact. 1986; 60: 31–45.
11. Anders MW, et al. Biosynthesis and biotransformation of glutathione S-conjugates to toxic metabolites. CRC Crit Rev Toxicol. 1988; 18: 311–41.
12. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST* and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance Critical. Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1995; 30 (6): 445–600.
13. Dreehen B, Westphal G. Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. Mutation Research. 2003; 539: 157–66.
14. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1313 - 03. М.: РРПОХБВ Минздрава России, 2003.
15. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Гигиенические нормативы ГН 2.1.6.1338-03. М.: СТО Аякс, 2003.
16. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны. М., 1985.

References

1. Uzhdavins JeR. Toksikologija i gijiena vysokomolekuljarnyh soedinenij i himicheskogo syr'ja. M., 1966; s. 71–72. Russian.
2. Filov VA, redaktor. Vrednye himicheskie veshhestva. Uglevodorody, galogenproizvodnye uglevodorodov: spravocchnik. L.: Himija, 1990; 732 s. Russian.
3. Lazarev NV, redaktor. Vrednye himicheskie veshhestva. Organicheskie veshhestva: spravocchnik, T. 1. L.: Himija, 1976; 300 s. Russian.
4. Fluorocarbons in Lower Atmosphere. EOS Trans Amer Geophys Union. 1979; 60 (50): 1030.
5. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>.
6. Clayton JW. Toxicology of the fluoroalkenes. Review and research needs Environmental Health Perspectives. 1977; 21: 255–67.
7. Lock EA, Berndt WO. Studies on the Mechanism of Nephrotoxicity and Nephrocarcinogenicity of Halogenated Alkenes. CRC Critical Reviews in Toxicology. 1988; 19 (1): 23–42.
8. Truhaut R, Boudene C, Jouany J, Bouant A. Experimental study of the toxicity of a fluoroalkene derivative, the hexafluorodichlorobutene (HFCB). Fluoride. 1972; 5 (1): 4–14.
9. Gizhlarjan MS, Darbinjan NA. Metabolicheskaja aktivacija hlorzameshennyh nenasyshennyh soedinenij. V sbornike: Tezisy dokladov 1-go Vses. s'ezda toksikologov, Rostov-na-Donu, 1986 g. Rostov-na-Donu, 1986; s. 293–4.
10. Dekant W, et al. Bacterial-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. Chem-Biol Interact. 1986; 60: 31–45.
11. Anders MW, et al. Biosynthesis and biotransformation of glutathione S-conjugates to toxic metabolites. CRC Crit Rev Toxicol. 1988; 18: 311–41.
12. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST* and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance Critical. Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1995; 30 (6): 445–600.
13. Dreehen B, Westphal G. Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. Mutation Research. 2003; 539: 157–66.
14. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednyh veshhestv v

- vozduhe rabochej zony. Gigienicheskie normativy GN 2.2.5.1313 — 03. M.: RRPOHBV Minzdrava Rossii, 2003. Russian.
15. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednyh veshhestv v atmosfernom vozduhe naselennyh mest. Gigienicheskie normativy GN 2.1.6.1338-03. M.: STK Ajaks, 2003. Russian.
16. Metodicheskie ukazaniya po ustanovleniju orientirovochnyh bezopasnyh urovnej vozdejstvija v vozduhe rabochej zony. M., 1985. Russian.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИИ

Д. В. Гуляев ✉

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

После уничтожения химического оружия необходимо проводить работы по ликвидации последствий деятельности объектов по уничтожению химического оружия (ОУХО). Целью работы было провести гигиеническую оценку результатов ликвидационных мероприятий для возможности вовлечения части производственной инфраструктуры ОУХО в хозяйственный оборот. На четырех ОУХО выявляли места загрязнения оборудования и элементов производственной инфраструктуры продуктами деструкции фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) и отравляющих веществ кожно-нарывного действия (ОВ КНД). Пробы анализировали методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием, газовой хроматомасс-спектрометрией, газовой хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. Выявлено загрязнение строительных конструкций, оборудования, коммуникаций, гидроизоляционных, теплоизоляционных и других материалов, находящихся внутри производственных зданий ОУХО, вне зависимости от их предназначения, продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД, оценить степень опасности которых в отсутствие гигиенических нормативов и информации о токсичности не представлялось возможным. Во всех отобранных пробах остаточное содержание отравляющих веществ находилось ниже предела обнаружения методик выполнения измерений (не обнаружено). Представлена методика поэтапного гигиенического обследования необходимой к передаче инфраструктуры ОУХО с разработкой рекомендаций для последующего безопасного использования. Сделан вывод о целесообразности обоснования гигиенических нормативов продуктов деструкции ФОВ и ОВ КНД, разработки и аттестации методик выполнения измерений.

Ключевые слова: химическое оружие, ликвидация, отравляющие вещества, продукты деструкции, гигиенический норматив, перепрофилирование

Вклад авторов: Д. В. Гуляев — дизайн исследования, сбор информации, обработка и анализ результатов; редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Владимирович Гуляев
г.п. Кузьмолловский, корп. 93, 188663, Всеволожский район, Ленинградская область; gulya.spb@mail.ru

Статья получена: 28.05.2021 **Статья принята к печати:** 13.06.2021 **Опубликована онлайн:** 25.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.016

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CHEMICAL WEAPONS DESTRUCTION FACILITIES IN THE CONTEXT OF RELIEVING THE CONSEQUENCES OF THEIR OPERATION AND SUBSEQUENT CONVERSION THEREOF

Gulyaev DV ✉

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA, Leningrad region, Russia

After elimination of the chemical weapons, it is necessary to relieve the consequences of operation of the chemical weapons destruction facilities (CWDF). This study aimed to assess the results of such relieve activities from the hygienic point of view. The assessment allows considering partial conversion of the CWDFs' infrastructure for civil purposes. At four CWDFs, the sites of contamination of equipment and infrastructural components with degradation products of organophosphorous agents (OPA) and blister agents (BA) were identified. The technologies that enabled analysis of the samples taken were high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, gas chromatography–mass spectrometry, gas chromatography–tandem mass spectrometry, and atomic absorption spectroscopy with electrothermal atomization. The analysis revealed contamination of building structures, equipment, utility lines, waterproofing, heat-insulating, and other materials inside the CWDF process buildings, regardless of their purpose, with OPA and BA degradation products. In the absence of hygienic standards and information on their toxicity, it was impossible to assess the hazard thereof. In all the samples taken, the residual content of toxic substances was below the limit of detection of the measurement methods applied, i.e., none was found. The article presents a methodology for a stepwise hygienic assessment of the CWDF infrastructure to be converted and develops recommendations for its subsequent safe use. The conclusions state expediency of development of hygienic standards for the OPA and BA degradation products and development and certification of the relevant measurement procedures.

Keywords: chemical weapons, elimination, toxic substances, degradation products, hygiene standards, conversion

Author contribution: Gulyaev DV — study design, information collection, processing and analysis of the results, editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry V. Gulyaev
Kapitolovo, str. 93, r.p. Kuzmolovsky, Vsevolozhsky r., 188663, Leningradskaya obl.; gulya.spb@mail.ru

Received: 28.05.2021 **Accepted:** 13.06.2021 **Published online:** 25.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.016

Российская Федерация (РФ) в 1992 г. взяла на себя международные обязательства по уничтожению запасов химического оружия [1]. Их выполнение было предусмотрено на законодательном уровне [2, 3].

На территории РФ размещались объекты по хранению химических боеприпасов, снаряженных фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) (вещество типа Vx, зарин, зоман) и отравляющими веществами кожно-нарывного действия (ОВ КНД) (иприт, люизит и смеси иприта с люизитом). Уничтожение химического оружия проводили на семи вновь построенных и введенных в эксплуатацию в различные сроки объектах по уничтожению химического оружия (ОУХО). Решен целый

ряд задач, направленных на обеспечение безопасности функционирования ОУХО, создана система мониторинга, которая отвечала высоким требованиям. Разработаны нормативно-методические документы по организации санитарно-эпидемиологического надзора и контроля, охране производственной и окружающей среды, здоровья персонала и населения.

В сентябре 2017 г. уничтожен последний химический боеприпас и тем самым завершён процесс уничтожения запасов химического оружия в РФ.

Одной из проблем, которые должны быть решены в рамках Федеральной целевой программы [2], является ликвидация последствий деятельности объектов по

Таблица 1. Количество отобранных проб на ОУХО

ОУХО	Всего отобрано проб	Образцы смывов	Твердые образцы фрагментов строительных конструкций и инженерной инфраструктуры
1	218	62	156
2	238	62	176
3	219	98	121
4	321	161	160
Всего	996	383	613

хранению и объектов по уничтожению химического оружия.

По мере завершения процесса уничтожения химического оружия на ОУХО проводят мероприятия, направленные на их обезвреживание и приведение в безопасное состояние, с целью создания условий для последующего вовлечения высвобождающегося имущественного комплекса в хозяйственный оборот: дегазация внутренних и наружных поверхностей, демонтаж и разделка на мерные элементы части оборудования и строительных конструкций, дегазация фрагментов, термическое обезвреживание и захоронение отходов.

Потенциальную опасность при проведении вышеуказанных работ представляет возможное загрязнение строительных конструкций, оборудования, коммуникаций, гидроизоляционных, теплоизоляционных и других материалов, находящихся внутри зданий объектов, не только уничтожаемыми отравляющими веществами (ОВ), но и токсичными продуктами их распада.

При ликвидации последствий деятельности ОУХО действует существующая на момент процесса уничтожения химического оружия система мониторинга, направленная на обеспечение безопасности людей и защиту окружающей среды от воздействия отравляющих веществ.

Работы по перепрофилированию ОУХО сопряжены с риском загрязнения производственной и окружающей среды токсичными веществами, сорбированными в строительных конструкциях и оборудовании.

В настоящее время для ОВ разработаны гигиенические регламенты безопасности (предельно допустимая концентрация, ПДК; предельно допустимый уровень, ПДУ; ориентировочно безопасный уровень воздействия, ОБУВ; ориентировочно допустимая концентрация, ОДК) и соответствующие методики измерений их содержания в производственной и окружающей среде, на промплощадке, на кожных покровах и изолирующих средствах индивидуальной защиты персонала, в отходах.

Разработана проектная документация на проведение работ по ликвидации последствий деятельности ОУХО, прошедшая санитарно-эпидемиологическую экспертизу. Однако для сохранения государственных средств, в интересах отраслей, связанных с обеспечением обороноспособности и безопасности государства (включая создание производства порохов и взрывчатых веществ, активных фармацевтических субстанций и лекарственных средств, объектов обезвреживания отходов I и II классов опасности), было принято решение о частичном сохранении технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры, предполагаемых к ликвидации, для вовлечения в хозяйственный оборот.

Целью работы было провести гигиеническую оценку результатов выполненных ликвидационных мероприятий для возможности вовлечения части производственной инфраструктуры ОУХО в хозяйственный оборот, разработать и опробовать методику поэтапного гигиенического обследования, необходимую для передачи инфраструктуры ОУХО, дать рекомендации для последующего безопасного использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе проводили отбор проб смывов с поверхностей технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры, твердых проб фрагментов строительных конструкций и элементов производственной инфраструктуры (полы, стены, системы приточной вентиляции, энергообеспечения, освещения, отопления, пожаротушения) с целью выявления мест наибольшего загрязнения продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД (табл. 1; рисунок).

Для анализа остаточного содержания продуктов деструкции ФОВ и ОВ КНД использовали методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-



Рис. Отбор проб на объектах по уничтожению химического оружия

Таблица 2. Количество отобранных контрольных проб на ОУХО

ОУХО	Определяемое ОВ				
	Вещество типа Vx	Зарин	Зоман	Иприт	Люизит
1	118	107	118	39	39
2	113	95	139	–	–
3	265	161	265	–	–
4	427	316	454	–	–

МС/МС), газовой хроматомасс-спектрометрией (ГХ-МС), газовой хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием (ГХ-МС/МС) и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией (ААС–ЭТА) [4, 5].

На втором этапе отбирали контрольные пробы смывов с поверхностей технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры для анализа на остаточное содержание ФОВ и ОВ КНД ферментативными методами и методами газовой хроматографии.

Обработку полученных данных осуществляли с использованием программного обеспечения STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc.; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования позволили выявить места наибольшего загрязнения технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры четырех ОУХО продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД.

Все обследованные помещения были загрязнены органическими соединениями, характерными для предприятий, связанных с уничтожением ФОВ: S-2-(диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоат, метилфосфоновая кислота (МФК), изопропил-, изобутил- и пинаколилметилфосфоновой кислоты (МФК), диизобутиловый, дипинаколиловый и изобутил-пинаколиловый эфиры МФК, 2,2'-бис(диэтиламиноэтил) дисульфид.

Кроме того, на объекте № 1 в большинстве проб из помещений, в которых проводили уничтожение ОВ КНД, идентифицированы продукты их деструкции: тиодигликоль, тиодигликоль оксид, хлорвиниларсоновая кислота. В ряде проб идентифицирован сернистый иприт. Во всех исследуемых пробах обнаружен мышьяк, в том числе в концентрациях, превышающих ПДК и ПДУ.

Оценить степень опасности обнаруженных химических соединений в отсутствие гигиенических нормативов и информации о токсичности не представлялось возможным.

В местах наибольшего загрязнения технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД проведен отбор и анализ контрольных проб смывов на остаточное содержание ФОВ и ОВ КНД (табл. 2).

Во всех отобранных пробах остаточное содержание ФОВ (вещество типа Vx, зарин, зоман) и ОВ КНД (иприт, люизит и смеси иприта с люизитом) находилось ниже предела обнаружения методик выполнения измерений (не обнаружено).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие загрязнения технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры четырех ОУХО продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД указывало на то, что в прошлом имело место загрязнение этих объектов ОВ либо реакционными массами от их переработки. Источником обнаруженных соединений в пробах смывов с поверхностей и в твердых образцах фрагментов строительных конструкций и инженерной инфраструктуры (проводка, кабель каналы, светильники) с наибольшей вероятностью были исходные ОВ, которые подверглись деструкции под действием проведения дегазационных мероприятий и различных факторов окружающей среды (влажность, температура и др.) [4].

По результатам проведенных исследований даны рекомендации о необходимости проведения дегазации с подтверждением качества ее проведения (ФОВ, ОВ КНД и продукты их деструкции) после окончания ликвидационных работ. При невозможности достижения гигиенических нормативов необходимо провести работы в полном объеме в соответствии с проектной документацией.

Для последующего безопасного использования ОУХО рекомендовано в течение трех лет проводить мониторинг динамики уровней содержания продуктов деструкции ФОВ и ОВ КНД.

Важным аспектом для выполнения рекомендаций после окончания ликвидационных работ на ОУХО и их последующего использования является разработка гигиенических нормативов и методик выполнения измерений продуктов деструкции отравляющих веществ в объектах производственной и окружающей сред, на поверхности средств индивидуальной защиты и отходах.

ВЫВОДЫ

Выявлено загрязнение строительных конструкций, оборудования, коммуникаций, гидроизоляционных, теплоизоляционных и других материалов, находящихся внутри зданий ОУХО, вне зависимости от их предназначения, продуктами деструкции ФОВ и ОВ КНД. ФОВ и ОВ КНД в смывах с технологического оборудования и элементов производственной инфраструктуры ОУХО не обнаружены. Целесообразно разработать гигиенические нормативы продуктов деструкции ФОВ и ОВ КНД: ОБУВ/ПДК в воздухе рабочей зоны, ОДУ/ПДУ на поверхностях технологического оборудования и СИЗ, ОДК/ПДК в отходах строительных конструкций, разработку и аттестацию методик выполнения измерений.

Литература

1. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Международная конференция по подписанию Конвенции. GE.92-61926. Париж, 1993; 133 с.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 марта 1996 г. № 305 «Об утверждении федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации». Собрание законодательства Российской Федерации. 1996; 14: 1448.
3. Федеральный закон от 2 мая 1997 г. № 76-ФЗ «Об уничтожении химического оружия». Собрание законодательства Российской Федерации. 2006; 52: 5498.
4. Гуляев Д. В., Комбарова М. Ю., Радилов А. С., Рембовский В. Р.,

- Савельева Е. И., Корягина Н. Л., и др. Обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности инфраструктуры объекта по уничтожению химического оружия «Почеп», планируемого к вовлечению в хозяйственный оборот. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (4): 556–62.
5. Шмурак В. И., Кессених Е. Д., Шачнева М. Д., Густылева Л. К., Алюшина Т. И., Корягина Н. Л., и др. Определение продуктов деструкции фосфорорганических соединений методом ВЭЖХ-МС/МС. В сборнике: А. С. Радилов, В. Р. Рембовский, редакторы. Медико-биологические аспекты химической безопасности: сборник трудов III Всероссийской научной конференции молодых ученых. СПб., 2018; с. 51–52.

References

1. Konvencija o zapreshhenii razrabotki, proizvodstva, nakoplenija i primenenija himicheskogo oruzhija i o ego unichtozhenii. Mezhdunarodnaja konferencija po podpisaniyu Konvencii. GE.92-61926. Parizh, 1993; 133 s. Russian.
2. Postanovlenie Pravitelstva Rossijskoj Federacii ot 21 marta 1996 g. # 305 «Ob utverzhdenii federal'noj celevoj programmy «Unichtozhenie zasposov himicheskogo oruzhija v Rossijskoj Federacii». Sobraie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii. 1996; 14: 1448. Russian.
3. Federal'nyj zakon ot 2 maja 1997 g. # 76-FZ «Ob unichtozhenii himicheskogo oruzhija». Sobraie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii. 2006; 52: 5498. Russian.
4. Gulyaev DV, Kombarova MYu, Radilov AS, Rembovskij VR,

- Saveleva EI, Koryagina NL, i dr. Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskoi bezopasnosti infrastruktury ob"ekta po unichtozheniju himicheskogo oruzhija «Pochep», planiruemogo k vovlecheniju v hozjajstvennyj oborot. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2019; 21 (4): 556–62. Russian.
5. Shmurak VI, Kessenih ED, Shachneva MD, Gustyleva LK, Aljushina TI, Korjagina NL, i dr. Opredelenie produktov destrukcii fosfororganicheskikh soedinenij metodom VJeZhH-MS/MS. V sbornike: AS Radilov, VR Rembovskij, redaktory. Mediko-biologicheskie aspekty himicheskoi bezopasnosti: sbornik trudov III Vserossijskoj nauchnoj konferencii molodyh uchenyh. SPb., 2018; s. 51–52. Russian.

ОРГАНСБЕРЕГАЮЩЕЕ УДАЛЕНИЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧКА У РЕБЕНКА

И. В. Поддубный^{2,1}, К. Н. Толстов^{1,2}, Е. В. Федорова^{2,1}, В. О. Трунов¹, М. М. Ханов¹✉, А. С. Малашенко¹, В. В. Сытьков^{2,1}, А. О. Магер², А. С. Раншаков²

¹ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Образования яичка у детей представляют собой редкую патологию. Нередко у врачей, встречающихся с ней впервые, возникает затруднение в выборе алгоритма обследования и тактики оперативного лечения, объем и методы которого напрямую зависят от результатов предоперационного обследования. Представлен клинический случай хирургического лечения впервые выявленного образования яичка у ребенка 15 лет. Пациенту проведено лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого доказан доброкачественный характер образования. На основании полученных данных выбран органосохраняющий метод оперативного лечения. Представлен алгоритм обследования, тактика лечения образования яичка по результатам полученных данных, целесообразность и безопасность органосберегающего метода лечения.

Ключевые слова: органосохраняющие операции, образование яичка, эпидермальная киста, тератома яичка, урология-андрология, дети, педиатрия

Вклад авторов: К. Н. Толстов, М. М. Ханов — концепция, написание текста; М. М. Ханов, К. Н. Толстов, А. С. Малашенко, В. В. Сытьков, А. О. Магер, А. С. Раншаков — сбор и обработка материала; И. В. Поддубный, К. Н. Толстов, Е. В. Федорова, В. О. Трунов — редактирование; все соавторы утвердили окончательный вариант статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Мамай Магомедханович Ханов
ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409; 8_00@mail.ru

Статья получена: 10.05.2021 **Статья принята к печати:** 24.05.2021 **Опубликована онлайн:** 05.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.010

ORGAN-SPARING EXCISION OF PEDIATRIC TESTICULAR TERATOMA

Poddubnyi IV^{2,1}, Tolstov KN^{1,2}, Fedorova EV^{2,1}, Trunov VO¹, Khanov MM¹✉, Malashenko AS¹, Sytkov VV^{2,1}, Mager AO², Ranshakov AS²

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Pediatric testicular masses are rare pathologies. Many physicians, facing such masses for the first time, have trouble choosing the algorithm of assessment and surgical treatment tactics. Extent of surgery and surgical approach depend directly on preoperative assessment results. The clinical case of the incident testicular mass surgical treatment in a 15-year-old boy is reported. The patient underwent laboratory and instrumental examination, the results of which confirmed a benign lesion. Based on the data obtained, the organ-sparing surgical approach was selected. An assessment algorithm, treatment tactics for testicular mass based on the data obtained, advisability and safety of the organ-sparing treatment approach are reported.

Keywords: organ-sparing surgery, testicular mass, epidermoid cyst, testicular teratoma, urology-andrology, children, pediatrics

Author contribution: Tolstov KN, Khanov MM — concept, manuscript writing; Khanov MM, Tolstov KN, Malashenko AS, Sytkov VV, Mager AO, Ranshakov AS — data acquisition and processing; Poddubnyi IV, Tolstov KN, Fedorova EV, Trunov VO — manuscript editing; all authors approved the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mamai M. Khanov
Moskvorechye, 20, Moscow, 115409; 8_00@mail.ru

Received: 10.05.2021 **Accepted:** 24.05.2021 **Published online:** 05.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.010

Образования яичка у детей встречаются редко, в 0,5–2,0 случаях на 100 000 человек [1, 2]. У детей препубертатного возраста преобладают доброкачественные образования, доля которых составляет около 75% [2, 3]. В общей структуре злокачественных образований на яичко приходится в среднем около 1%. В 85% случаев образования яичка представлены герминогенными опухолями [4]. Факторами, ассоциированными с возникновением герминогенных опухолей, являются крипторхизм (риск повышается в 5–10 раз), бесплодие (риск повышается в 10–20 раз), синдром тестикулярной дисгенезии, наличие герминогенной опухоли у родственника 1-й степени родства (риск повышается в 5–10 раз) [5]. В Международной гистологической классификации герминогенных опухолей яичка выделяют следующие типы тератом: тератома, постпубертатный тип; тератома со злокачественным компонентом соматического типа; тератома, препубертатный тип; смешанная тератома препубертатного типа [6]. Эпидермальная киста яичка является разновидностью тератомы препубертатного типа или зрелой тератомы, представляет собой доброкачественную герминогенную опухоль, происходящую из одного или более зародышевых листков (эндо-, экто- и мезодерма)

и составляет 13% от общего числа образований яичка у детей. Для выявления данного образования у ребенка в первую очередь применяют УЗИ органов мошонки. В данном случае УЗИ обладает 100%-й чувствительностью к самому образованию, но низкой специфичностью дифференцировки доброкачественных и злокачественных образований. На втором этапе обследования определяют онкомаркеры и биохимические показатели крови: альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и тестостерон. При сомнительных результатах проведенного обследования или выявлении признаков злокачественности образования показано выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. При отсутствии данных о злокачественности образования показано оперативное лечение. Органосохраняющий метод в литературе все чаще описывают как приоритетный [3, 7–9].

В работе представлен случай органосберегающей операции ребенку с доброкачественным образованием яичка и обозначен алгоритм действий врача при его обнаружении.



Рис. 1. УЗИ 1. УЗ-картина аваскулярного образования нижнего полюса яичка

Описание клинического случая

Ребенок М., 15 лет. При медицинском осмотре в области нижнего полюса левого яичка пальпировалось безболезненное образование плотно-эластической консистенции. Мошонка имела нормальные размеры; яичко подвижное, эластичное; с окружающими тканями образование не спаяно; вены левой половины мошонки не расширены. Ранее клинические проявления образования не отмечены, травм не было. Ребенок госпитализирован в стационар Федерального научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России для дообследования и дальнейшего лечения.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Ребенку провели УЗИ органов мошонки, по результатам которого было выявлено инкапсулированное образование нижнего полюса левого яичка диаметром до 10,6 × 9,4 × 9,2 мм с четкими ровными краями без признаков инвазии в окружающие ткани. При доплерографии образования кровотоков достоверно не определялся (рис. 1 и 2).

Уровни АФП, б-ХГЧ, ЛДГ и тестостерона крови — в норме.

Вследствие подозрения на злокачественность новообразования было выполнено МРТ органов малого



Рис. 2. УЗИ 2. УЗ-картина аваскулярного образования нижнего полюса яичка

таза и наружных половых органов (рис. 3 и 4); инвазия в окружающие ткани, метастазы в региональные лимфатические узлы и органы малого таза не обнаружены. Выявлено образование нижнего полюса левого яичка 8 мм в диаметре, другие патологические образования не визуализировались.

Ребенок был проконсультирован онкологом НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина; показано удаление образования с сохранением ткани яичка.

Выполненное оперативное лечение

Под общей анестезией в положении на спине трансскротальным доступом было выполнено вскрытие оболочек яичка, при этом выделилось незначительное количество прозрачного выпота. При ревизии обнаружено, что ткань яичка не изменена. Она была рассечена в нижнем полюсе в проекции предполагаемого образования. На глубине 5–7 мм визуализировано округлое образование с четко дифференцированной капсулой, незначительно спаянное с окружающими тканями. Поэтапно тупым и острым путем при помощи монополярной коагуляции были выполнены мобилизация и удаление образования (рис. 5). Образование отправлено на гистологическое исследование, оболочки яичка и кожи мошонки ушиты. По



Рис. 3. МРТ 1. МР-картина образования левого яичка, без признаков метастазов в органы малого таза и региональные лимфоузлы

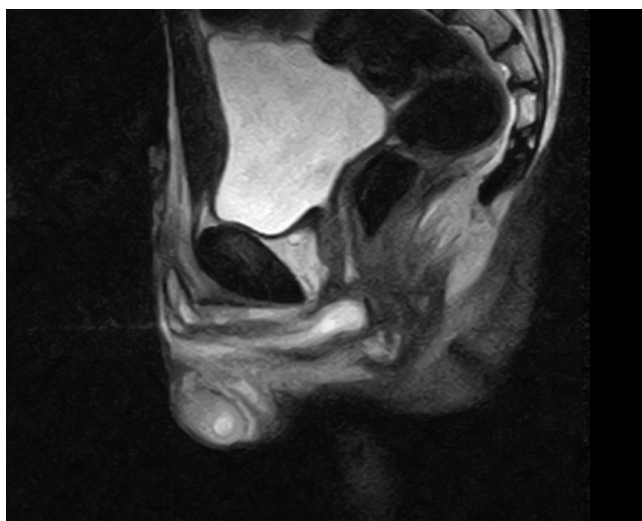


Рис. 4. МРТ 2. МР-картина образования левого яичка, без признаков метастазов в органы малого таза и региональные лимфоузлы

результатам гистологического исследования обнаружена эпидермальная киста (тератома препубертатного типа).

Послеоперационный период

Ребенок из операционной переведен в хирургическое отделение, где проводили наблюдение и плановую анальгетическую терапию. Послеоперационный период протекал гладко, без хирургических осложнений. При контрольном УЗИ в проекции удаленного образования выявлена остаточная полость без содержимого около 4 мм в диаметре. Выписан на вторые послеоперационные сутки. Рекомендовано выполнение УЗИ органов мошонки в динамике раз в 2 месяца. На имеющейся серии результатов отсроченных УЗИ органов мошонки, проведенных через 2, 4 и 6 месяцев после операции, данных о рецидиве образования нет. Рекомендовано проводить УЗИ органов мошонки раз в 6 месяцев.

Обсуждение клинического случая

Оперативное лечение является методом выбора при ведении доброкачественных образований у детей. В связи с данными прошлых лет, а также опытом «взрослых» урологов в лечении детей с образованиями яичка долгое время применяли метод орхифуникулэктомии высоким паховым доступом из-за подозрения на злокачественность либо резекцию яичка после биопсии новообразования с гистологически доказанным доброкачественным его характером [10, 11]. Учитывая то что исследования последних лет свидетельствуют о преобладании доброкачественных образований в структуре опухолей яичка, а также по результатам пятилетних наблюдений детей после энуклеации образований яичка, органосохраняющий метод можно считать методом выбора в лечении доброкачественных образований яичка [3, 7–9]. Он применим при отсутствии данных, подтверждающих

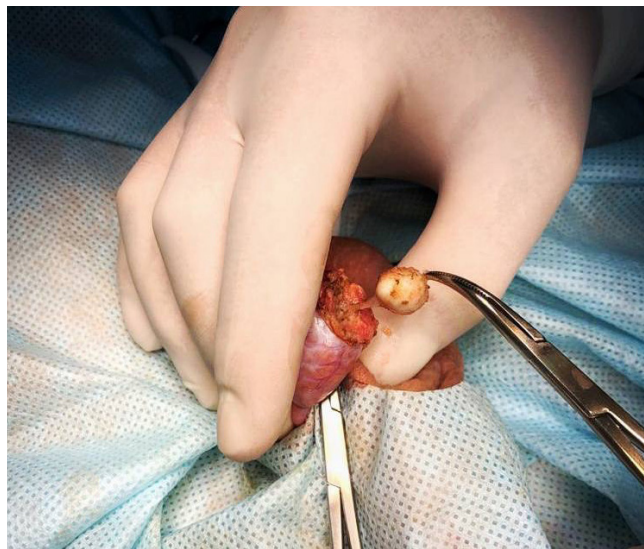


Рис. 5. Интраоперационный снимок. Удаление тератомы яичка в капсуле

злокачественный характер образования, и при малых размерах опухоли.

Радикальная паховая орхифуникулэктомия целесообразна при доказанном злокачественном характере образования [10].

Заключение

Эпидермальная киста — доброкачественное образование яичка, зачастую не имеющая клинических проявлений. При выявлении образования яичка и проведении комплекса диагностических мероприятий, доказывающих его доброкачественную природу, показано хирургическое лечение. При размерах доброкачественного образования менее 3 см методом выбора является энуклеация образования трансскротальным доступом с сохранением яичка.

Литература

1. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, Huff DS, Rushon HG. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*. 2004 Dec; 172 (6 Pt 1): 2370–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000144402.13556.74. PMID: 15538270.
2. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology*. 2006 Aug; 68 (2): 402–5; discussion 405. DOI: 10.1016/j.urology.2006.02.045. PMID: 16904461.
3. Chung JM, Lee SD. Overview of pediatric testicular tumors in Korea. *Korean J Urol*. 2014 Dec; 55 (12): 789–96. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.789. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25512812; PMCID: PMC4265712.
4. Gill MS, Shah SH, Soomro IN, Kayani N, Hasan SH. Morphological pattern of testicular tumors. *J Pak Med Assoc*. 2000 Apr; 50 (4): 110–3. PMID: 10851829.
5. Герминогенные опухоли у мужчин. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2020 г. Доступно по ссылке: <https://nop2030.ru/files/2019/08/048.pdf>.
6. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.13102>.
7. Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, Serrano A. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 74. Published 2020 May 27. DOI: 10.1186/s13244-020-00867-6.
8. Romo Muñoz MI, Núñez Cerezo V, Dore Reyes M, Vilanova Sánchez A, González-Peramato P, López Pereira P, et al. Tumores testiculares en la edad pediátrica: indicaciones de la cirugía conservadora [Testicular tumours in children: Indications for testis-sparing surgery]. *An Pediatr (Barc)*. 2018 May; 88 (5): 253–8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.009. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28729185. Spanish.
9. Kooij CD, Hulsker CCC, Kranendonk MEG, et al. Testis Sparing Surgery in Pediatric Testicular Tumors. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (10): 2867. Published 2020 Oct 6. DOI: 10.3390/cancers12102867.
10. Рохоев М. А. Опухоли яичка и паратестикулярные опухоли у детей. Диагностика, лечение [диссертация]. М., 2014.
11. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology*. 1979; 13 (6): 581–8.

References

1. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, Huff DS, Rushton HG. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*. 2004 Dec; 172 (6 Pt 1): 2370–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000144402.13556.74. PMID: 15538270.
2. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology*. 2006 Aug; 68 (2): 402–5; discussion 405. DOI: 10.1016/j.urology.2006.02.045. PMID: 16904461.
3. Chung JM, Lee SD. Overview of pediatric testicular tumors in Korea. *Korean J Urol*. 2014 Dec; 55 (12): 789–96. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.789. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25512812; PMCID: PMC4265712.
4. Gill MS, Shah SH, Soomro IN, Kayani N, Hasan SH. Morphological pattern of testicular tumors. *J Pak Med Assoc*. 2000 Apr; 50 (4): 110–3. PMID: 10851829.
5. Germinogennye opuholi u muzhchin. Klinicheskie rekomendacii. Ministerstvo zdravooohranenija RF, 2020 g. Dostupno po ssylke: <https://nop2030.ru/files/2019/08/048.pdf>. Russian.
6. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.13102>.
7. Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, Serrano A. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 74. Published 2020 May 27. DOI: 10.1186/s13244-020-00867-6.
8. Romo Muñoz MI, Núñez Cerezo V, Dore Reyes M, Vilanova Sánchez A, González-Peramato P, López Pereira P, et al. Tumores testiculares en la edad pediátrica: indicaciones de la cirugía conservadora [Testicular tumours in children: Indications for testis-sparing surgery]. *An Pediatr (Barc)*. 2018 May; 88 (5): 253–8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.009. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28729185. Spanish.
9. Kooij CD, Hulsker CCC, Kranendonk MEG, et al. Testis Sparing Surgery in Pediatric Testicular Tumors. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (10): 2867. Published 2020 Oct 6. DOI: 10.3390/cancers12102867.
10. Rohoev M. A. Opuholi jaichka i paratestikuljarnye opuholi u detej. Diagnostika, lechenie [dissertacija]. M., 2014. Russian.
11. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology*. 1979; 13 (6): 581–8.