

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Игорь Берзин, д. м. н., профессор; Дарья Крючко, д. м. н.

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ Всеволод Белоусов, д. м. н., профессор; Антон Кескинов, к. м. н.

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. Радиллов, 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, Россия

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.2021-04

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 31.12.2021
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 Veronika Skvortsova, DSc, professor, RAS corresponding member

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Igor Berzin, DSc, professor; Daria Kryuchko, DSc

EDITORS Vsevolod Belousov, DSc, professor; Anton Keskinov, PhD

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

Akilev 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, 123182, Russia

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.2021-04

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 31.12.2021
Circulation: 500 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	5
Усовершенствование процесса получения полисахарида полирибозилрибитолфосфата, используемого в производстве вакцин против гемофильной инфекции А. А. Белянкин, Е. Л. Салимова, А. Д. Конон, В. П. Трухин Improvement of the process of production of polysaccharide polyribosyl ribitol phosphate used in the <i>Haemophilus influenzae</i> vaccines Belyankin AA, Salimova EL, Konon AD, Trukhin VP	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	12
Хирургическая коррекция посттравматических деформаций носовых структур у подростков-спортсменов И. В. Зябкин, Н. С. Грачев, С. В. Фролов, Г. А. Полев, А. М. Магомедова, Д. М. Атаева, Т. А. Галкина Surgical correction of posttraumatic nasal deformities in adolescent athletes Zyabkin IV, Grachev NS, Frolov SV, Polev GA, Magomedova AM, Ataeva DM, Galkina TA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	17
Сравнительный анализ смертности населения в городах Северодвинске и Архангельске М. М. Салтыкова, И. П. Бобровницкий, А. В. Балакаева Comparative analysis of population mortality in the cities of Severodvinsk and Arkhangelsk Saltykova MM, Bobrovnikskiy IP, Balakaeva AV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	23
Стажевые изменения иммунитета рабочих предприятия по переработке газоконденсата с высоким содержанием сероводорода О. В. Бойко, Ю. И. Доценко Long-term immunity alterations in the employees of the high hydrogen sulfide content gas condensate processing facility Boiko OV, Dotsenko Yul	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	29
Клинико-рентгенологическая оценка состояния имплантатов с несъемными конструкциями в динамике за 20 лет Е. Е. Олесов, А. С. Иванов, Р. С. Заславский, А. В. Рагулин, А. С. Романов Clinical and radiological assessment of the condition of implants with fixed structures in the dynamics of 20-year follow-up Olesov EE, Ivanov AS, Zaslavskiy RS, Ragulin AV, Romanov AS	
ОБЗОР	34
Перспективы терапии рака молочной железы с использованием онколитических вирусов А. В. Благов Recombinant adeno-associated viruses as a gene delivery vehicle for the use in molecular medicine AV Blagov	
ОБЗОР	42
Проблемы климатогеографической адаптации спортсменов А. С. Самойлов, В. В. Петрова Issues of climatic and geographical adaptation of athletes Samoilov AS, Petrova VV	

Кардиоваскулярная коморбидность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Т. И. Ледовская, М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Т. А. Коняхина, К. С. Юсупов, Е. Е. Горбачева

Cardiovascular comorbidity in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Ledovskaya TI, Statsenko ME, Turkina SV, Konyakhina TA, Yusupov KS, Gorbacheva EE

Медицинская реабилитация и инфекционные болезни у детей

Е. В. Мельникова, Н. М. Хасанова, С. Н. Чупрова, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко, И. Г. Самойлова, Т. Г. Лепихина, Г. Е. Иванова

Medical rehabilitation and infectious diseases in children

Melnikova EV, Khasanova NM, Chuprova SN, Uskov AN, Skripchenko NV, Samoylova IG, Lepikhina TG, Ivanova GY

Возможности протонной терапии при повторном облучении диффузной опухоли ствола мозга у детей

Ю. Д. Удалов, Е. Л. Слобина, Л. А. Данилова, О. Г. Желудкова, В. А. Киселев, А. В. Незвецкий, А. М. Демидова, А. В. Иванов, А. В. Дыкина

Proton therapy for re-irradiation of pediatric diffuse brain stem tumors

Udalov YuD, Slobina EL, Danilova LA, Zheludkova OG, Kiselev VA, Nezvetzky AV, Demidova AM, Ivanov AV, Dykina AV

Симультанная реконструкция основания черепа и дефекта лобной кости с использованием CAD-CAM-технологий

О. В. Иванов

Simultaneous repair of the skull base and the frontal lobe defect using CAD-CAM technology

Ivanov OV

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДА ПОЛИРИБОЗИЛРИБИТОЛФОСФАТА, ИСПОЛЗУЕМОГО В ПРОИЗВОДСТВЕ ВАКЦИН ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. А. Белянкин , Е. Л. Салимова, А. Д. Конон, В. П. Трухин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов, Санкт-Петербург, Россия

Производство вакцин требует постоянного совершенствования методов и инструментов, пересмотра и модернизации существующих технологий, позволяющих получать качественный продукт для обеспечения здоровья населения. Целью работы было усовершенствование стадии получения полисахарида полирибозилрибитолфосфата (PRP) — активного компонента вакцин для профилактики гемофильной инфекции. Изучено влияние на выход PRP следующих факторов: концентрации растворенного кислорода в культуральной жидкости, способа регулирования концентрации глюкозы во время культивирования, источников белкового питания микроорганизма-продуцента, стабильности полисахарида на стадии инактивации культуральной жидкости в процессе получения полисахаридной вакцины для профилактики гемофильной инфекции. Выход PRP в культуральной жидкости увеличен на 10%, скорость накопления биомассы во время культивирования в ферментере — на 25%, время культивирования сокращено на 6,5 ч. Потери PRP на стадии инактивации культуральной жидкости сокращены на 80%. Предложен новый состав питательной среды на основе запатентованного состава, соответствующий актуальным требованиям нормативной документации.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae* тип b, полирибозилрибитолфосфат, питательная среда, вакцина, культивирование, пептон, гемин, протопорфирин

Вклад авторов: А. А. Белянкин — сбор информации, проведение экспериментальных работ и обработка их результатов; Е. Л. Салимова, А. Д. Конон — научное и техническое консультирование; В. П. Трухин — общее руководство.

 **Для корреспонденции:** Андрей Андреевич Белянкин
ул. Свободы, д. 52, г. Санкт-Петербург, 198320; a.a.belyankin@spbniivs.ru

Статья получена: 30.08.2021 **Статья принята к печати:** 15.09.2021 **Опубликована онлайн:** 17.10.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.037

IMPROVEMENT OF THE PROCESS OF PRODUCTION OF POLYSACCHARIDE POLYRIBOSYL RIBITOL PHOSPHATE USED IN THE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* VACCINES

Belyankin AA , Salimova EL, Konon AD, Trukhin VP

St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and Bacterial Preparations Production Company, St. Petersburg, Russia

The production of vaccines requires constant improvement of methods and tools, revision and modernization of the current technology with the aim to improve quality of the product made for the benefit of public health. The purpose of this work was to improve the process of production of polysaccharide polyribosyl ribitol phosphate (PRP), which is the active agent of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines. We investigated how PRP yield depends on the following factors: concentration of dissolved oxygen in the culture liquid, glucose concentration control method applied in cultivation, source of protein for the producer microorganism, stability of the polysaccharide at the culture liquid inactivation stage. As a result, we managed to increase the PRP yield in the culture liquid by 10%, ensured a 25% boost of the biomass accumulation rate during cultivation in the fermenter and reduced the cultivation time by 6.5 hours. The PRP loss rate at the culture liquid inactivation stage was reduced by 80%. Relying on the patented composition, we invented a new composition of the nutrient medium that meets the current regulatory requirements.

Keywords: *Haemophilus influenzae* type b, polyribosyl ribitol phosphate, nutrient medium, vaccine, cultivation, peptone, hemin, protoporphyrin

Author contribution: Belyankin AA — collection of information, experimental work and processing of their results; Salimova EL, Konon AD — scientific and technical consulting; Trukhin VP — general management.

 **Correspondence should be addressed:** Andrey A. Belyankin
Svobody, 52, St. Petersburg, 198320; a.a.belyankin@spbniivs.ru

Received: 30.08.2021 **Accepted:** 15.09.2021 **Published online:** 17.10.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.037

Гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae* тип b) является возбудителем тяжелых форм менингитов и пневмоний у детей. До широкого внедрения вакцинации инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* тип b, были причиной 8,13 млн случаев развития инвазивных заболеваний среди детей в возрасте до 5 лет и 371 тыс. случаев смерти. Внедрение вакцинации в 136 странах позволило добиться снижения смертельных случаев на 45,28% [1]. Гемофильная инфекция опасна риском осложнений (тяжелая глухота у детей в 10% случаев) [2]. Гемофильная палочка отличается высокой антибиотикорезистентностью, что усложняет лечение гемофильных инфекций с помощью антиинфекционной химиотерапии [3, 4].

Для профилактики гемофильной инфекции используют комбинированные вакцины. В России зарегистрированы три препарата (Инфанрикс Гекса, аАКДС-Геп В+ Hib, Пентаксим), при этом моновакцины для профилактики

гемофильной инфекции отсутствуют. Моновакцины для профилактики гемофильной инфекции необходимы для пациентов с непереносимостью каких-либо компонентов комбинированных вакцин. В настоящее время вакцинация против гемофильной инфекции недостаточна [5], поэтому для надежного обеспечения потребности в вакцинах для профилактики гемофильной инфекции требуется отечественное производство вакцин для профилактики гемофильной инфекции с использованием современных биотехнологических разработок.

Оптимизация биотехнологического производства основана на увеличении количества получаемого продукта за одну производственную серию без потерь в его качестве, а также на сокращении времени производства получаемого продукта. Полисахарид полирибозилрибитолфосфат (PRP) как активный компонент входит в состав вакцин для профилактики опасной детской гемофильной инфекции

[6–8]. Он вызывает эффективный иммунный ответ при конъюгации с белком-носителем, относится к веществам, получаемым микробным синтезом на биотехнологическом производстве. Количество произведенного полисахарида напрямую зависит от технологии производства. Основными стадиями, влияющими на выход целевого продукта, являются ферментация, по завершении которой ожидается максимальное количество PRP, а также выделение и очистка, на которых минимизируют потери.

Решение задач, стоящих перед разработчиком лекарственных препаратов, должно опираться на требования, изложенные в нормативной документации: требования и рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9], правила надлежащей производственной практики, а также фармакопейные статьи [10, 11]. В Государственной фармакопее РФ XIV издания впервые вышла фармакопейная статья, регламентирующая производство и контроль качества вакцины для профилактики гемофильной инфекции [11]. Качество процесса производства вакцины для профилактики гемофильной инфекции определяет основная биотехнологическая стадия — культивирование культуры-продуцента в ферментере с целью синтеза PRP. Основная задача на данной стадии — получение максимального количества полисахарида, соответствующего требованиям спецификации.

На количество и качество получаемого PRP может повлиять множество факторов: концентрация растворенного в культуральной жидкости кислорода во время культивирования; концентрация глюкозы, а также способ добавления дополнительных питательных веществ в культуральную жидкость во время культивирования; источник азотного питания и факторы роста в питательной среде; условия культивирования, инактивации культуральной среды на стабильность целевого продукта.

Цель данной работы — усовершенствовать технологию получения PRP за счет оптимизации стадии культивирования культуры-продуцента в ферментере.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка количества полисахарида

Количественное содержание целевого полисахарида PRP определяли орциноловым методом определения рибоз [12]. Для количественного определения полисахарида в культуральной жидкости проводили пробоподготовку: осаждение полисахарида в культуральной жидкости раствором цетилтриметиламмония бромида (ЦТАБ), центрифугирование, удаление верхнего слоя и последующее растворение осадка, содержащего PRP [13, 14].

Микроорганизм-продуцент

Для производства полисахарида используют природный возбудитель гемофильной инфекции — *Haemophilus influenzae* тип b. Микроорганизм *Haemophilus influenzae*

тип b — грамотрицательная коккобацилла, ауксотроф (требует наличия в среде факторов роста — гемина и никотинамидадениндинуклеотида (НАД)), факультативный анаэроб. В работе использовали штамм *Haemophilus influenzae* SPB тип b, депонированный в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур ФБУН ГНЦПМБ под номером В-7884 [15].

Культивирование

Посевной материал для культивирования в лабораторном ферментере готовили следующим образом: в 150 мл синтетической жидкой питательной среды, разлитой в колбы, добавляли 1 мл предварительно размороженной культуры из криопробирки (рабочий посевной материал). Засеянную питательную среду устанавливали на шейкер-инкубатор Unimax 1010 (Heidolph; Германия) на 6 ч, контролируя температуру и число оборотов в минуту. Посевной материал проверяли по показателям «Оптическая плотность» и «Микробиологическая чистота». Посевной материал в полном объеме (150 мл) пересевали в лабораторный ферментер Biostat A (Sartorius Stedim Biotech; Германия). Культивирование проводили в лабораторном ферментере объемом 2,0 л в течение 18 ч, при непрерывной подаче кислорода и перемешивании, поддерживая pH на уровне $7,2 \pm 0,2$. На этапе изучения влияния концентрации кислорода в культуральной жидкости во время культивирования поддерживали концентрацию растворенного кислорода на уровне 10, 30 и 60%. Аппаратурное оформление ферментера включало в себя колбу из боросиликатного стекла (UniVessel), штатив и крышку из нержавеющей стали марки AISI 304, перемешивание культуральной жидкости обеспечивали шестилопастной двухъярусной мешалкой, стерильный сжатый воздух подавали в культуральную жидкость через барботер. Нагрев и охлаждение культуральной жидкости во время культивирования обеспечивали за счет охлаждающего теплообменника, выполненного из нержавеющей стали марки AISI 304 и нагревательной пластины, установленной на внешнюю поверхность колбы ферментера. Необходимые значения pH поддерживали с помощью автоматизированной подачи титрующих растворов: 2,0 М раствора NaOH и 1,0 М раствора HCl. Концентрацию глюкозы во время культивирования регулировали ручной подачей раствора подпитки, состоящего из раствора глюкозы и дрожжевого экстракта. Отбор проб во время культивирования осуществляли через пробоотборник, установленный в крышке ферментера.

Питательная среда

В исследованиях использовали жидкую полусинтетическую питательную среду [16], содержащую солевые растворы, источники азотного и углеродного питания, а также факторы роста. В экспериментах по изучению влияния источников азотного питания и факторов роста был

Таблица 1. Влияние аэрации на накопление биомассы *Haemophilus influenzae* тип b и синтез целевого продукта при подготовке посевного материала

Концентрация растворенного кислорода в культуральной жидкости, %	Оптическая плотность культуральной жидкости*	Концентрация ПРФ, мкг/мл*
10	$3,232 \pm 0,109$	350 ± 23
30	$4,101 \pm 0,095$	423 ± 27
60	$5,634 \pm 0,145$	450 ± 21

Примечание: ПРФ — полирибозилрибитолфосфат; * — в таблице дано среднее квадратичное отклонение

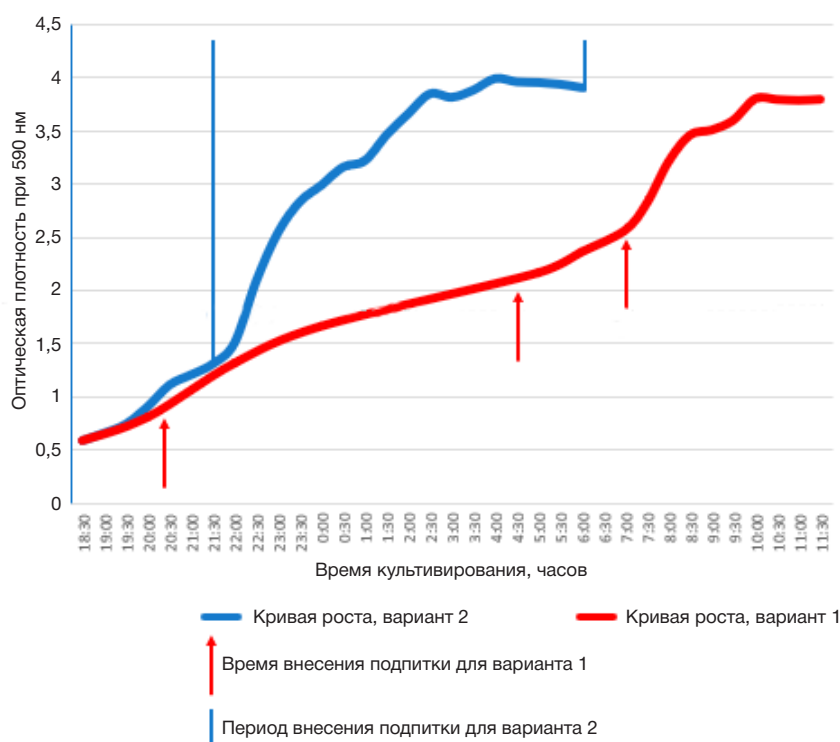


Рис. 1. Кривая роста *Haemophilus influenzae* тип b при культивировании в ферментере с разными способами регулирования концентрации глюкозы

изменен патентный компонентный состав питательной среды: пептон животного происхождения заменен на растительный (соевый) пептон (Sigma-Aldrich, P6463; Германия); свиной гемин — на протопорфирин IX.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Haemophilus influenzae тип b — факультативный анаэроб, поэтому можно влиять на его рост и биосинтез целевого продукта за счет регулирования аэрации во время

культивирования. Для этого на первом этапе изучали влияние аэрации на накопление биомассы и синтез целевого продукта — полисахарида PRP. Предполагалось, что изменением концентрации кислорода в культуральной жидкости можно будет регулировать биохимические процессы микроорганизма-продуцента и стимулировать его на накопление биомассы (целевой продукт — полисахарид, являющийся внешней защитной оболочкой бактерии) или регулировать ускоренный синтез целевого продукта при нахождении продуцента в стрессовых условиях.

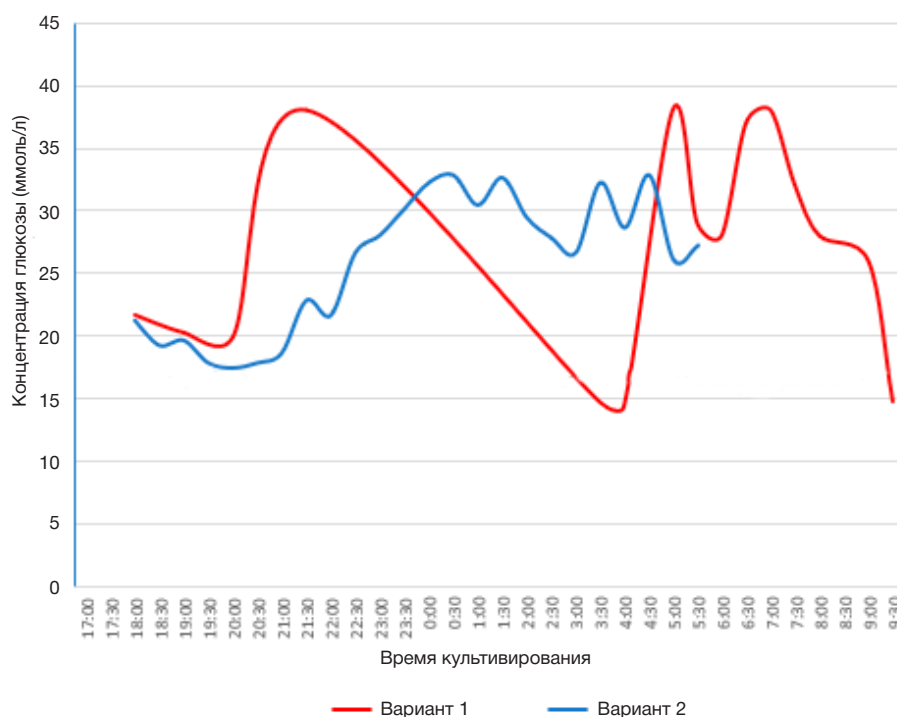


Рис. 2. Концентрация глюкозы в культуральной жидкости во время культивирования *Haemophilus influenzae* тип b в ферментере с разными способами регулирования концентрации глюкозы

Таблица 2. Результаты культивирования *Haemophilus influenzae* тип b на питательных средах, содержащих разные источники белкового азота

Пептон	ОП ¹ до культивирования	ОП ¹ после культивирования	Разница ОП ¹	Концентрация ПРФ, мкг/мл	Содержание ПРФ, %
Из животного сырья	0,245 ± 0,034	1,150 ± 0,097	0,905 ± 0,063	307,5 ± 5,3	100
Соевый	1,213 ± 0,085	2,092 ± 0,102	0,879 ± 0,017	288,2 ± 7,4	93

Примечание: ¹ — оптическая плотность.

Насыщение культуральной жидкости кислородом осуществляли с помощью барботажа жидкости стерильным сжатым воздухом, а также перемешиванием двухъярусной шестилопастной мешалкой (аппаратурное исполнение ферментера Biostat A). Результаты экспериментальных работ по изучению влияния концентрации растворенного в культуральной жидкости кислорода во время культивирования представлены в табл. 1.

При увеличении аэрации за счет раннего начала интенсивного перемешивания и подачи стерильного сжатого воздуха с помощью барботажа (для поддержания концентрации кислорода на уровне 60%) происходит существенное увеличение накопления биомассы (в 1,3 раза), при этом синтез целевого продукта увеличивался незначительно (максимально на 10%) (см. табл. 1).

На следующем этапе изучили влияние концентрации глюкозы в культуральной жидкости на выход ПРП при культивировании *Haemophilus influenzae* тип b.

В качестве подпитки для культивирования *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884 использовали раствор глюкозы и дрожжевого экстракта. Глюкоза выполняет роль источника углерода, а дрожжевой экстракт — источника азота, витаминов и микроэлементов. Предполагается, что внесение большого объема подпитки, например, в начале экспоненциальной фазы, сможет существенно ускорить образование биомассы за счет высокой концентрации питательных веществ в культуральной жидкости. Регулируемое внесение подпитки на протяжении всего культивирования позволит постепенно добавлять питательные вещества в культуральную жидкость, реагируя на потребности микроорганизмов в глюкозе в текущий момент культивирования.

Для изучения влияния способа внесения подпитки сравнили два способа добавления: большими объемами на определенных этапах культивирования (по достижении определенного значения оптической плотности) (вариант 1) и малыми объемами на протяжении всего культивирования, для поддержания концентрации глюкозы в пределах 12–34 ммоль/л на протяжении всего культивирования (вариант 2). Результаты сравнения указанных способов представлены на рис. 1 и 2.

Согласно полученным результатам, используя первый способ подачи подпитки, удалось достичь оптической плотности культуральной жидкости $3,8 \pm 0,2$ и поддерживать ее в течение 1 ч культивирования (достижение оптической плотности до значений $3,8 \pm 0,2$ и продолжительное стабильное значение этого параметра

свидетельствует о достижении стационарной фазы) за 16 ч. Используя второй способ подачи подпитки, при культивировании удалось быстрее добиться необходимых для достижения стационарной фазы значений оптической плотности, достигнув стационарной фазы за 12,5 ч.

На следующем этапе изучили влияние различных источников азотного питания и факторов роста на биосинтез ПРП.

Фармакопейная статья, регламентирующая производство и контроль качества вакцины для профилактики гемофильной инфекции, включает требования к показателям качества ПРП, рекомендации к производству ПРП, в том числе к составу питательных сред, применяющихся для культивирования. Среди них — отсутствие в составе питательных сред любых продуктов животного происхождения, для исключения риска прионного заражения. В питательных средах, используемых для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b B-7884, содержатся некоторые продукты животного происхождения. Одним из таких компонентов является пептон (из мясного сырья), а также X-фактор роста — гемин, получаемый из животного сырья (чаще всего, свиного или говяжьего). Для соблюдения требований нормативной документации необходимо изучить влияние происхождения источников азота и факторов роста в питательной среде на рост биомассы и биосинтез целевого продукта. Вместо пептонов из животного сырья можно использовать растительные пептоны: гороховый, пшеничный, соевый и протеозопептон. Указанные пептоны могут существенно различаться по химическому составу, а так как накопление биомассы и синтез ПРП *Haemophilus influenzae* тип b зависят от аминокислотного состава среды [17–19], химический состав пептонов может оказать существенное влияние на получение целевого продукта.

Важно также оценить влияние источника происхождения X-фактора в питательной среде на рост биомассы *Haemophilus influenzae* тип b и биосинтез ПРП. X-фактор принимает участие в синтезе цитохрома C и других дыхательных ферментов, содержащих железо. У *Haemophilus influenzae* тип b присутствует фермент феррохелатаза, функция которого — преобразовать протопорфирин IX в гемин [20]. Следовательно, в составе питательных сред для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b можно применять протопорфирин IX вместо гемина [20]. Изначально в качестве вещества, выполняющего роль X-фактора, использовали гемин, полученный из крови крупного рогатого скота.

Таблица 3. Результаты культивирования с использованием различных веществ X-факторов

Питательная среда	ОП ¹ до культивирования	ОП ¹ после культивирования	Разница ОП ¹	Содержание ПРФ, мкг/мл	Содержание ПРФ, %
Геминная среда ²	0,343 ± 0,024	1,649 ± 0,101	1,306 ± 0,077	307,5 ± 10,5	100
Протопорфириновая среда ³	1,015 ± 0,092	1,757 ± 0,145	0,742 ± 0,053	300,1 ± 11,3	98

Примечание: ¹ — оптическая плотность; ² — среда патентного состава; ³ — среда патентного состава, вместо гемина содержащая протопорфирин с той же концентрацией.

Потенциально такой источник сырья может быть опасным с точки зрения прионного заражения. Для минимизации влияния риска прионного заражения используют гемин, полученный из крови свиней [21]. Однако использование сырья свиного происхождения недопустимо в ряде стран, что ограничивает импорт вакцины, поэтому замена гемина на протопорфирин может быть перспективной.

Для оценки перспективы замены пептона из животного сырья растительным пептоном провели серии экспериментов. Контрольной средой выступала питательная среда, содержащая пептон из животного сырья и дрожжевой экстракт в соответствии с патентом [16] в соотношении 15 : 2. Для питательных сред, содержащих растительный пептон, использовали то же соотношение пептона и дрожжевого экстракта. Культивирование проводили в качалочных колбах на шейкере-инкубаторе в течение 6 часов, при температуре (35 ± 2) — и при постоянном перемешивании качалочных колб со скоростью 150 об./мин. Результаты экспериментальных работ по оценке перспективы замены пептона представлены в табл. 2.

Использование питательной среды на основе соевого пептона привело к получению схожих результатов культивирования, как и при использовании пептона из животного сырья.

Далее были проведены экспериментальные работы по замене гемина (вещества X-фактора) на протопорфирин IX. Культивирование проводили в качалочных колбах на шейкере-инкубаторе в течение 6 часов, при температуре (35 ± 2) — и при постоянном перемешивании качалочных колб со скоростью 150 об./мин.

Результаты влияния источника X-фактора роста на рост биомассы приведены в табл. 3.

Использование питательной среды с протопорфирином IX в качестве X-фактора дало похожие результаты культивирования, как и в случае с использованием гемина (патентная среда).

По результатам экспериментальных работ был предложен новый состав питательной среды, соответствующий рекомендациям нормативной документации: изменен источник азотного питания и источник X-фактора роста. Результаты сравнения двух питательных сред представлены в табл. 4.

Результаты проведенного эксперимента показали незначительное (на 8%) снижение продуктивности *Haemophilus influenzae* тип b в питательной среде без компонентов животного происхождения.

Далее определяли возможность уменьшения потерь PRP на стадии инактивации культуральной жидкости.

За стадией ферментации, для выделения целевого продукта, следуют стадии очистки. В зависимости от характера взаимодействий с очищаемым продуктом, например, химическим (осаждение, экстракция) и механическим (фильтрация), неизбежно следуют потери целевого продукта без возможности их восполнения,

так как стадия биологических превращений (биосинтез) уже завершена. Требования, предъявляемые к продуктам, полученным с использованием патогенных микроорганизмов, регулируют полное отсутствие живых патогенных микроорганизмов в готовом продукте. Для устранения риска наличия живых микроорганизмов производители вакцин чаще всего используют метод инактивации, полностью убивая в культуральной жидкости все живые микроорганизмы после культивирования. Инактивация, независимо от способа выполнения (химически или термически), неизбежно связана с потерями целевого продукта. Так, во время инактивации при воздействии высоких температур PRP может деполимеризоваться и разрушаться. Известно, что полисахарид PRP стабильнее в кислой среде (рН 6,5 и ниже), где его деполимеризация, согласно математической модели, практически отсутствует [22].

После завершения процесса культивирования в ферментере рН культуральной жидкости был снижен до 6,5 с помощью подачи титрующих агентов. Затем культуральную жидкость передали на стадию инактивации. В качестве контроля использовали данные культивирования без изменения рН до его завершения (рН $7,2 \pm 0,2$). Полученные результаты представлены в табл. 5.

За счет снижения рН при инактивации потери на этой стадии были уменьшены на 80%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение влияния концентрации растворенного в культуральной жидкости кислорода во время культивирования

Как демонстрируют проведенные эксперименты (см. табл. 1), зависимость накопления биомассы и синтеза PRP может быть связана с тем, что культура *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884 активно потребляет кислород для окисления питательных веществ, используемых в процессах анаболизма для образования новых клеток, и синтез целевого продукта замедляется. Кроме того, увеличившееся количество биомассы может повлиять на параметры последующих стадий выделения и очистки, существенно их затруднив из-за возросшей нагрузки на оборудование и материалы, что повысит потери целевого продукта на этих стадиях.

Уменьшение концентрации растворенного в культуральной жидкости кислорода до 30% привело к снижению накопления биомассы на 27% и незначительному уменьшению синтеза целевого продукта (до 6%), что позволило получить достаточное количество PRP, выделить его и очистить. Снижение концентрации растворенного в культуральной жидкости кислорода до 10% привело к значительному снижению уровня как биомассы, так и полисахарида PRP.

Таблица 4. Сравнение двух питательных сред для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b по продуктивности и накоплению биомассы

Питательная среда	Оптическая плотность до культивирования	Оптическая плотность после культивирования	Прирост оптической плотности	Содержание ПРФ, мкг/мл	Содержание ПРФ, %
Патентного состава	$0,352 \pm 0,023$	$1,767 \pm 0,125$	$1,41 \pm 0,102$	448,5	100%
Без компонентов животного происхождения ¹	$3,064 \pm 0,164$	$4,456 \pm 0,312$	$1,39 \pm 0,148$	427,2	92,25%

Примечание: ¹ — среда патентного состава, с заменой мясного пептона на соевый, и свиного гемина на протопорфирин IX.

Таблица 5. Изучение влияния pH культуральной жидкости при проведении инактивации

pH при инактивации	ПРФ до инактивации, мкг/мл	ПРФ после инактивации, мкг/мл	Потери ПРФ при инактивации
7,2 ± 0,2	405,6 ± 12,6	305,2 ± 10,3	100,4 ± 11,3 мкг/мл
6,5 ± 0,1	407,4 ± 14,1	388,6 ± 9,4	18,8 ± 12,7 мкг/мл

Полученные результаты о влиянии концентрации кислорода в культуральной жидкости во время культивирования возможно использовать для оптимизации процесса получения производственной культуры, для обеспечения максимально возможного выхода полисахарида PRP при наименьших осложнениях дальнейших стадий выделения и очистки, спровоцированных увеличением количества биомассы.

Изучение влияния концентрации глюкозы в культуральной жидкости на выход PRP при культивировании *Haemophilus influenzae* тип b

Быстрое достижение стационарной фазы при втором способе подачи подпитки (см. рис. 1) связано с поддержанием определенной концентрации глюкозы в культуральной жидкости (см. рис. 2). При внесении большого количества подпитки в культуральную жидкость (вариант 1) происходит резкое увеличение концентрации глюкозы, что может ингибировать рост культуры. При поддержании постоянного уровня глюкозы (вариант 2) резкого увеличения концентрации глюкозы и, следовательно, ингибирования роста культуры можно избежать. Выход PRP после культивирования при использовании варианта 1 составил 403,2 мкг/мл, при использовании варианта 2 — 443,5 мкг/мл. Полученные результаты позволяют оптимизировать стратегию подачи глюкозы во время культивирования.

Изучение влияния различных источников азотного питания и факторов роста на биосинтез PRP

Исходя из результатов экспериментов (табл. 2–4), замена компонентов животного происхождения на растительные в питательной среде для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b привела к несущественному (менее 9 %) снижению количества получаемого полисахарида PRP. Несмотря на это, показана принципиальная возможность

замены некоторых составляющих питательной среды на компоненты неживотного происхождения, что позволит производству вакцин для профилактики гемофильной инфекции соответствовать последним требованиям нормативной документации.

Изучение способа уменьшения потерь PRP на стадии инактивации культуральной жидкости

На основании полученных результатов экспериментальных работ (см. табл. 5), возможно предложить способ снижения потерь PRP на стадии инактивации за счет уменьшения pH культуральной жидкости до 6,5 ± 0,1 после завершения культивирования. Но, несмотря на это, необходимо отметить, что непосредственно проводить культивирование при таких значениях pH нецелесообразно, так как накопление полисахарида в таких условиях происходит медленнее [23].

ВЫВОДЫ

В ходе работы предложено несколько способов оптимизации процесса получения полисахарида PRP при культивировании *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884. Результаты позволяют оптимизировать получение полисахарида PRP в соответствии с последними требованиями нормативной документации. Выход PRP в культуральной жидкости увеличен на 10%. Скорость накопления биомассы при культивировании в ферментере увеличена на 25%, время культивирования сокращено на 6,5 ч. Потери PRP на стадии инактивации культуральной жидкости сокращены на 80%. Предложен состав новой питательной среды, соответствующей последним требованиям нормативной документации. Результаты, полученные в этом исследовании, позволят усовершенствовать технологический процесс получения полисахарида PRP, активного компонента вакцин против гемофильной инфекции.

Литература

1. Баранов А. А. и др. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b. М., 2020; 33 с.
2. Лобзин Ю. В. Управляемые и социально значимые инфекции: проблемы и пути решения. Бюллетень медицинской науки. 2019; 3 (15): 39–43.
3. Сивая О. В., Козлов Р. С., Кречикова О. И., Иванчик Н. В., Катосова Л. К., Гудкова Л. В. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; (1): 57–69.
4. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н., редакторы. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007; 464 с.
5. Королева И. С., Королева М. А., Мельникова А. А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации. Эпидемиология и
- инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; (6): 63–8.
6. Федосеев М. В., Галицкая М. Г., Намазова Л. С. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. Педиатрическая фармакология. 2008; 6: 6–14.
7. Granoff D. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccines. The Journal of Pediatrics. 1985; 107 (3): 330–6.
8. Weekly epidemiological record. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper — September 2013. 2013; 88 (39): 413–28.
9. World Health Organization Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2000; 897: 27–60.
10. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014. V. 1; 1380 p.
11. Вакцина гемофильная тип b конъюгированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.3.3.1.0055.18. Доступно по ссылке: <http://femb.ru/femb/>

- pharmacopea.php (дата обращения: 16.02.2020).
12. ОФС.1.2.3.0019.15. Определение сахаров спектрофотометрическим методом. Федеральная электронная медицинская библиотека. Доступно по ссылке: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения: 31.04.2020).
 13. Riza A. Isolation and purification of capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) by hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) precipitation and chromatography. In: Riza A, Nurainy N, editors. Proceed Intern Semin Chemist. 2008; 294–6.
 14. Конон А. Д. и др. Оптимизация методики определения концентрации полирибозилрибитолфосфата в процессе производства субстанции для полисахаридных вакцин. Инновации в здоровье нации. 2017; 194–8.
 15. Трухин В. П., Салимова Е. Л., Конон А. Д., авторы; Штамм *Haemophilus influenzae* SPB тип в – высокоактивный продуцент капсульного полисахарида полирибозилрибитолфосфата. Патент РФ № 2624014. 06.30.2017.
 16. Трухин В. П., Салимова Е. Л., Конон А. Д., авторы; Способ получения вакцины гемофильной тип b конъюгированной. Патент РФ №: 2704452. 28.10.2019.
 17. Орлова О. Е., Ястребова Н. Е., Елкина С. И. Специфические характеристики состава питательной среды для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b с точки зрения бактериального метаболизма. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 111–7.
 18. Esmaily F, Aminian M, Tavangar AR, Hadi A, editors. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) under different culture conditions. Archives of Razi Institute. 2011; 66: 43–49.
 19. Орлова О. Е. и др. Культивирование *Haemophilus influenzae*, серотипа В, в аминокислотной полусинтетической питательной среде. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 56–8.
 20. Loeb MR. Ferrochelatase activity and protoporphyrin IX utilization in *Haemophilus influenzae*. Journal of bacteriology. 1995; 177 (12): 3613–15.
 21. Beri S, Gandhi D, Sharma P, Gundpatil D, Goel S, Gairola S. Comparability studies of hemin from two different origins porcine and bovine in the production of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide. Biologicals. 2020; 67: 38–41. DOI: 10.1016/j.biologics.2020.07.006. PMID: 32768281.
 22. de Oliveira Cintra F, Takagi M. Study of the chemical stability of the capsular polysaccharide produced by *Haemophilus influenzae* type b. Carbohydrate polymers. 2015; 116: 167–72.
 23. Орлова О. Е. и др. Динамика роста *Haemophilus influenzae* серотипа В и синтез капсульного полисахарида в процессе культивирования в синтетической питательной среде. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 2: 75.
- ### References
1. Baranov AA, i dr. Vakcinoprofilaktika gemofil'noj infekcii tipa b. M., 2020; 33 s. Russuan.
 2. Lobzin YuV. Upravlyaemye i social'no znachimye infekcii: problemy i puti reshenija. Bjulleten' medicinskoj nauki. 2019; 3 (15): 39–43.
 3. Sivaja OV, Kozlov RS, Krechikova OI, Ivanchik NV, Katosova LK, Gudkova LV. Antibiotikorezistentnost' *Haemophilus influenzae* v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija PeGAS. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014; (1): 57–69. Russuan.
 4. Strachunskij LS, Belousov YuB, Kozlov SN, redaktory. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. Smolensk, 2007; 464 s. Russuan.
 5. Koroleva IS, Koroleva MA, Melnikova AA. Jepidemiologija gnojnyh bakterial'nyh meningitov v period vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoj i gemofil'noj infekcij v Rossijskoj Federacii. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2017; (6): 63–8. Russuan.
 6. Fedoseenko MV, Galickaya MG, Namazova LS. Jepoha kon'jugirovannyh vakcin: mezhdunarodnyj opyt uspešnogo primenija. Pediatricheskaja farmakologija. 2008; 6: 6–14. Russuan.
 7. Granoff D. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccines. The Journal of Pediatrics. 1985; 107 (3): 330–6.
 8. Weekly epidemiological record. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper — September 2013. 2013; 88 (39): 413–28.
 9. World Health Organization Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2000; 897: 27–60.
 10. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014. V. 1; 1380 p.
 11. Vakcina gemofil'naja tip b kon'jugirovannaja, liofilizat dlja prigotovlenija rastvora dlja vnutrimyshechnogo vvedenija. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 4. FS.3.3.1.0055.18. Dostupno po ssylke: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (data obrashhenija: 16.02.2020). Russuan.
 12. ОФС.1.2.3.0019.15. Определение сахаров спектрофотометрическим методом. Федеральная электронная медицинская библиотека. Доступно по ссылке: <http://www.femb.ru/feml> (data obrashhenija: 31.04.2020). Russuan.
 13. Riza A. Isolation and purification of capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) by hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) precipitation and chromatography. In: Riza A, Nurainy N, editors. Proceed Intern Semin Chemist. 2008; 294–6.
 14. Конон А. Д. и др. Оптимизация методики определения концентрации полирибозилрибитолфосфата в процессе производства субстанции для полисахаридных вакцин. Инновации в здоровье нации. 2017; 194–8. Russuan.
 15. Трухин В. П., Салимова Е. Л., Конон А. Д., авторы; Штамм *Haemophilus influenzae* SPB тип в — высокоактивный продуцент капсульного полисахарида полирибозилрибитолфосфата. Патент РФ # 2624014. 06.30.2017. Russuan.
 16. Трухин В. П., Салимова Е. Л., Конон А. Д., авторы; Способ получения вакцины гемофильной тип b конъюгированной. Патент РФ #: 2704452. 28.10.2019. Russuan.
 17. Орлова О. Е., Ястребова Н. Е., Елкина С. И. Специфические характеристики состава питательной среды для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b с точки зрения бактериального метаболизма. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 111–7. Russuan.
 18. Esmaily F, Aminian M, Tavangar AR, Hadi A, editors. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) under different culture conditions. Archives of Razi Institute. 2011; 66: 43–49.
 19. Орлова О. Е. и др. Культивирование *Haemophilus influenzae*, серотипа В, в аминокислотной полусинтетической питательной среде. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 56–8. Russuan.
 20. Loeb MR. Ferrochelatase activity and protoporphyrin IX utilization in *Haemophilus influenzae*. Journal of bacteriology. 1995; 177 (12): 3613–15.
 21. Beri S, Gandhi D, Sharma P, Gundpatil D, Goel S, Gairola S. Comparability studies of hemin from two different origins porcine and bovine in the production of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide. Biologicals. 2020; 67: 38–41. DOI: 10.1016/j.biologics.2020.07.006. PMID: 32768281.
 22. de Oliveira Cintra F, Takagi M. Study of the chemical stability of the capsular polysaccharide produced by *Haemophilus influenzae* type b. Carbohydrate polymers. 2015; 116: 167–72.
 23. Орлова О. Е. и др. Динамика роста *Haemophilus influenzae* серотипа В и синтез капсульного полисахарида в процессе культивирования в синтетической питательной среде. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 2: 75. Russuan.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЙ НОСОВЫХ СТРУКТУР У ПОДРОСТКОВ-СПОРТСМЕНОВ

И. В. Зябкин¹, Н. С. Грачев¹, С. В. Фролов¹, Г. А. Полев¹, А. М. Магомедова¹✉, Д. М. Атаева¹, Т. А. Галкина²

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

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Носовое дыхание имеет большую значимость для профессиональных спортсменов в связи с особенностями метаболизма углекислого газа в организме. Затруднения носового дыхания, обусловленные посттравматическими деформациями носа, можно успешно корректировать с помощью риносептопластики, однако возможность ее проведения до 18 лет на сегодняшний день обсуждается. Целью исследования было изучить результаты влияния функциональной риносептопластики на носовое дыхание, рассмотреть возможность проведения риносептопластики в качестве предпочтительного метода лечения подростков с посттравматическими деформациями носовых структур. В исследовании участвовало 15 профессиональных спортсменов 15–18 лет с посттравматическими деформациями наружного носа и затруднением носового дыхания, из них 5 пациентов (33,3%) — женского пола, 10 (66,7%) — мужского пола, перенесшие риносептопластику открытым доступом. Для оценки симптомов назальной обструкции до и после операции использовали стандартизированные опросники NOSE и SCHNOS. Все пациенты, перенесшие хирургическое лечение, субъективно отмечают улучшение носового дыхания, что подтверждают результаты опросников. За период наблюдения не отмечено значимых осложнений. Функциональную риносептопластику можно рассматривать в качестве метода хирургического лечения у подростков младше 18 лет.

Ключевые слова: риносептопластика, септопластика, ринопластика, подростки, носовое дыхание, детская риносептопластика

Вклад авторов: И. В. Зябкин, Н. С. Грачев, С. В. Фролов — концепция и дизайн исследования; Д. М. Атаева, Т. А. Галкина — сбор и обработка материала; А. М. Магомедова — статистическая обработка данных; С. В. Фролов, А. М. Магомедова — написание текста; Г. А. Полев — редактирование; С. В. Фролов, Н. С. Грачев — хирургическое лечение.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФНКЦ детей и подростков ФМБА России (протокол № 1 от 18 января 2021 г.), проведено в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Айна Магомедовна Магомедова
ул. Москворечье, д. 20, 115409, г. Москва, Россия; aynamagomedova888@gmail.com

Статья получена: 13.12.2021 **Статья принята к печати:** 21.12.2021 **Опубликована онлайн:** 23.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.047

SURGICAL CORRECTION OF POSTTRAUMATIC NASAL DEFORMITIES IN ADOLESCENT ATHLETES

Zyabkin IV¹, Grachev NS¹, Frolov SV¹, Polev GA¹, Magomedova AM¹✉, Ataeva DM¹, Galkina TA²

¹ Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Nasal breathing is of great importance for professional athletes because of the peculiarities of carbon dioxide metabolism in the body. Problems with nasal breathing caused by post-traumatic deformities of the nose can be successfully corrected with the help of rhinoseptoplasty, but the possibility of performing this surgery on patients under 18 years of age is a discussed matter. This study aimed to analyze the results of the effect functional rhinoseptoplasty has on nasal breathing, consider rhinoseptoplasty as the preferred method of treatment for adolescents with post-traumatic deformities of the structures of the nose. The study involved 15 professional athletes aged 15–18 years with post-traumatic deformities of the external nose and troubled nasal breathing. Five of them (33.3%) were female, 10 (66.7%) were male; all underwent open rhinoseptoplasty. The NOSE and SCHNOS questionnaires were used to assess the symptoms of nasal obstruction before and after surgery. Post-surgery, all patients subjectively noted that their nasal breathing improved, which was confirmed by the filled questionnaires. There were no significant complications registered during the follow-up period. Functional rhinoseptoplasty is a viable surgical option for adolescents under 18 years of age.

Keywords: rhinoseptoplasty, septoplasty, rhinoplasty, adolescents, nasal breathing, pediatric rhinoseptoplasty

Author contribution: Zyabkin IV, Grachev NS, Frolov SV — study concept and design; Ataeva DM, Galkina TA — collection and processing of material; Magomedova AM — statistical data processing; Frolov SV, Magomedova AM — text authoring; Polev GA — editing; Frolov SV, Grachev NS — surgical treatment.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Minutes #1 of January 18, 2021), conducted in accordance with the principles of biomedical ethics formulated in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent updates. All study participants signed informed voluntary consent.

✉ **Correspondence should be addressed:** Aina M. Magomedova
Moskvorechye, 20, 115409, Moscow, Russia; aynamagomedova888@gmail.com

Received: 13.12.2021 **Accepted:** 21.12.2021 **Published online:** 23.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.047

Затрудненное носовое дыхание способствует развитию множества патологических изменений верхних дыхательных путей: вазомоторного ринита, синуситов, дисфункции слуховой трубы, ретракции барабанной перепонки и др. [1]. Помимо заболеваний непосредственно дыхательных путей, у детей и подростков хронически затрудненное носовое дыхание приводит к нарушениям формирования лицевых структур и развитию различных заболеваний всей зубочелюстной системы: недостаточности средней трети

лица, нарушениям окклюзии, ретрогнатии, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, ксеростомии и т. д. [2].

При ротовом дыхании уровень аэродинамического сопротивления ниже, объем выделяющегося углекислого газа выше, что, в свою очередь, приводит к вазоконстрикции, учащению вдохов, увеличению объема вдыхаемого воздуха, развитию гипервентиляции, оказывающей негативное влияние на функциональные показатели

организма. Носовое дыхание во время физических нагрузок значительно снижает гипервентиляцию [3, 4].

Низкая чувствительность хеморецепторов к углекислому газу является одним из факторов, характеризующих выносливость во время продолжительных интенсивных физических нагрузок [5, 6].

К нарушениям адекватного носового дыхания может привести множество анатомических и функциональных нарушений: увеличение нижних носовых раковин за счет вазомоторного ринита, буллезно измененные средние носовые раковины, гипертрофия аденоидов и др., однако самыми распространенными причинами затруднения носового дыхания у подростков и взрослых является искривление перегородки носа и недостаточность носовых клапанов [1, 2].

Общеизвестным методом хирургического лечения девиаций перегородки носа является септопластика. Однако в ряде случаев классическая септопластика не может обеспечить удовлетворительный результат и полностью восстановить носовое дыхание. Хирургический доступ, осуществляемый во время септопластики, не позволяет воздействовать на все носовые структуры, подвергшиеся деформации. Иных методов хирургического лечения требуют девиации перегородки, расположенные в верхних отделах; рубцовые и анатомические сужения носовых клапанов, девиации в каудальной области перегородки носа; выраженные посттравматические девиации всей пирамиды носа, сопровождающиеся деформацией носовой перегородки (рис.).

Возможность проведения риносептопластики у пациентов младше 18 лет вызывает множество дискуссий. Долгое время проведение риносептопластики у пациентов младше 18 лет специалисты не рассматривали в связи с отсутствием убедительных данных об изменениях лицевого скелета после операции и устоявшемся мнении о негативном воздействии вмешательств на носовые структуры [7].

Изначально проведение септопластики у детей и подростков также не рекомендовалось до достижения 18 лет. Однако в 1980 г. появились первые исследования, авторы которых сообщали о положительных результатах септопластики у детей и отсутствии нарушений роста носовых структур и лица после вмешательства. В дальнейшем число исследований возросло. Оценке подверглось множество функциональных и антропометрических показателей лицевых структур, что позволило сформулировать основные принципы роста и развития структур носа у детей и подростков.

Точных данных относительно возраста, в котором носовые структуры окончательно завершают формирование и увеличение в размерах, на сегодняшний день нет. Согласно некоторым авторам, хрящевые ткани продолжают расти в течение жизни [9]. Однако, согласно данным множества авторов, проводивших антропометрические исследования лицевых структур у детей и подростков, существуют определенные периоды, во время которых структуры носа (костные и хрящевые) завершают свой активный быстрый рост и приобретают размеры и морфологический характер «взрослого» носа. Так называемые пиковые периоды роста по данным обзора соответствуют 13 ± 1 годам у девочек, и 14 ± 1 годам у мальчиков [10].

На сегодняшний день доказана безопасность проведения септопластики у детей с 6 лет, в отношении риносептопластики исследования продолжаются.

Согласно имеющимся данным, хирургические воздействия, осуществляемые во время ринопластики, не приводят к дальнейшим изменениям лицевого скелета, и ринопластика может быть рассмотрена в качестве опции хирургического лечения у подростков [8–10].

Опубликованы исследования с крупными выборками пациентов младше 18 лет, перенесших риносептопластику. Так, в 2011 г. представлено описание 202 пациентов, 124 (61,4%) человека мужского пола и 78 (38,6%) женского пола, в возрасте 4–16 лет (медиана возраста составила 11 лет), перенесших ринопластику и/или септопластику в период с 1994 по 2010 г. Септопластику проводили в 157 (77,7%) случаях, риносептопластику — в 23 (11,4%), случаями, ринопластику — в 22 случаях (10,9%). Осложнения наблюдали у 15,3% пациентов: наибольшее их число (14%) связано с повторным искривлением носовой перегородки; 4,45% пациентов перенесли ресептопластику (3,5), в единичных случаях сформировались перфорация (0,5%) и синехии (0,5) [11].

В исследовании когорты из 64 пациентов 4–17 лет, которым проводили риносептопластику с 2003 по 2011 г. и оценивали антропометрические показатели до, после и через отдаленный период после операции, отмечено, что отставаний в росте или нарушений развития не наблюдалось [12]. В подобных работах все авторы отмечают отсутствие негативного влияния риносептопластики на дальнейший рост лицевых структур и предполагают, что по достижении лицами женского пола 13–14 лет, мужского пола — 15–16 лет формирование носовых структур завершается [13–15].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 15 пациентов в возрасте 15–17 лет (средний возраст составил 16,07 лет); из них 5 пациентов (33,3%) — женского пола, 10 (66,7%) — мужского пола; с посттравматическими деформациями носовой перегородки и наружного носа с затруднением носового дыхания. Все были прооперированы в период с января по октябрь 2021 г. в хирургическом отделении патологии головы и шеи Федерального научно-клинического центра

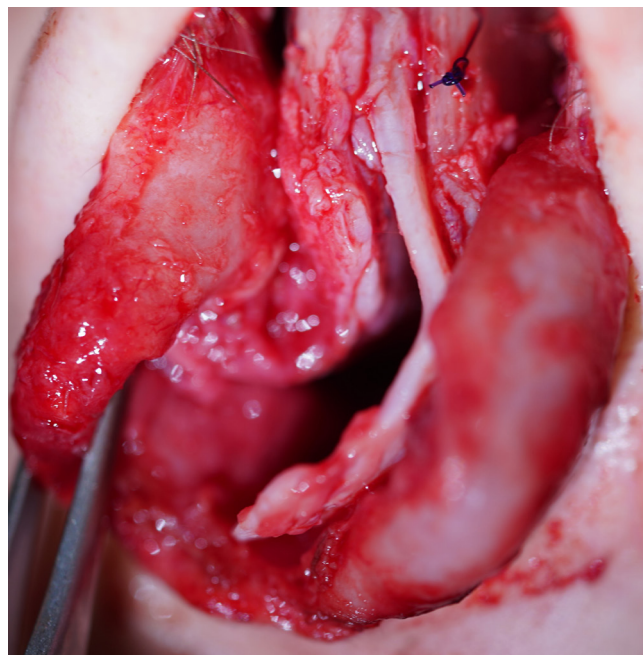


Рис. Выраженная девиация носовой перегородки (интраоперационно)

детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России.

Объем хирургического лечения варьировал в зависимости от наличия сопутствующих патологий околоносовых структур. Всем пациентам проводили риносептопластику открытым доступом и радиоволновую дезинтеграцию нижних носовых раковин.

Троим участникам исследования проводили также одномоментное пластическое закрытие перфорации перегородки носа. Двоим пациентам с выраженной седловидной деформацией наружного носа и перфорацией перегородки носа риносептопластику выполняли с использованием хрящевого реберного аутооттрансплантата.

Все операции проводили под общей анестезией, выполняли одной хирургической бригадой. Все пациенты являются профессиональными спортсменами, 11 из них занимаются контактными видами спорта: боксом, дзюдо, греко-римской борьбой и др.

В качестве оценки эффективности хирургического лечения применяли шкалу-опросник NOSE (Nasal obstruction symptom evaluation) (табл. 1) и русскоязычную адаптированную версию стандартизированного опросника для оценки функции носа и эстетической составляющей (Standardized cosmesis and health nasal outcomes survey, SCHNOS) (табл. 2). Обе шкалы имеют высокую внутреннюю согласованность с коэффициентом альфа Кронбаха [16, 17]. Пациенты заполняли шкалу до операции и через месяц после проведенной риносептопластики.

Предлагаемая пациентам шкала NOSE содержит пять основных критериев: «затруднение носового дыхания», «заложенность носа», «носовая обструкция», «проблемы со сном», «недостаточность носового дыхания при физической нагрузке». Тяжесть того или иного симптома соответствует количеству баллов по каждому критерию: 0 баллов — отсутствие проблемы, 1 балл — незначительная проблема, 2 балла — умеренная проблема, 3 балла — существенная проблема, 4 балла — очень выраженная

проблема. Каждый критерий пациент самостоятельно оценивал в баллах от 0 до 4 до и спустя месяц после операции. Оценку рассчитывали как сумму баллов, умноженную на 5. Шкала SCHNOS построена по такому же принципу: используется шкала Лайкерта, однако оценке подвергаются не только функциональные, но и эстетические критерии, в связи с чем шкалу подразделяют на две части — оценка функциональной составляющей происходит благодаря пунктам 1–4, оценка эстетической составляющей — благодаря пунктам 5–10.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0 (IBM; США) с использованием непараметрических методов. В качестве критического уровня достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий и влияний использовали уровень 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Все пациенты, перенесшие хирургическое лечение, субъективно отмечают значительное улучшение носового дыхания.

Значимость, полученная в результате статистического анализа баллов, набранных до и после операции по шкале NOSE, составила 0,002, что при $p < 0,05$ подтверждает снижение количества баллов, и соответственно улучшение качества носового дыхания. Медиана до и после лечения составила 50,00 и 5,00 соответственно. Среднее по выборке до лечения — 53,3, после лечения — 8,3.

Согласно статистическому анализу данных, полученных в результате анкетирования по шкале SCHNOS, значимость составила 0,001, что при $p < 0,05$ также подтверждает снижение количества баллов. Медиана до и после хирургического лечения — 70,0 и 5,0, среднее — 61,0 и 6,6.

Таким образом, согласно данным, полученным при анализе результатов опросников NOSE и SCHNOS спустя месяц после проведенного лечения, количество баллов

Таблица 1. Шкала NOSE

Симптом	Нет проблем				Серьезная проблема
Заложенность носа	0	1	2	3	4
Затрудненное дыхание через нос	0	1	2	3	4
Носовая обструкция	0	1	2	3	4
Проблемы со сном	0	1	2	3	4
Невозможность адекватного носового дыхания во время тренировки или физической нагрузки	0	1	2	3	4

Таблица 2. Шкала SCHNOS

	Симптом	Нет проблем					Серьезная проблема
Функциональные критерии	Затруднение или отсутствие дыхания полностью через нос	0	1	2	3	4	5
	Дыхание через нос во время тренировки	0	1	2	3	4	5
	Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
	Дыхание через нос во время сна	0	1	2	3	4	5
Эстетические критерии	Снижение настроения и самооценки из-за носа	0	1	2	3	4	5
	Форма кончика носа	0	1	2	3	4	5
	Прямолинейность носа	0	1	2	3	4	5
	Форма носа в профиль	0	1	2	3	4	5
	Гармоничность носа по отношению к лицу	0	1	2	3	4	5
	Общая симметричность носа	0	1	2	3	4	5

достоверно уменьшается после операции, что говорит об улучшении носового дыхания.

Послеоперационные осложнения возникали в трех случаях из 15 (20%), среди них — формирование синехии полости носа; эпизод носового кровотечения в раннем послеоперационном периоде, рецидив вазомоторного ринита. Все осложнения своевременно купированы, рецидива в дальнейшем не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

При физических нагрузках умеренной и высокой интенсивности носовое дыхание позволяет достичь лучших функциональных результатов, что особенно актуально для профессиональных спортсменов.

Проведение риносептопластики у подростков может служить предпочтительным методом хирургического лечения при наличии специфических деформаций: искривления перегородки носа в верхних отделах, выраженной девиации в каудальном отделе, седловидной деформации носа с недостаточностью тканей носа, ретракцией колумеллы; деформациях перегородки носа в сочетаниях с массивными перфорациями; выраженными С-образными посттравматическими искривлениями пирамиды носа, при дисфункции носовых клапанов. Риносептопластика у подростков женского пола старше 13 лет и подростков мужского пола старше 15 лет, согласно данным зарубежных авторов и нашим наблюдениям, не влияет на дальнейший рост лицевых структур.

Литература

1. Lawrence R. Pediatric septoplasty: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76 (8): 1078–81. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.04.020.
2. Akgüner M, Barutçu A, Karaca C. Adolescent growth patterns of the bony and cartilaginous framework of the nose: a cephalometric study. *Ann Plast Surg.* 1998; 41: 66–69.
3. Morton AR, King K, Papalia S, Goodman C, Turley KR, Wilmore JH. Comparison of maximal oxygen consumption with oral and nasal breathing. *Aust J Sci Med Sport.* 1995; 27 (3): 51–55.
4. Recinto C, Efthymeou T, Boffelli PT, Navalta JW. Effects of nasal or oral breathing on anaerobic power output and metabolic responses. *Int J Exerc Sci.* 2017; 10 (4): 506–14.
5. Lacombe C, Ovila P. Oral vs. nasal breathing during submaximal aerobic exercise. UNLV theses, dissertations, professional papers, and capstones 2732. 2015; p. 122. Available from: <http://dx.doi.org/10.34917/7645935>.
6. Dallam G, Kies B. The effect of nasal breathing versus oral and oronasal breathing during exercise: a review. *Journal of Sports Research.* 2020; 7 (1): 1–10.
7. Lawrence R. Pediatric septoplasty: a review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2012; 76 (8): 1078–81.
8. Christophel JJ, Gross CW. Pediatric Septoplasty. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2009; 42 (2): 287–94.
9. Юнусов А. С., Богомилский М. Риносептопластика в детском и подростковом возрасте. М.: Гамма, 2001; с. 7.
10. Manteghi A, Din H, Bundogji N, Leuin SC. Pediatric septoplasty and functional septorhinoplasty: A quality of life outcome study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 111: 16–20. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.05.016.
11. Maniglia CP, Maniglia JV. Rhinoseptoplasty in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83 (4): 416–9.
12. Bae JS, Kim ES, Jang YJ. Treatment outcomes of pediatric rhinoplasty: The Asan medical center experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (10): 1701–10.
13. Locke R, Kubba H. The external rhinoplasty approach for congenital nasal lesions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75: 337–41.
14. Kopacheva-Barsova G, Nikolovski N. Justification for rhinoseptoplasty in children — Our 10 years overview. *Maced J Med Sci.* 2016; 4 (3): 397–403.
15. Kalantar-Hormozi A, Ravar R, Abbaszadeh-Kasbi A, Rita Davai N. Teenage Rhinoplasty. *World J Plast Surg.* 2018; 7 (1): 97–102.
16. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (2): 157–63.
17. Жолтиков В. В., Кораблева Н. П., Лебедева Ю. В., Салтычев М., Мост С. М., Мубаед С. П. Значимость русского перевода Стандартизированного опросника для оценки результата эстетики и функции носа (SCHNOS). *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2021; 2: 81–86.

References

1. Lawrence R. Pediatric septoplasty: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76 (8): 1078–81. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.04.020.
2. Akgüner M, Barutçu A, Karaca C. Adolescent growth patterns of the bony and cartilaginous framework of the nose: a cephalometric study. *Ann Plast Surg.* 1998; 41: 66–69.
3. Morton AR, King K, Papalia S, Goodman C, Turley KR, Wilmore JH. Comparison of maximal oxygen consumption with oral and nasal breathing. *Aust J Sci Med Sport.* 1995; 27 (3): 51–55.
4. Recinto C, Efthymeou T, Boffelli PT, Navalta JW. Effects of nasal or oral breathing on anaerobic power output and metabolic responses. *Int J Exerc Sci.* 2017; 10 (4): 506–14.
5. Lacombe C, Ovila P. Oral vs. nasal breathing during submaximal aerobic exercise. UNLV theses, dissertations, professional papers, and capstones 2732. 2015; p. 122. Available from: <http://dx.doi.org/10.34917/7645935>.
6. Dallam G, Kies B. The effect of nasal breathing versus oral and oronasal breathing during exercise: a review. *Journal of Sports Research.* 2020; 7 (1): 1–10.
7. Lawrence R. Pediatric septoplasty: a review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2012; 76 (8): 1078–81.
8. Christophel JJ, Gross CW. Pediatric Septoplasty. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2009; 42 (2): 287–94.
9. Yunusov AS, Bogomilskij M. Rinoseptoplastika v detskom i podrostkovom vozraste. M.: Gamma, 2001; s. 7. Russian.
10. Manteghi A, Din H, Bundogji N, Leuin SC. Pediatric septoplasty and functional septorhinoplasty: A quality of life outcome study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 111: 16–20. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.05.016.
11. Maniglia CP, Maniglia JV. Rhinoseptoplasty in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83 (4): 416–9.
12. Bae JS, Kim ES, Jang YJ. Treatment outcomes of pediatric rhinoplasty: The Asan medical center experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (10): 1701–10.
13. Locke R, Kubba H. The external rhinoplasty approach for congenital nasal lesions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75: 337–41.

14. Kopacheva-Barsova G, Nikolovski N. Justification for rhinoseptoplasty in children — Our 10 years overview. *Maced J Med Sci.* 2016; 4 (3): 397–403.
15. Kalantar-Hormozi A, Ravar R, Abbaszadeh-Kasbi A, Rita Davai N. Teenage Rhinoplasty. *World J Plast Surg.* 2018; 7 (1): 97–102.
16. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130 (2): 157–63.
17. Zholtikov VV, Korableva NP, Lebedeva YuV, Saltychev M, Most SM, Mubaed S. P. Znachimost' russkogo perevoda Standartizirovannogo oprosnika dlja ocenki rezul'tata jestetiki i funkcii nosa (SCHNOS). *Plasticheskaja hirurgija i jesteticheskaja medicina.* 2021; 2: 81–86. Russian.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ГОРОДАХ СЕВЕРОДВИНСКЕ И АРХАНГЕЛЬСКЕ

М. М. Салтыкова , И. П. Бобровницкий, А. В. Балакаева

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья Федерального медико-биологического агентства

В связи с широким использованием источников ионизирующего излучения в разных сферах деятельности человека увеличивается число исследований, изучающих влияние облучения в малых дозах на заболеваемость и смертность населения. Целью данного исследования было провести сравнительный анализ смертности от основных неинфекционных заболеваний в городах Северодвинске и Архангельске. В анализ включили данные о возрастных коэффициентах смертности от болезней системы кровообращения (БСК), злокачественных новообразований, болезней органов пищеварения, болезней органов дыхания, а также от внешних причин. Показано, что в Северодвинске выше, чем в Архангельске, смертность от БСК мужчин и женщин в возрасте старше трудоспособного и мужчин в трудоспособном возрасте (медиана (Q_1 ; Q_3): 3349 (3271; 3458) против 2651 (2618; 2756), $p < 0,012$; 1947 (1890; 2022) против 1753 (1727; 1809), $p < 0,012$; 292 (281; 342) против 265 (253; 274), $p < 0,025$ соответственно). Смертность в Северодвинске от других причин не превосходила соответствующие показатели в Архангельске. Повышенная смертность от БСК в Северодвинске не могла быть обусловлена социально-экономическими условиями или химическим загрязнением атмосферного воздуха, поскольку уровень жизни в Северодвинске выше, чем в Архангельске, а уровень химического загрязнения ниже. Вместе с тем, расположение в Северодвинске предприятий атомного судостроения и хранилища радиоактивных отходов потенциально могло обуславливать хроническое облучение в малых дозах части населения этого города. Необходимо расширение профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление поражения кровеносных сосудов у лиц, работающих и проживающих в районах расположения радиационно-опасных объектов.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, факторы риска, смертность

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания рег. № НИОКТР AAAA-A19-119020890029-1

Вклад авторов: М. М. Салтыкова, И. П. Бобровницкий — концепция и дизайн исследования; М. М. Салтыкова, А. В. Балакаева — анализ и интерпретация данных; М. М. Салтыкова, И. П. Бобровницкий, А. В. Балакаева — написание и редактирование текста.

 **Для корреспонденции:** Марина Михайловна Салтыкова
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, 119121, г. Москва, Россия; saltykova@cspmrz.ru

Статья получена: 10.11.2021 **Статья принята к печати:** 29.11.2021 **Опубликована онлайн:** 20.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.042

COMPARATIVE ANALYSIS OF POPULATION MORTALITY IN THE CITIES OF SEVERODVINSK AND ARKHANGELSK

Saltykova MM , Bobrovnikskiy IP, Balakaeva AV

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency

Increasing use of ionizing radiation sources in different spheres of human life dictates the need for investigating the effects of low-dose radiation on mortality and morbidity. The aim of this study was to compare mortality from the most common non-communicable diseases in the cities of Severodvinsk and Arkhangelsk. We analyzed the rates of age- and sex-specific mortality from circulatory system diseases (CSD), malignancies, digestive system disorders, respiratory system diseases, and external causes. CSD-related mortality among men and women past working age was higher in Severodvinsk than in Arkhangelsk (median (Q_1 ; Q_3): 3,349 (3,271; 3,458) vs 2,651 (2,618; 2,756), $p < 0.012$; 1,947 (1,890; 2,022) vs 1,753 (1,727; 1,809), $p < 0.012$; 292 (281; 342) vs 265 (253; 274), $p < 0.025$, respectively). For other causes of death, mortality rates in Severodvinsk did not exceed those in Arkhangelsk. Increased mortality from CSD in Severodvinsk cannot be linked to socioeconomic conditions or chemical air pollution because the standard of living is higher in Severodvinsk than in Arkhangelsk, whereas the level of chemical pollution is lower. At the same time, the presence of the nuclear shipyard and radioactive waste repository in Severodvinsk could cause chronic exposure to low-dose radiation. It is important to expand preventive measures aimed at early detection of vascular damage in nuclear workers and general groups of population residing in the vicinity of hazardous radiation sites.

Keywords: circulatory system diseases, risk factors, mortality

Funding: the study was part of the State Assignment (Research and Development Project AAAA-A19-119020890029-1).

Author contribution: Saltykova MM, Bobrovnikskiy IP — study concept and design; Saltykova MM, Balakaeva AV — data analysis and interpretation; Saltykova MM, Bobrovnikskiy IP, Balakaeva AV — manuscript preparation.

 **Correspondence should be addressed:** Marina M. Saltykova
Pogodinskaya, 10, str. 1, 119121, Moscow, Russia; saltykova@cspmrz.ru

Received: 10.11.2021 **Accepted:** 29.11.2021 **Published online:** 20.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.042

В связи с широким использованием источников ионизирующего излучения в разных сферах деятельности человека увеличивается число исследований, изучающих влияние облучения в малых дозах на риск развития болезней системы кровообращения, их обострение и смертность от них [1–8]. Основными источниками ионизирующего излучения, в наибольшей степени влияющего на организм человека, являются естественный радиационный фон

(космическое излучение и излучение от находящихся в земной коре, воздухе и других объектах внешней среды природных радионуклидов) и техногенные радионуклиды. Кроме того, радиационное облучение от медицинского оборудования в последние десятилетия стало вносить существенный вклад в общее количество радиационного облучения населения. При этом предполагается, что как медицинские диагностические и терапевтические

технологии, так и современные технологии атомного производства воздействуют на человека в исключительно малых дозах [4–8].

В настоящее время создана удовлетворительная радиационно-гигиеническая обстановка на предприятиях ядерно-топливного цикла [9, 10]. Однако несколько десятилетий назад на более ранних этапах эксплуатации объектов население, проживающее вблизи таких объектов, могло в течение длительного времени подвергаться облучению в малых дозах. При этом поражение органов-мишеней не является непосредственно результатом действия ионизирующего излучения, а происходит косвенным образом под действием свободных радикалов, образованных в результате облучения [11–13]. Биологическая эффективность такого облучения существенно ниже острого, что связано с включением компенсаторных механизмов, которые в таких условиях могут в течение определенного времени обеспечивать нормальную жизнедеятельность организма, поэтому болезни, вызванные ионизирующим излучением, могут проявиться через много лет после длительного облучения в малых дозах [6]. Это обуславливает необходимость совершенствования методических подходов к мониторингу состояния здоровья в районах расположения радиационно-опасных объектов с использованием стратификации по возрастным подгруппам, что может позволить учесть потенциальное влияние повышенного радиационного загрязнения в предыдущие годы и/или десятилетия. Одно из направлений, позволяющих объективизировать оценку состояния здоровья населения, — проведение сравнительных исследований с использованием данных о смертности в городах, в которых расположены предприятия ядерно-топливного цикла, и в городах без них. Выбор пар городов для сравнения должен позволить исключить влияние таких значимых факторов, как природно-климатические и социально-экономические условия.

Целью исследования было провести сравнительный анализ структуры смертности населения от основных неинфекционных заболеваний в городах Северодвинске (население 183 255 на 2018 г.) и Архангельске (население 349 742 на 2018 г.). На территории Северодвинска расположены градообразующие предприятия атомного судостроения. Архангельск, расположенный в сходных природно-климатических условиях (расстояние между городами менее 30 км), был включен в анализ в качестве города сравнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ были включены данные за 2011–2018 гг. о возрастных коэффициентах смертности (число умерших на 100 000 населения соответствующего пола и возраста) от болезней системы кровообращения (БСК), злокачественных новообразований (ЗНО), болезней органов пищеварения (БОП), болезней органов дыхания (БОД), а также от внешних причин (ВП). Данные были предоставлены Федеральной службой государственной

статистики. Использовали как сведения о числе умерших в пятилетних возрастных группах (30–85 лет) с указанием пола и причин смерти, так и данные о смертности в трудоспособном возрасте (18–55 лет для женщин и 18–60 лет для мужчин) и в возрасте старше трудоспособного.

Кроме того, в исследование был включен интегральный показатель химического загрязнения атмосферного воздуха ИЗА (индекс загрязнения атмосферы) по данным Росгидромета [14, 15], а также показатели социально-экономического уровня жизни и миграции населения в изучаемых городах. Для характеристики уровня жизни населения использовали экономический индекс (ЭИ), который вычисляли на основании данных Росстата [16, 17] как среднее значение отношения среднемесячной заработной платы на предприятиях города (показателя, наиболее устойчивого к влиянию экономического неравенства [18]) к прожиточному минимуму. Для оценки миграции населения использовали коэффициент миграционного прироста (отношение миграционного прироста к среднегодовой численности населения), который также вычисляли на основании данных Росстата [16].

Для статистической обработки результатов использовали медиану (median) как показатель центра распределения значений ежегодной смертности и других изучаемых показателей, а также нижний и верхний квартили (Q_1 и Q_3) как показатели внутригруппового разброса значений. Для оценки значимости различий между показателями в парах городов с разным уровнем загрязнения использовали двусторонний критерий Уилкоксона, достоверными считали различия при p (ошибка I рода) менее 0,05. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены данные о химическом загрязнении атмосферного воздуха в городах Архангельске и Северодвинске. Уровень химического загрязнения атмосферного воздуха в 2010–2018 гг. в Северодвинске был меньше, чем в Архангельске. При этом уровень жизни в Северодвинске выше, чем в Архангельске (ЭИ в Северодвинске составил 3,95 (3,7–4,2), в Архангельске — 3,3 (3,1–3,8)).

Анализ показателей миграции населения выявил следующие закономерности. Коэффициенты миграционного прироста (на 10 000 человек соответствующего возраста) населения в возрасте старше 60 лет достоверно меньше в Северодвинске по сравнению с Архангельском (для женщин в Северодвинске он составил –93 (–108; –77), в Архангельске — –36 (–44; –26); $p = 0,018$; для мужчин в Северодвинске — –104 (–123; –71), в Архангельске — –56 (–60; –46); $p = 0,018$). Различий в коэффициентах миграционного прироста населения в возрасте 20–59 лет выявлено не было (для женщин он составил –75 (–90; –32) в Северодвинске и –29 (–47; –16) в Архангельске; $p = 0,176$; для мужчин этот показатель был равен –46 (–53; –40) в Северодвинске и –36 (–53; –26) в Архангельске; $p = 0,612$). Отрицательные коэффициенты миграционного прироста

Таблица 1. Уровень химического загрязнения атмосферного воздуха в городах Архангельске и Северодвинске в 2010–2018 гг.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Архангельск	В	В	В	В	П	П	П	Н	П
Северодвинск	П	Н	П	П	Н	Н	Н	Н	Н

Примечание. В — высокий (ИЗА от 7 до 13), П — повышенный (ИЗА от 5 до 6), Н — низкий (ИЗА менее 5).

Таблица 2. Смертность мужчин трудоспособного возраста (на 100 тыс. человек) от основных причин смерти

	Смертность в Архангельске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	Смертность в Северодвинске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	p
БСК	265 (253; 274)	292 (281; 342)	0,025
ЗНО	104 (97; 108)	101 (95; 111)	0,999
БОП	52 (48; 58)	43 (40; 50)	0,207
БОД	40 (35; 44)	29 (27; 30)	0,012
ВП	232 (211; 251)	202 (199; 221)	0,036

Примечание. Q₁ и Q₃ — первый и третий квартили.

указывают на то, что в обоих городах число выбывших больше, чем прибывших.

Данные о смертности от основных причин смерти мужчин представлены в табл. 2 и 4 и женщин в табл. 3 и 5 в трудоспособном возрасте (табл. 2 и 3) и в возрасте старше трудоспособного (табл. 4 и 5). В Северодвинске достоверно выше только смертность от БСК. У мужчин она выше как в трудоспособном возрасте, так и в возрасте старше трудоспособного, у женщин — в возрасте старше трудоспособного. Более детальный анализ смертности от БСК по пятилетним возрастным подгруппам показал, что в Северодвинске достоверно выше смертность от БСК как мужчин, так и женщин во всех возрастных подгруппах старше 65 лет. Вместе с тем не выявлено достоверных различий в пятилетних возрастных группах ни мужчин, ни женщин трудоспособного возраста: хотя медианные значения смертности от БСК в пятилетних возрастных группах трудоспособного возраста выше в Северодвинске, чем в Архангельске, из-за высоких межгодовых различий при небольшом объеме выборки (8 лет, с 2011 по 2018 г.) эти различия недостоверны. Различия в смертности от БСК становятся достоверными только при объединении всех возрастных подгрупп мужчин трудоспособного возраста.

Анализ смертности в трудоспособном возрасте (табл. 2 и 3) от других причин смерти показал, что в Северодвинске достоверно ниже смертность мужчин от БОД и внешних причин, при этом различий в смертности от ЗНО и БОП выявлено не было. Кроме того, не выявлены различия в смертности женщин трудоспособного возраста от основных причин смерти.

Анализ смертности в возрасте старше трудоспособного (табл. 4 и 5) показал, что в отличие от смертности от БСК, которая выше в Северодвинске, смертность и мужчин, и женщин от других основных причин смерти достоверно выше в Архангельске. Исключение составляет смертность мужчин от БОП, по которой не выявлено достоверных различий. При анализе смертности от ЗНО, БОП, БОД и ВП в пятилетних возрастных подгруппах устойчивые закономерности не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный анализ смертности от основных причин смерти показал, что в Северодвинске выше смертность от болезней системы кровообращения (мужчин и

женщин в возрасте старше трудоспособного и мужчин в трудоспособном возрасте), при этом для смертности от других наиболее частых причин смерти либо не было выявлено достоверных различий, либо смертность была выше в Архангельске: для мужчин и женщин в возрасте старше трудоспособного (кроме БОП для мужчин) и для мужчин в трудоспособном возрасте от БОД и ВП.

Поскольку уровень жизни в Северодвинске выше, чем в Архангельске, и миграционный отток в возрасте старше трудоспособного также выше (представляется логичным предположение о том, что люди с хроническими заболеваниями будут уезжать из арктической зоны в первую очередь), различия в социально-экономических условиях не могут обуславливать повышенную смертность от БСК в Северодвинске.

Тот факт, что в Северодвинске выше смертность от болезней системы кровообращения как мужчин, так и женщин в возрасте старше трудоспособного, указывает на высокую значимость экологических факторов по сравнению с производственными, так как к работе во вредных условиях чаще привлекают мужчин, чем женщин. При этом уровень химического загрязнения атмосферного воздуха в Северодвинске ниже, чем в Архангельске, а природно-климатические условия схожие. Приведенные выше факты позволяют предположить, что повышенная смертность населения от БСК в возрасте старше трудоспособного в Северодвинске может быть обусловлена повышенным фоновым уровнем радиационного загрязнения в течение последних десятилетий XX в. и в первые годы XXI в., когда сохранялась возможность загрязнения окружающей среды радиоактивными отходами, поскольку хранилище долговременного хранения твердых радиоактивных отходов «Миронова гора» (ОАО «ПО Севмаш») находилось в экологически небезопасном состоянии [19].

В ходе исследования были выявлены достоверные различия в смертности мужчин трудоспособного возраста от БСК при отсутствии различий в смертности женщин, что косвенно может указывать на значимость профессионального облучения в диапазоне профессионально регламентированных доз. Необходимо отметить, что отсутствие на предприятиях Северодвинска за время их работы нештатных радиационных ситуаций (инцидентов, аварий) позволяет считать, что работники атомного производства и жители города могли подвергаться воздействию ионизирующего излучения только в

Таблица 3. Смертность женщин трудоспособного возраста (на 100 тыс. человек) от основных причин смерти

	Смертность в Архангельске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	Смертность в Северодвинске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	p
БСК	51 (46; 55)	63 (55; 70)	0,208
ЗНО	45 (43; 49)	48 (45; 56)	0,263
БОП	21 (20; 23)	23 (21; 29)	0,400
БОД	9 (7; 14)	7 (5; 8)	0,575
ВП	47 (45; 52)	43 (37; 44)	0,123

Таблица 4. Смертность мужчин в возрасте старше трудоспособного (на 100 тыс. человек) от основных причин смерти

	Смертность в Архангельске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	Смертность в Северодвинске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	p
БСК	2651 (2618; 2756)	3349 (3271; 3458)	0,012
ЗНО	1458 (1432; 1510)	1333 (1181; 1377)	0,025
БОП	227 (202; 267)	243 (234; 258)	0,779
БОД	328 (266; 393)	194 (171; 213)	0,012
ВП	370 (350; 408)	274 (260; 303)	0,017

Таблица 5. Смертность женщин в возрасте старше трудоспособного (на 100 тыс. человек) от основных причин смерти

	Смертность в Архангельске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	Смертность в Северодвинске, медиана (Q ₁ ; Q ₃)	p
БСК	1753 (1727; 1809)	1947 (1890; 2022)	0,012
ЗНО	610 (598; 647)	497 (471; 515)	0,012
БОП	165 (154; 169)	121 (118; 134)	0,017
БОД	98 (90; 127)	46 (40; 49)	0,012
ВП	116 (110; 128)	76 (74; 81)	0,012

диапазоне малых доз. Однако поскольку в открытой печати отсутствуют количественные данные о радиационной обстановке на территории Российской Федерации до 2000 г., не представляется возможным провести реконструкцию доз облучения населения в этот период.

Вместе с тем полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, показано, что заболеваемость гипертонической и цереброваскулярными болезнями контингента, работающего на предприятиях ядерно-топливного цикла, выше соответствующих показателей по ФМБА России и РФ [20, 21]. Показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний ниже, чем по ФМБА России и РФ. Кроме того, риск развития артериальной гипертензии (одного из основных факторов риска БСК) повышен у лиц, контактирующих с источниками ионизирующего излучения, по сравнению с лицами без такового. В работе, включавшей метаанализ результатов исследований влияния низких доз радиации на смертность, проводившихся в девяти наиболее промышленно развитых странах с 1990 по 2010 г., показано, что основной вклад в смертность, обусловленную длительным облучением в малых дозах, дают ЗНО и БСК примерно в равных пропорциях [22].

Как показали многочисленные исследования, малые дозы радиации, полученные на протяжении длительного времени, вызывают как оксидативный, так и нитрозирующий стресс, что сопровождается усилением перекисного окисления липидов [11–13]. Такое облучение не вызывает специфических радиационно-индуцированных заболеваний, а в большей степени стимулирует развитие неканцерогенных неинфекционных заболеваний, прежде всего болезней системы кровообращения, которые могут проявиться через много лет после облучения [6, 23, 24].

Основным механизмом, обуславливающим развитие БСК при ионизирующем излучении, является поражение стенки кровеносных сосудов. При этом наиболее

радиочувствителен ее внутренний слой — эндотелий, который участвует в регуляции сосудистого тонуса посредством синтеза и высвобождения вазоактивных веществ [11–13].

ВЫВОДЫ

Проведенные в последние десятилетия экспериментальные и эпидемиологические исследования показали, что длительное ионизирующее облучение в малых дозах индуцирует развитие БСК, при этом основным механизмом его влияния на сердечно-сосудистую систему является оксидативный и нитрозирующий стресс, приводящий к развитию дисфункции эндотелия сосудов, артериальной гипертензии и атеросклероза. Вероятно, именно эти патологические процессы обуславливают выявленную в данном исследовании большую смертность от БСК в городе Северодвинске. Вместе с тем, как для детального анализа причин повышенной смертности от БСК в Северодвинске, так и для оценки значимости влияния малых доз радиации на заболеваемость и смертность от БСК (наиболее частой причины смерти в РФ) необходимо продолжение исследований с привлечением данных о состоянии здоровья и работников предприятий, и населения, проживающего на территориях вблизи радиационно-опасных объектов. Помимо этого для предотвращения преждевременной смертности и повышения качества жизни населения представляется целесообразным расширение профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление поражения кровеносных сосудов у лиц, подвергающихся длительному облучению в малых дозах и/или проживающих на территориях вблизи радиационно-опасных объектов, а также уточнение основных потенциальных путей поступления радионуклидов в организм населения на этих территориях.

Литература

1. Drubay D, Caer-Lorho S, Laroche P, et al. Mortality from circulatory system diseases among french uranium miners: a nested case-control study. *Radiat Res.* 2015; 183 (5): 550–62.
2. Karpov AB, Semenova YuV, Takhauov RM, et al. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. *Health Phys.* 2012; 103 (1): 15–23.
3. Zablotska LB, Little MP, Cornett RJ. Potential increased risk of ischemic heart disease mortality with significant dose fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. *Am J Epidemiol.*

- 2014; (1): 120–31.
4. Семенова Ю. В., Карпов А. Б., Тахауов Р. М., Борисова Е. Г., Максимов Д. Е., Тривоженко А. Б. и др. Оценка структурно-функциональных изменений сосудистой системы у лиц, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016; 61 (1): 34–40.
 5. Семенова Ю. В., Тахауов Р. М., Карпов А. Б., Литвиненко Т. М., Калинин Д. Е. Факторы риска и пути профилактики острого инфаркта миокарда у персонала предприятий атомной промышленности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 23–29.
 6. Sherif A, Benhammuda M, Fares S, Oroszi TL. Cardiovascular Diseases and Radiations. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017; (5): 72–77.
 7. Vrijheid M, Cardin E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, H Engel H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *International Journal of Epidemiology*. 2007; (36): 1126–35.
 8. Горский А. И., Чекин С. Ю., Максютов М. А., Кашеев В. В., Кочергина Е. В., Туманов К. А. Радиационно-эпидемиологическая классификация комплексов болезней системы кровообращения человека, ассоциированных с ионизирующим облучением в малых дозах. Радиация и риск. 2016; 25 (4): 20–30.
 9. Линге И. И., Крышев И. И., редакторы. Радиоэкологическая обстановка в регионах расположения предприятий Росатома. М.: «САМ полиграфист», 2015; 296 с.
 10. Бузинов Р. В., редактор. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2017 году: государственный доклад. Архангельск, 2018; 149 с.
 11. Saroyan KV, Sytnik MV, Miller ES, Puchenkova OA, Soldatov VO, Gashevskaya AS, et al. Combination of Captopril and Darbepoetin Alfa Attenuate Radiation-Induced-Endothelial Dysfunction. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2019; 46 (4): 291–5.
 12. Kumarathasan P, Vincent R, Blais E, Saravanamuthu A, Gupta P, Wyatt H, et al. Cardiovascular changes in atherosclerotic ApoE-deficient mice exposed to Co60 (γ) radiation. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65486. DOI: 10.1371/journal.pone.0065486.
 13. Ткаченко М. Н., Коцюруба А. В., Базилук О. В., Таланов С. А., Поперека Г. М., Сенюк О. Ф. и др. Сосудистая реактивность и метаболизм реактивных форм кислорода и азота при действии низких доз радиации. Радиационная биология. Радиоэкология. 2009; 49 (4): 462–72.
 14. Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2014. Ежегодник. Санкт-Петербург, 2015; 287 с.
 15. Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2018. Ежегодник. Санкт-Петербург, 2019; 249 с.
 16. База данных показателей муниципальных образований. Доступно по ссылке: <https://www.gks.ru/dbscripts/munst> (дата обращения: 01.06.2021).
 17. Величина прожиточного минимума. Доступно по ссылке: <https://www.fedstat.ru/indicator/30957> (дата обращения 01.06.2021).
 18. Андреев Е. М., Школьников В. М. Связь между уровнями смертности и экономического развития в России и ее регионах. Демографическое обозрение. 2018; 5 (1): 6–24.
 19. Ийрыш А. И., Козодубов А. А., Маркаров В. Г., Терентьев В. Г., Чопорняк А. Б. Нормативное правовое обеспечение безопасности при выводе из эксплуатации ядерно- и радиационно-опасных объектов атомного флота России. М.: Наука, 2008; 204 с.
 20. Туков А. Р., Гнеушева Г. И., Суворова Ю. В., Прохорова О. Н. Оценка здоровья лиц, подлежащих периодическим медицинским осмотрам и участвующих в разработке, сборке-разборке ядерных боеприпасов. Медицина экстремальных ситуаций. 2011; 4 (38): 14–22.
 21. Туков А. Р., Гнеушева Г. И., Суворова Ю. В. Оценка заболеваемости болезнями органов кровообращения лиц, работающих в Российских Федеральных ядерных центрах (1994–2008 гг.). Медицина экстремальных ситуаций. 2011; 2 (36): 11–16.
 22. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 1503–11.
 23. Карпов А. Б., Семёнова Ю. В., Дубин В. В., Литвиненко Т. М., Кубат И. И., Тахауов Р. М. Риск развития артериальной гипертензии у персонала Сибирского химического комбината. Радиационная биология. Радиоэкология. 2008; 48 (4): 456–63.
 24. Телкова И. Л. Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (3): 62–69.

References

1. Drubay D, Caer-Lorho S, Laroche P, et al. Mortality from circulatory system diseases among french uranium miners: a nested case-control study. *Radiat Res*. 2015; 183 (5): 550–62.
2. Karpov AB, Semenova YuV, Takhaouov RM, et al. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. *Health Phys*. 2012; 103 (1): 15–23.
3. Zablotska LB, Little MP, Cornett RJ. Potential increased risk of ischemic heart disease mortality with significant dose fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2014; (1): 120–31.
4. Semenova YuV, Karpov AB, Tahauov RM, Borisova EG, Maksimov DE, Trivozhenko AB, i dr. Ocenka strukturno-funkcional'nyh izmenenij sosudistoj sistemy u lic, podvergavshijsja professional'nomu oblucheniju nizkoj intensivnosti. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2016; 61 (1): 34–40. Russian.
5. Semenova YuV, Tahauov RM, Karpov AB, Litvinenko TM, Kalinkin DE. Faktory riska i puti profilaktiki ostrogo infarkta miokarda u personala predpriyatij atomnoj promyshlennosti. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2011; 10 (1): 23–29. Russian.
6. Sherif A, Benhammuda M, Fares S, Oroszi TL. Cardiovascular Diseases and Radiations. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017; (5): 72–77.
7. Vrijheid M, Cardin E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, H Engel H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *International Journal of Epidemiology*. 2007; (36): 1126–35.
8. Gorskiy AI, Chekin SYu, Maksjutov MA, Kashheev VV, Kochergina EV, Tumanov KA. Radiacionno-jepidemiologicheskaja klassifikacija kompleksov boleznej sistemy krovoobrashhenija cheloveka, associirovannyh s ionizirujushhim oblucheniem v malyh dozah. *Radiacija i risk*. 2016; 25 (4): 20–30. Russian.
9. Linde II, Kryshev II, redaktory. Radiojekologicheskaja obstanovka v regionah raspolzozhenija predpriyatij Rosatoma. M.: «SAM poligrafist», 2015; 296 s. Russian.
10. Buzinov RV, redaktor. Osostojaniisanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Arhangel'skoj oblasti v 2017 godu: gosudarstvennyj doklad. Arhangel'sk, 2018; 149 s. Russian.
11. Saroyan KV, Sytnik MV, Miller ES, Puchenkova OA, Soldatov VO, Gashevskaya AS, et al. Combination of Captopril and Darbepoetin Alfa Attenuate Radiation-Induced-Endothelial Dysfunction. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2019; 46 (4): 291–5.
12. Kumarathasan P, Vincent R, Blais E, Saravanamuthu A, Gupta P, Wyatt H, et al. Cardiovascular changes in atherosclerotic ApoE-deficient mice exposed to Co60 (γ) radiation. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65486. DOI: 10.1371/journal.pone.0065486.

13. Tkachenko M N, Kocjuruba AV, Baziljuk OV, Talanov SA, Popereka GM, Senjuk O F, i dr. Sosudistaja reaktivnost' i metabolism reaktivnyh form kisloroda i azota pri dejstvii nizkikh doz radiacii. Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2009; 49 (4): 462–72. Russian.
14. Sostojanie zagriznenija atmosfery v gorodah na territorii Rossii za 2014. Ezhegodnik. Sankt-Peterburg, 2015; 287 s. Russian.
15. Sostojanie zagriznenija atmosfery v gorodah na territorii Rossii za 2018. Ezhegodnik. Sankt-Peterburg, 2019; 249 s. Russian.
16. Baza dannyh pokazatelej municipal'nyh obrazovanij. Dostupno po ssylke: <https://www.gks.ru/dbscripts/munst> (data obrashhenija: 01.06.2021). Russian.
17. Velichina prozhitochnogo minimuma. Dostupno po ssylke: <https://www.fedstat.ru/indicator/30957> (data obrashhenija 01.06.2021). Russian.
18. Andreev EM, Shkolnikov VM. Svjaz' mezhduraznoy smernosti i jekonomiceskogo razvitiya v Rossii i ee regionah. Demograficheskoe obozrenie. 2018; 5 (1): 6–24. Russian.
19. Iojrysh AI, Kozodubov AA, Markarov VG, Terentev VG, Chopomjak AB. Normativnoe pravovoe obespechenie bezopasnosti pri vyvode iz jekspluatatsii jaderno- i radiacionno-opasnyh ob'ektov atomnogo flota Rossii. M.: Nauka, 2008; 204 s. Russian.
20. Tukov AR, Gneusheva GI, Suvorova YuV, Prohorova ON. Ocenka zdorov'ja lic, podlezhashhih periodicheskim medicinskim osmotram i uchastvujushhih v razrabotke, sborke-razborke jadernyh boepripasov. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2011; 4 (38): 14–22. Russian.
21. Tukov AR, Gneusheva GI, Suvorova YuV. Ocenka zabolevaemosti boleznyami organov krovoobrashhenija lic, rabotajushhih v Rossijskikh Federal'nyh jadernyh centrah (1994–2008 gg.). Medicina jekstremal'nyh situacij. 2011; 2 (36): 11–16. Russian.
22. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. Environ Health Perspect. 2012; 120: 1503–11.
23. Karpov AB, Semjonova YuV, Dubin VV, Litvinenko TM, Kubat II, Tahauov RM. Risk razvitiya arterial'noj gipertonii u personala Sibirskogo himicheskogo kombinata. Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2008; 48 (4): 456–63. Russian.
24. Telkova IL. Osobennosti projavlenij serdechno-sosudistyh zabolevanij u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii spustja 25 let. Kliniko-analiticheskij obzor Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2012; 11 (3): 62–69. Russian.

СТАЖЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНИТЕТА РАБОЧИХ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ ГАЗОКОНДЕНСАТА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ СЕРОВОДОРОДА

О. В. Бойко ✉, Ю. И. Доценко

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Существующие меры защиты сотрудников газоперерабатывающих заводов не могут полностью предотвратить воздействие на них загрязнителей. Одним из методов мониторинга здоровья рабочих и системы мероприятий по нормализации условий труда является исследование иммунной системы. Целью работы было выявить изменения в иммунном статусе рабочих, занятых на предприятии по переработке газа и конденсата с высоким содержанием сероводорода в зависимости от их стажа. Использовали стандартные методы для характеристики производственной среды и оценки состояния иммунной системы работающих. Для индикации загрязнителей применяли универсальный газовый монитор 1302 Bruel & Kjaer, газовый хроматограф Цвет-550. Были обследованы 160 рабочих, а также 81 человек контрольной группы (доноры областной станции переливания крови). Исследования иммунной системы проводили на гематологическом анализаторе Sistem 9000 Plus, цитофлуориметре Cyto FLEX LX, спектрофотометре UNICO 2100UV, фотометре фотоэлектрическом КФК-3-03-ЗОМЗ. Сделаны выводы, что комплекс существующих профессионально-производственных вредностей оказывает влияние на состояние иммунитета рабочих основных производств, которое проявляется в снижении содержания CD20 и увеличении содержания CD8 при почти неизменном содержании CD4. Выявлена взаимосвязь изменения концентрации иммуноглобулинов, снижения фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, а также активности лизоцима с увеличением производственного стажа. Воздействие загрязнителей вызывает изменения состояния иммунитета рабочих, что может быть расценено как приспособительный механизм.

Ключевые слова: производственные факторы, загрязнители, иммунологические показатели

Вклад авторов: О. В. Бойко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Ю. И. Доценко — сбор и обработка материала; все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Городской поликлиники № 8 (протокол № 15 от 21 ноября 2020 г.); все участники исследования подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Оксана Витальевна Бойко
ул. Бакинская, д. 121, 414000, г. Астрахань, Россия; oboyko08@mail.ru

Статья получена: 30.11.2021 **Статья принята к печати:** 13.12.2021 **Опубликована онлайн:** 18.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.041

LONG-TERM IMMUNITY ALTERATIONS IN THE EMPLOYEES OF THE HIGH HYDROGEN SULFIDE CONTENT GAS CONDENSATE PROCESSING FACILITY

Boiko OV ✉, Dotsenko Yul

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

The current measures for protection of the gas processing plant employees cannot fully prevent the impact of pollutants. Evaluation of the immune system is one of the methods for monitoring of the employees' health, and testing the system of measures used to improve the working conditions. The study was aimed to identify alterations in the immune status of the employees at the gas processing and high hydrogen sulfide content condensate processing facility depending on their working experience. The working environment and the employees' immune system were evaluated by standard methods. Pollutants were detected with the Bruel & Kjaer 1302 Multi-Gas Monitor, and the Tsvet-550 gas chromatographer. A total of 160 employees and 81 controls (blood donors of the regional blood transfusion station) were surveyed. The immune system was evaluated using the Sistem 9000 Plus hematological analyser, Cyto FLEX LX flow cytometer, UNICO 2100UV spectrophotometer, and KFK-3-03-ZOM3 photometer. It was concluded that the existing complex of occupational and industrial hazards affects the immune status of the main production unit employees, which is reflected in the decreased CD20 levels and increased CD8 levels along with the constant levels of CD4. Correlations were revealed between the immunoglobuline level alterations, decrease in the phagocytic index and phagocytic number, as well in lysozyme activity, and the working experience. Pollutant exposure results in altered immunity of the employees, which could be considered the adaptation mechanism.

Keywords: production factors, pollutants, immunological indicators

Author contribution: Boiko OV — study concept and design, data acquisition and processing; Dotsenko Yul — data acquisition and processing; all the authors — approval of the final version of the article, responsibility for integrity of all article sections.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the municipal outpatient clinic № 8 (protocol № 15 dated November 21, 2020); the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Oksana V. Boiko
Bakinskaya, 121, 414000, Astrakhan, Russia; oboyko08@mail.ru

Received: 30.11.2021 **Accepted:** 13.12.2021 **Published online:** 18.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.041

Загрязнение воздушной среды газоперерабатывающих предприятий вредными химическими веществами остается ведущим в гигиеническом отношении фактором, способным оказывать определенное влияние на состояние здоровья рабочих [1–6]. Имея уникальный природный состав, газ Астраханского месторождения обладает определенной спецификой воздействия как на окружающую среду, так и на организм человека. Его отличает большое содержание сероводорода (до 25%) вместе с углеводородами (2,84%),

оксидами углерода (14–20%) и азота (2,45%), меркаптанами (0,03–0,22%) и карбонилсульфидом углерода (0,02–0,42%) [3]. Существующие на сегодняшний день меры защиты сотрудников газоперерабатывающих заводов не могут полностью предотвратить влияние на них вредных факторов.

В связи с этим возникает научно-практический интерес изучения качественных и количественных изменений иммунологических показателей, отражающих

сущность процессов перестройки в организме рабочих и позволяющих своевременно отслеживать состояние их здоровья с целью профилактики риска развития патологических состояний [7–8]. Иммунная система является одной из самых динамично реагирующих систем организма на воздействие поллютантов, а иммунологические исследования можно рассматривать как одни из наиболее достоверных для установления причинной связи заболеваний с вредными условиями труда. Между тем можно сослаться лишь на ограниченное число работ, посвященных этому вопросу [8–11]. Так же недостаточно представлена в литературе информация о чувствительности иммунной системы к длительным воздействиям производственных факторов [9–16].

Таблица 1. Содержание вредных веществ в воздухе рабочих зон

Место отбора проб воздуха	Поллютанты	Число анализов	Концентрация поллютантов, мг/м ³			ПДК, мг/м ³
			мин	макс	средние $\bar{M} \pm m$	
Машинные залы	Сероводород	25	1,3	8,1	$5,4 \pm 0,8$	3
	Диоксид серы	25	1,3	45,3	$23,1 \pm 2,6$	10
	Диоксид азота	22	0,9	4,1	$2,1 \pm 0,3$	2
	Оксид углерода	16	3,9	53,1	$29,1 \pm 6,0$	20
	Углеводороды	25	1,5	80	$43,1 \pm 4,6$	300
	Меркаптаны	15	0,3	2,2	$1,24 \pm 0,2$	0,8
Насосные	Сероводород	25	1,1	7,7	$5,1 \pm 0,8$	3
	Диоксид серы	25	2,5	54,6	$27,4 \pm 4,5$	10
	Оксиды азота	22	1,4	3,7	$3,0 \pm 0,6$	2
	Оксид углерода	16	3,2	49,7	$25,1 \pm 5,6$	20
	Углеводороды	25	2,7	63,8	$38,3 \pm 3,9$	300
	Меркаптаны	15	0,2	2,1	$1,07 \pm 0,25$	0,8
Звукоизолирующие кабины в машинных залах	Сероводород	23	1	7,4	$5,0 \pm 0,7$	3
	Диоксид серы	25	0,6	32,2	$12,6 \pm 3,4$	10
	Диоксид азота	22	1,7	3,8	$3,01 \pm 0,09$	2
	Оксид углерода	16	3,6	49,4	$25,3 \pm 6,0$	20
	Углеводороды	25	1,8	72,8	$30,6 \pm 2,6$	300
	Меркаптаны	15	0,2	2	$1,7 \pm 0,3$	0,8
Звукоизолирующие кабины в насосных	Сероводород	23	1	6,2	$4,8 \pm 0,6$	3
	Диоксид серы	25	3,3	31,4	$14,3 \pm 5,9$	10
	Оксиды азота	22	1,3	3	$1,9 \pm 0,2$	2
	Оксид углерода	16	3,1	41,6	$24,3 \pm 5,9$	20
	Углеводороды	25	18,2	88,6	$45,2 \pm 9,2$	300
	Меркаптаны	15	0,2	1,4	$0,7 \pm 0,21$	0,8
Аппаратный двор	Сероводород	24	0,6	1,8	$1,1 \pm 0,2$	3
	Диоксид серы	24	3,8	22,6	$16,6 \pm 2,4$	10
	Оксиды азота	23	0,8	3,8	$2,2 \pm 0,2$	2
	Оксид углерода	15	3,3	33,3	$17,2 \pm 1,6$	20
	Углеводороды	25	3	38,6	$23,2 \pm 5,8$	300
	Меркаптаны	14	0,2	1,4	$0,8 \pm 0,31$	0,8
Эстакады ручного налива серы и площадка погрузки комовой и гранулированной серы	Сероводород	50	1,3	66,5	$29,8 \pm 6,8$	3
	Диоксид серы	53	7,4	360	$57,2 \pm 9,6$	10
	Оксиды азота	28	0,6	3,4	$1,8 \pm 0,2$	2
	Оксид углерода	62	3,8	47,5	$22,9 \pm 5,1$	20
	Углеводороды	54	1,7	12,2	$7,9 \pm 0,9$	300
	Пыль серы	42	8,4	21,4	$13,7 \pm 1,4$	6

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гигиеническую аттестацию рабочих мест проводили с определением концентрации поллютантов в воздухе рабочей зоны на основании нормативных документов.

Для определения в воздухе SO_2 применяли универсальный газовый монитор 1302 «Brüel & Kjær» (Дания). Для индикации концентрации H_2S использовали фотометрический метод, основанный на взаимодействии сероводорода с арсенитом натрия и нитратом серебра. Определение предельных (C1–C10), непредельных (C2–C5) и ароматических углеводородов — бензола, толуола, ксилолов и этилбензола — выполняли газохроматографическим методом. Для индикации этих веществ использовали

Таблица 2. Показатели иммунного статуса рабочих Астраханского ГПЗ с различным стажем

Показатели	Средние значения показателей по группам, М ± m				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Контрольная группа
Лейкоциты, × 10 ⁹	7,35 ± 0,37	7,88 ± 0,33	8,35 ± 0,26**	7,35 ± 0,32	5,27 ± 0,36
Лимфоциты, %	36,8 ± 1,87	37,2 ± 0,83	38,9 ± 1,46	38,3 ± 1,42	34,23 ± 1,88
CD3, %	56,6 ± 1,54	58,0 ± 1,76	57,5 ± 1,76	57,3 ± 1,6	56,38 ± 2,12
CD4, %	36,1 ± 1,31	36,1 ± 1,49	38,0 ± 0,67	38,7 ± 1,6	38,69 ± 1,98
CD8, %	19,5 ± 0,73	20,5 ± 1,37	21,9 ± 1,35	18,6 ± 1,8	17,69 ± 0,88
CD4/CD8	2,32 ± 0,12	2,06 ± 0,19	1,83 ± 0,15**	2,42 ± 0,3	2,25 ± 0,17
CD20, %	14,7 ± 0,72	13,9 ± 0,38	13,5 ± 0,69	14,2 ± 0,6	14,64 ± 0,85
IgG, г/л	9,21 ± 0,12	9,04 ± 0,19	9,03 ± 0,2	9,11 ± 0,2	9,45 ± 0,33
IgA, г/л	1,81 ± 0,07	1,84 ± 0,08	1,84 ± 0,04	1,86 ± 0,06	1,87 ± 0,08
IgM, г/л	1,24 ± 0,07	1,28 ± 0,06	1,28 ± 0,04	1,29 ± 0,07	1,33 ± 0,11
ЦИК, усл. ед.	4,77 ± 0,41	5,01 ± 0,44	5,83 ± 0,27	5,45 ± 0,47	2,49 ± 0,5
Фагоцитарный индекс, %	72,1 ± 2,51	70,7 ± 0,75*	66,4 ± 0,16**	67,1 ± 3,0	73,64 ± 2,3
Фагоцитарное число	5,73 ± 0,27	5,65 ± 0,2*	5,08 ± 0,11**	5,36 ± 0,32	6,98 ± 0,39
КАФ, в 1 мкл	3033 ± 239	2961 ± 231	3183 ± 143	2609 ± 202	2345 ± 232
Лизоцим, мкг/мл	5,67 ± 0,48	4,86 ± 0,64	4,17 ± 0,54**	6,16 ± 1,29	6,48 ± 1,42

Примечание. * — достоверные различия ($p < 0,05$) между группами 2 и 3; ** — достоверные различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 3; группа 1 — стаж 1–3 года, группа 2 — стаж 3–5 лет, группа 3 — стаж 5–10 лет, группа 4 — стаж более 10 лет.

газовый хроматограф Цвет-550 («Росприбор»; Россия). Наряду с указанными методами углеводов (в сумме) определяли с помощью универсального газового монитора 1302 «Brüel & Kjær». Концентрацию оксидов азота измеряли фотометрическим методом. Определение метанола в воздухе рабочих зон проводили газохроматографическим методом, оксид углерода — методом реакционной газовой хроматографии. Для этой же цели использовали универсальный газовый монитор 1302 «Brüel & Kjær».

Было обследовано 160 рабочих (операторов, машинистов) основных и вспомогательных производств газоперерабатывающего завода. Критерии включения в исследование: лица мужского пола; возраст 30–40 лет (средний возраст — 36,4 года). Были также обследованы 81 человек контрольной группы (доноры областной станции переливания крови). Критерии включения в контрольную группу: соответствие по полу и возрасту сотрудникам завода (сравнение групп по возрасту не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$)); критерии исключения: наличие стажа работы на предприятиях газоперерабатывающей, нефтяной и химической промышленности; наличие контакта с какими-либо химическими неблагоприятными производственными факторами.

Обследование изучаемой группы проводили в период плановых медицинских осмотров с использованием стандартных методов исследований. Все участники были разделены на четыре группы со стажем работы на заводе 1–3 года, 3–5 лет, 5–10 лет, 10 лет и более.

Гематологические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «System 9000 Plus» (Serono; Швейцария). Для определения субпопуляций лимфоцитов анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter; США). Фагоцитарные клетки исследовали прямым морфологическим методом. Классы иммуноглобулинов определяли турбидиметрическим методом, концентрацию ЦИК измеряли методом преципитации с полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) и регистрировали при 280 нм с использованием спектрофотометра UNICO 2100UV (United Products &

Instruments, Inc.; США). Активность лизоцима выявляли нефелометрически по изменению мутности суспензии *Micrococcus lysodeikticus* с использованием КФК-3-03-«ЗОМЗ» («Загорский оптико-механический завод»; Россия).

При статистическом анализе результатов использовали программное обеспечение Statistica 12 (StatSoft; США) и методы вариационной статистики. Предварительно оценивали описательные показатели статистики: число наблюдений в выборке (n), среднее арифметическое полученных данных (M), среднее квадратическое отклонение (m), стандартную ошибку среднего арифметического (σ), минимальное ($\min$) и максимальное ($\max$) значение изучаемого признака, а также показатели относительных величин (%) и их ошибки. Распределение количественных данных анализировали с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному закону распределения осуществляли выбор метода статистического анализа (параметрический или непараметрический). При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описывали с помощью среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (m). Оценку достоверности различий осуществляли при помощи критериев Уилкоксона и Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами данные свидетельствуют о значительном содержании целого ряда вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Хотя практически все они участвуют в технологическом процессе и почти полностью преобразуются в соединения серы (в частности, диоксид серы) или удаляются через дымовые трубы установок (оксиды углерода), постоянное наличие загрязнителей в рабочей зоне имеет место. Подобное присутствие характерно не только для сугубо производственных помещений (насосные, машинные залы), но и для звукоизолирующих кабин, где технологическое оборудование отсутствует (табл. 1).

Влияние производственных факторов на здоровье работающих подтверждает зависимость обнаруженных изменений иммунного статуса от производственного стажа. Было установлено, что с возрастанием производственного стажа имеют место тенденции к увеличению содержания в крови лейкоцитов и лимфоцитов, снижение содержания CD20, прогрессивное увеличение содержания CD8 при почти неизменном содержании CD4 (табл. 2).

Зависимость изменения концентрации клеточных и гуморальных факторов рабочих от производственного стажа неодинаковая. Для показателей фагоцитоза характерно прогрессивное снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа с увеличением производственного стажа, что в какой-то степени компенсируется увеличением общего числа фагоцитирующих клеток. Однако эти компенсаторные возможности начинают снижаться при стаже более 10 лет.

Гуморальные факторы неспецифической резистентности имеют более разнообразную зависимость от производственного стажа. Так, активность лизоцима у рабочих прогрессивно снижается с увеличением стажа, а классы иммуноглобулинов реагируют по-разному. Для IgG характерна тенденция к снижению содержания, а для IgA и IgM — к повышению.

Таким образом, показана зависимость изменений большинства показателей иммунного статуса от длительности производственного стажа рабочих и, следовательно, условий труда, что подтверждает профессиональную этиологию этих изменений. Однако эти изменения имеют фазовый характер, что позволяет рассматривать их и как различные стадии процесса адаптации.

Для нахождения возможной связи содержания некоторых гуморальных факторов резистентности в сыворотке крови и слюне рабочих было изучено содержание в слюне различных групп рабочих активности лизоцима. Установлено, что этот показатель изменялся у рабочих в крови и в слюне практически одинаково как по направленности, так и по интенсивности, причем обнаруженное сходство прослеживается во всех изученных группах рабочих, что позволяет использовать содержание лизоцима для неинвазивной диагностики. В сыворотке рабочих его уровень достигал в среднем $5,43 \pm 0,29$ мкг/мл, в сыворотке участников контрольной группы — $6,48 \pm 1,42$ мкг/мл. В слюне рабочих содержание лизоцима составило $8,82 \pm 0,49$ мкг/мл, а в слюне участников контрольной группы — $10,41 \pm 0,65$ мкг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали, что комплекс профессионально-производственных вредностей, характерных для предприятий, перерабатывающих газовый конденсат с высоким содержанием сероводорода, оказывает определенное воздействие на состояние иммунной системы рабочих. Процессы, происходящие при этом в организме, непосредственно связаны с продолжительностью воздействия производственных факторов, т. е. зависят от стажа работы в газовой промышленности.

Выявленное нами снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови хорошо согласуется с имеющимися литературными данными и может быть интерпретировано как следствие интоксикации организма рабочих поллютантами воздушной среды заводских помещений. Все это создает предпосылки для неэффективной элиминации возбудителей инфекционных

заболеваний, и, как следствие, хронического течения инфекционной патологии, вплоть до формирования резидентного бактерионосительства. Подобное предположение может быть поддержано определяемой повышенной концентрацией IgA у сотрудников завода. Известно, что именно IgA ответственен за резистентность слизистых оболочек к патогенам, а его концентрация увеличивается при наличии воспалительного процесса в области входных ворот инфекции. С учетом выявленного снижения активности лизоцима как в сыворотке, так и в слюне рабочих по сравнению с контрольной группой, можно предположить возможность формирования хронической инфекционной патологии.

Длительная персистенция возбудителей инфекции в организме человека может приводить к формированию, в том числе, аутоиммунной патологии. Примером могут служить аутоантитела против ганглиозидной части рецептора ТТГ, которые ответственны за развитие гипертиреоза при базедовой болезни. Провоцирующую роль в развитии подобных аутоиммунных болезней играют некоторые бактериальные инфекции, так как гликофинголипиды бактериальных антигенов зачастую вызывают перекрестный иммунный ответ. При базедовой болезни такую роль играет *Yersinia enterocolitica*.

В связи с тем, что IgM способен активировать комплемент и выступать посредником в цитотоксических реакциях, определяемое как нами, так и другими исследователями, повышение концентрации IgM у сотрудников химических производств может способствовать возникновению у них предрасположенности к аутоиммунной патологии.

ВЫВОДЫ

Первостепенное значение в плане улучшения условий труда в изученных производствах имеет максимальная утилизация всех сырьевых и промежуточных продуктов при переработке природного серосодержащего газа и конденсата путем высокоэффективной работы основных объектов производства — процессов Клауса и Сульфрин. Это позволит свести к минимуму загрязнение атмосферного воздуха в целом и воздушной среды непосредственно на территории Астраханского ГПЗ. Необходимы также высокая степень герметизации технологического оборудования, размещенного в насосных и машинных залах (насосов, компрессоров, запорной арматуры), организация автоматического контроля ингредиентов в потоке. Как прямое, так и опосредованное действие производственных факторов Астраханского газоперерабатывающего завода вызывает заметные изменения состояния иммунного статуса рабочих, что может быть расценено как адаптационный механизм. Идентифицированные изменения иммунного статуса могут быть одной из причин, способствующих росту заболеваемости сотрудников завода, особенно чувствительных к повреждающему действию конкретных факторов производственной среды, что указывает на целесообразность включения иммунологических исследований в практику гигиенической оценки условий труда на предприятиях газовой промышленности. Учитывая доказательность использованных лабораторных методов, можно рекомендовать их к применению для массовых профилактических осмотров рабочих. Полученные при этом результаты могут быть критериями при формировании групп риска для проведения реабилитационных мероприятий, а также для профессионального отбора вновь поступающих на работу соискателей.

Литература

1. Lawson SM, Masterson EA, Azman AS. Prevalence of hearing loss among noise-exposed workers within the Mining and Oil and Gas Extraction sectors, 2006–2015. *Am J Ind Med.* 2019; 62 (10): 826–37. DOI: 10.1002/ajim.23031.
2. Бойко О. В., Ахминеева А. Х., Бойко В. И., Гудинская Н. И. Влияние Астраханского газоперерабатывающего завода на загрязнение воздуха производственных помещений и территории. *Гигиена и санитария.* 2016. 95 (2): 167–71. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-2-167-171.
3. Notley SR, Flouris AD, Kenny GP. Occupational heat stress management: Does one size fit all? *Am J Ind Med.* 2019; 62 (12): 1017–23. DOI: 10.1002/ajim.22961.
4. Heinzerling A, Laws RL, Frederick M, Jackson R, Windham G, Materna B, et al. Risk factors for occupational heat-related illness among California workers, 2000–2017. *Am J Ind Med.* 2020; 63 (12): 1145–54. DOI: 10.1002/ajim.23191.
5. Binazzi A, Levi M, Bonafede M, Bugani M, Messeri A, Morabito M et al. Evaluation of the impact of heat stress on the occurrence of occupational injuries: Meta-analysis of observational studies. *Am J Ind Med.* 2019; 62 (3): 233–43. DOI: 10.1002/ajim.22946.
6. Валеев Т. К., Рахманин Ю. А., Сулейманов Р. А., Малышева А. Г., Гимранова Г. Г., Рахматуллин Н. Р., Рахматуллина Л. Р., Бактыбаева З. Б. и др. Характеристика риска для здоровья населения нефтедобывающего региона в связи с факторами среды обитания. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (11): 1310–6. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1310-1316>.
7. Уйба В. В., Лавер Б. И., Кулыга В. Н. Промышленная медицина: ее роль и перспективы развития в системе ФМБА России. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21 (2): 261–7.
8. Назарова Е. Л., Тимофеева В. Ю., Плехов В. Л., Шардаков В. И., Ковтунова М. Е., Минаева Н. В., и др. Состояние иммунореактивности у работников химических производств — доноров плазмы для фракционирования. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21 (3): 351–6.
9. Аликина И. Н., Долгих О. В. Иммунологический статус работников горно-перерабатывающего предприятия и химические факторы риска. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (5): 471–5. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-471-475>.
10. Крючкова Е. Н., Антошина Л. И., Сухова А. В., Преображенская Е. А. Влияние факторов гальванического производства на иммунореактивность организма работающих. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (9): 959–63. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-959-963>.
11. Землянова М. А., Пескова Е. В., Кольдибекова Ю. В., Пустовалова О. В. Изменения биохимических показателей у работников, занятых подземной добычей хромовых руд. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (10): 1103–8. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1103-1108>.
12. Gaoyi Yao, Yang Yun, Nan Sang. Differential effects between one week and four weeks exposure to same mass of SO₂ on synaptic plasticity in rat hippocampus. *Environmental Toxicology.* 2016; 31 (7): 820–29. DOI: 10.1002/tox.22093.
13. Kåre Eriksson, Lage Burström, Tohr Nilsson. Blood biomarkers for vibration-induced white fingers. A case-comparison study. *Am J Ind Med.* 2020; 63 (9): 779–86. DOI: 10.1002/ajim.23148.
14. Бойко В. И., Доценко Ю. И., Бойко О. В. Острофазовые белки в слюне рабочих на предприятии по переработке природного газа и конденсата с высоким содержанием сероводорода. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 6: 18–20.
15. Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., Пескова Е. В., Пустовалова О. В., Ухабов В. М. Влияние длительности трудового стажа на биохимические показатели работников при переработке калиевой руды. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (5): 451–6. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-451-456>.
16. Зайцева Н. В., Уланова Т. С., Долгих О. В., Нурисламова Т. В., Казакова О. А., Мальцева О. А. Иммунологические и генетические показатели у работников при длительной низкоуровневой экспозиции акрилонитрилом. *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (10): 1115–22. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1115-1122>.

References

1. Lawson SM, Masterson EA, Azman AS. Prevalence of hearing loss among noise-exposed workers within the Mining and Oil and Gas Extraction sectors, 2006–2015. *Am J Ind Med.* 2019; 62 (10): 826–37. DOI: 10.1002/ajim.23031.
2. Boiko OV, Akhmineeva AKh, Boiko VI, Gudinskaya NI. Influence of Astrakhan gas processing plant on the air pollution by harmful chemical substances of industrial premises and the territory. *Hygiene and Sanitation.* 2016. 95 (2): 167–71. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-2-167-171. Russian.
3. Notley SR, Flouris AD, Kenny GP. Occupational heat stress management: Does one size fit all? *Am J Ind Med.* 2019; 62 (12): 1017–23. DOI: 10.1002/ajim.22961.
4. Heinzerling A, Laws RL, Frederick M, Jackson R, Windham G, Materna B, et al. Risk factors for occupational heat-related illness among California workers, 2000–2017. *Am J Ind Med.* 2020; 63 (12): 1145–54. DOI: 10.1002/ajim.23191.
5. Binazzi A, Levi M, Bonafede M, Bugani M, Messeri A, Morabito M et al. Evaluation of the impact of heat stress on the occurrence of occupational injuries: Meta-analysis of observational studies. *Am J Ind Med.* 2019; 62 (3): 233–43. DOI: 10.1002/ajim.22946.
6. Valeev TK, Rakhmanin YuA, Suleymanov RA, Malysheva AG, Gimranova GG, Rakhmatullin NR, et al. Characteristics of the risk to the health of the population of the oil-producing region associated with environmental factors. *Hygiene and Sanitation.* 2021; 100 (11): 1310–6. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1310-1316>. Russian.
7. Uyba VV, Laver BI, Kulyga VN. Industrial medicine: its role and development prospects in the FMBA system of Russia. *Medsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21 (2): 261–7. Russian.
8. Nazarova EL, Timofeeva VYu, Plehov VL, Shardakov VI, Kovtunova MYe, Minaeva NV, Rylov AV, Paramonov IV. Immunoreactivity status in workers at chemical industry plant — donors of plasma for fractionation. *Medsina ekstremal'nykh situatsiy.* 2019; 21 (3): 351–6. Russian.
9. Alikina IN, Dolgikh OV. Immunological status in employees of the mining and processing enterprise and chemical risk factors. *Hygiene and Sanitation.* 2021; 100 (5): 471–5. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-471-475>. Russian.
10. Kryuchkova EN, Antoshina LI, Sukhova AV, Preobrazhenskaya EA. Influence of factors of electroplating production on the immunoreactivity of the body of workers. *Hygiene and Sanitation.* 2021; 100 (9): 959–63. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-959-963>. Russian.
11. Zemlyanova MA, Peskova EV, Koldibekova JV, Pustovalova OV. Study of changes in biochemical indices in workers employed in underground mining of chrome ore. *Hygiene and Sanitation.* 2021; 100 (10): 1103–8. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1103-1108>. Russian.
12. Gaoyi Yao, Yang Yun, Nan Sang. Differential effects between one week and four weeks exposure to same mass of SO₂ on synaptic plasticity in rat hippocampus. *Environmental Toxicology.* 2016; 31 (7): 820–29. DOI: 10.1002/tox.22093.
13. Kåre Eriksson, Lage Burström, Tohr Nilsson. Blood biomarkers for vibration-induced white fingers. A case-comparison study. *Am J Ind Med.* 2020; 63 (9): 779–86. DOI: 10.1002/ajim.23148.
14. Boiko VI, Dotsenko Yul, Boiko OV. Acute phase proteins in the

- saliva of the workers at the plant for the processing of natural gas and condensate from the high content of hydrogen sulphide. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2011; 6: 18–20. Russian.
15. Zemlyanova MA, Koldibekova JV, Peskova EV, Pustovalova OV, Ukhabov VM. Impact of the service terms on biochemical indices in employees at the potassium ore processing enterprise. Hygiene and Sanitation. 2021; 100 (5): 451–6. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-451-456>. Russian.
 16. Zaitseva NV, Ulanova TS, Dolgikh OV, Nurislamova TV, Kazakova OA, Maltseva OA. Immunological and genetic indices in workers under long-term exposure to low-doses of acrylonitrile. Hygiene and Sanitation. 2021;100(10):1115-1122. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1115-1122>. Russian.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ В ДИНАМИКЕ ЗА 20 ЛЕТ

Е. Е. Олесов¹ ✉, А. С. Иванов², Р. С. Заславский², А. В. Рагулин¹, А. С. Романов²

¹ Клинический центр стоматологии ФМБА России, Москва, Россия

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Статистически значимые результаты выживаемости имплантатов и эффективности протезов на имплантатах в отдаленные сроки недостаточно представлены в научной литературе. Целью исследования было изучить эффективность протезирования несъемными конструкциями на внутрикостных дентальных имплантатах при замещении частичных дефектов зубных рядов в динамике за 20 лет. В Клиническом центре стоматологии ФМБА России обследованы 671 пациент с частичным отсутствием зубов, которым были установлены 1700 внутрикостных титановых дентальных имплантатов со сроками с момента завершения протезирования на имплантатах 5, 10, 15 и 20 лет. Критериями клинко-рентгенологической оценки состояния имплантатов были состояние периимплантатных тканей без осложнений (нормальное), мукозит, периимплантит с резорбцией костной ткани на 1/3 или 1/2 высоты имплантата, удаление имплантата. Протезирование несъемными конструкциями на имплантатах, согласно 20-летнему опыту замещения частичных дефектов зубных рядов, характеризуется высокой эффективностью. В общей сложности 62,2% имплантатов сохраняют функциональность в течение 20 лет. Средний срок функционирования несъемных протезов на имплантатах составляет 15 лет для мостовидных протезов и 20 лет — для одиночных и объединенных коронок на имплантатах. Наиболее эффективны одиночные коронки на имплантатах, наименее — протезы с опорой на имплантаты и на зубы. Значительная сохранность протезов на имплантатах позволяет поддерживать концепцию долгосрочной установки имплантатов относительно несъемных протезов на имплантатах. Подтверждается мнение о снижении эффективности протезирования на имплантатах при включении в опору мостовидных протезов зубов, наряду с имплантатами.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, несъемные протезы, эффективность, 20-летняя динамика

Вклад авторов: Е. Е. Олесов, А. С. Иванов — сбор и обработка клинического материала; Р. С. Заславский, А. В. Рагулин — статистический анализ; А. С. Романов — иллюстрации.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУЗ «Клинический центр стоматологии» ФМБА России (протокол № 12 от 4 декабря 2020 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Егор Евгеньевич Олесов
ул. Гамалеи, д. 15, корп. 1, г. Москва, 123098, Россия; olesov_georgiy@mail.ru

Статья получена: 29.10.2021 **Статья принята к печати:** 16.11.2021 **Опубликована онлайн:** 17.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.040

CLINICAL AND RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE CONDITION OF IMPLANTS WITH FIXED STRUCTURES IN THE DYNAMICS OF 20-YEAR FOLLOW-UP

Olesov EE¹ ✉, Ivanov AS², Zaslavskiy RS², Ragulin AV¹, Romanov AS²

¹ Clinical Center of Dentistry of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The statistically significant long-term results of the implant survival and the effectiveness of prostheses are inadequately represented in scientific literature. The study was aimed to assess the effectiveness of prosthetics with fixed structures on the intraosseous dental implants for the replacement of partially absent dentition in the dynamics of the 20-year follow-up. A total of 671 patients with partially missing teeth were examined at the Clinical Center of Dentistry of the FMBA of Russia, who were fitted with 1,700 intraosseous titanium dental implants with the terms from the moment of completion of prosthetics on implants of 5, 10, 15 or 20 years. The criteria for clinical and radiological evaluation of the implant condition were as follows: no complications affecting the condition of periimplant tissues (normal), mucositis, periimplantitis with bone resorption at 1/3 or 1/2 of the implant height, implant removal. Based on 20 years of experience, prosthetics with fixed structures on implants is highly effective in replacing the partial defects of dentition. In total, 62.2% of implants remain functional for 20 years. The average life of implant-supported fixed prostheses is 15 years for bridges, and 20 years for single and combined implant-supported crowns. The most effective are single implant-supported crowns, and the least effective are prostheses supported by implants and teeth. The significantly preserved implant-supported prostheses make it possible to support the concept of the long-term implant installation with respect to the implant-supported non-removable prostheses. The view is thus confirmed that the effectiveness of the implant-supported prosthetics is reduced with the inclusion of teeth in the bridge support, along with implants.

Keywords: dental implants, fixed prostheses, efficiency, 20-year follow-up

Author contribution: Olesov EE, Ivanov AS — clinical data collection and processing; Zaslavskiy RS, Ragulin AV — statistical analysis; Romanov AS — illustrations.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center of Dentistry of the Federal Medical Biological Agency (protocol № 12 dated December 4, 2020). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Egor E. Olesov
Gamalei str. 15, bld. 1, Moscow, 123098, Russia; olesov_georgiy@mail.ru

Received: 29.10.2021 **Accepted:** 16.11.2021 **Published online:** 17.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.040

Метод дентальной имплантации активно внедряют в практику работы стоматологов в регионах России — в частности, в ведомственных учреждениях здравоохранения [1–4]. Опыт использования дентальных имплантатов в качестве внутрикостных опор зубных протезов в России насчитывает несколько десятилетий, однако достоверные

статистические результаты выживаемости имплантатов и эффективности протезов на имплантатах в отдаленные сроки в научной литературе представлены недостаточно. Это приводит к разночтениям при консультировании пациентов с показаниями к дентальной имплантации разными специалистами стоматологического профиля,

а также при обучении клинических ординаторов и повышении квалификации врачей-стоматологов.

Эффективность протезирования на имплантатах зависит от клинических условий — в частности, от полного или частичного отсутствия зубов, от конструкции протезов (в том числе от количества опорных имплантатов), от сроков эксплуатации протезов [5–13].

На практике основным критерием оценки состояния имплантата является его удаление вследствие появившейся подвижности, обусловленной резорбцией окружающей костной ткани, однако своевременная профилактика воспаления в периимплантатных тканях и перегрузки имплантатов требует более детальной оценки периимплантатной ткани.

В Клиническом центре стоматологии ФМБА России дентальную имплантацию применяют в качестве основного метода комплексной стоматологической реабилитации пациентов с частичным отсутствием зубов на протяжении 20 лет. Накоплен большой опыт многолетнего динамического анализа состояния дентальных имплантатов в зависимости от вида протезирования с использованием международных критериев оценки.

Целью исследования было изучить эффективность протезирования несъемными конструкциями на внутрикостных дентальных имплантатах при замещении частичных дефектов зубных рядов в динамике за 20 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 671 пациент, которым были установлены 1700 внутрикостных титановых дентальных имплантатов. Среди пациентов было 379 женщин и 292 мужчины, возраст обследованных составил 26–81 лет (до 40 лет — 149 человек, 40–60 лет — 318 человек, старше 60 лет — 204 человека). Критерии включения пациентов в исследование: наличие несъемных протетических конструкций с опорой на имплантаты, срок с момента установки имплантатов и завершения протезирования — более 5 лет. В исследование не включали пациентов с дентальными имплантатами и съемными протетическими конструкциями; со сроком эксплуатации протезов на имплантатах менее 5 лет; с имплантатами, установленными в других медицинских учреждениях; отказавшихся от клинко-рентгенологического обследования. По времени с момента завершения протезирования на имплантатах пациенты делились следующим образом: 5 лет — 120 человек, 10 лет — 130 человек, 15 лет — 180 человек, 20 лет — 241 человек (число установленных имплантатов — 319, 405, 453 и 52 соответственно).

По конструкции фиксированных протезов (число лиц и опорных имплантатов) были представлены одиночные

коронки (201 человек, 501 имплантат), объединенные коронки (132 человек, 321 имплантат), мостовидные протезы на имплантатах (285 человек, 725 имплантатов), мостовидные протезы с опорой на имплантаты и зубы (53 человека, 153 имплантата).

Использовали стандартную двухэтапную методику установки титановых внутрикостных имплантатов и общепринятую технологию изготовления металлокерамических протезов с опорой на имплантаты [14–15].

Большинство пациентов практически не обращались для проведения профессиональных гигиенических и других диспансерных мероприятий.

В соответствии с целью настоящего исследования основными критериями оценки состояния имплантатов были состояние периимплантатных тканей без осложнений (нормальное), мукозит, периимплантит с резорбцией костной ткани на 1/3 или 1/2 высоты имплантата, удаление имплантата [16–18]. В связи с этим, помимо стандартного клинического обследования зубов и пародонта, имплантатов, пациентам проводили ортопантомографию.

Статистическую обработку данных выполняли стандартными методами с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 5 лет функционирования несъемных протезов при частичном отсутствии зубов на основании клинко-рентгенологической оценки состояния показатели нормы, мукозита, периимплантита с убылью кости на 1/3 или 1/2, удалений имплантатов встречались у 103, 76, 86, 33, 21 имплантатов соответственно, что составило 32,3%, 23,8%, 27,0%, 10,4%, 6,6% от установленных имплантатов в этой клинической ситуации (табл. 1). При наличии одиночных коронок на имплантатах 5-летний период функционирования характеризовался наличием 40,0% имплантатов без осложнений (56 имплантатов), мукозита у 20,0% имплантатов (28 имплантатов), периимплантита с резорбцией кости на 1/3 у 23,6% (33 имплантата) и на 1/2 — у 10,7% (15 имплантатов), а также удалением 5,7% имплантатов (8 имплантатов). Объединенные коронки на имплантатах демонстрировали следующую эффективность по указанным критериям: 31,0% (18 имплантатов), 22,4% (13 имплантатов), 32,8% (19 имплантатов), 6,9% (4 имплантата), 6,9% (4 имплантата). Мостовидные протезы на имплантатах через 5 лет нагрузки не имели изменений десны и костной ткани в 24,0% наблюдений (29 имплантатов), 28,9% имплантатов были с мукозитом (35 имплантатов), 28,1% — с периимплантитом

Таблица 1. Результаты клинко-рентгенологического обследования дентальных имплантатов в зависимости от конструкции протезов и сроков пользования протезами (кол-во, %)

Характеристика	Без осложнений				Мукозит				Резорбция на 1/3				Резорбция на 1/2				Удалены			
	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20
Срок (лет)	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20
Одиночные коронки	56 40,0	27 15,3	—	—	28 20,0	25 14,2	10 13,2	4 3,7	33 23,6	61 34,7	27 35,5	29 26,6	15 10,7	23 13,1	7 9,2	20 18,4	8 5,7	40 22,7	29 38,2	56 51,4
Объединенные коронки	18 31,0	15 18,5	—	—	13 22,4	24 29,6	16 17,8	2 2,2	19 32,8	10 12,4	29 32,2	27 29,4	4 6,9	13 16,1	9 10,0	15 16,3	4 6,9	19 23,5	36 40,0	48 52,2
Мостовидные протезы	29 24,0	17 15,6	—	—	35 28,9	35 32,1	50 21,9	24 9,0	34 28,1	23 21,1	56 24,5	42 15,7	14 11,6	12 11,0	24 10,5	30 11,2	9 7,4	22 20,2	107 46,9	171 64,1
Объединенные с зубами	—	2 5,1	—	—	—	10 25,6	10 17,0	—	—	8 20,5	8 13,5	—	—	3 7,7	12 20,3	—	—	16 41,0	23 39,0	55 100
При частичном отсутствии зубов	103 32,3	61 15,1	—	—	76 23,8	94 23,2	86 19,0	30 5,7	86 27,0	102 25,2	120 26,5	98 18,7	33 10,4	51 12,6	52 11,5	65 12,4	21 6,6	97 24,0	195 43,1	330 63,1

на 1/3 убыли кости (34 имплантата), 11,6% — с резорбцией кости на 1/2 имплантата (14 имплантатов), 7,4% были удалены (9 имплантатов). Мостовидные протезы с опорой на зубы и на имплантаты 5 лет назад уже не применяли.

Через 10 лет при частичном отсутствии зубов и несъемном протезировании вышеперечисленные показатели состояния имплантатов (норма, мукозит, периимплантит с резорбцией на 1/3 и 1/2, удаление имплантата) составили 15,1% (61 имплантат), 23,2% (94 имплантата), 25,2% (102 имплантата), 12,6% (51 имплантатов) и 24,0% (97 имплантатов) соответственно. Имплантаты под одиночными коронками сохранили те же характеристики, что и при установке 10 лет назад, в количестве 27 имплантатов (15,3% от установленных имплантатов), мукозит встречался у 25 имплантатов (14,2%), резорбция костной ткани на 1/3 и 1/2 была обнаружена у 61 и 23 имплантатов (34,7 и 13,1%) соответственно, 40 имплантатов были удалены (22,7%). Объединенные коронки на имплантатах демонстрировали следующие показатели: 18,5% (15 имплантатов), 29,6% (24 имплантатов), 12,4% (10 имплантатов), 16,1% (13 имплантатов), 23,5% (19 имплантатов). Мостовидные протезы с опорой на имплантаты через 10 лет сохраняли неизменными 15,6% имплантатов (17 имплантатов), мукозит встречался у 32,1% имплантатов (35 имплантатов), периимплантит (1/3 и 1/2 резорбции) у 21,1 и 11,0% (23 и 12 имплантатов) соответственно, удалены 22 имплантата (20,2%). У мостовидных протезов с опорой на имплантаты и на зубы нормальное состояние тканей наблюдалось у 5,1% имплантатов (2 имплантата), осложнения в вышеперечисленной последовательности были выявлены у 25,6% (мукозит у 10 имплантатов), у 20,5 и 7,7% (периимплантит на 1/3 и 1/2 у 8 и 3 имплантатов), 41,0% (16 имплантатов) удалены.

Через 15 лет несъемные протезы при частичном отсутствии зубов на имплантатах демонстрировали следующие показатели: без осложнений — 0% имплантатов, мукозит у 19,0% (86 имплантатов), периимплантит с резорбцией костной ткани на 1/3 у 26,5% (120 имплантатов), на 1/2 — у 11,5% (52 имплантата), удалены 43,1% (195 имплантатов). Для одиночных коронок на имплантатах указанные показатели составили: 0%, 13,2% (10 имплантатов), 35,5% (27 имплантатов), 9,2% (7 имплантатов), 38,2% (29 имплантатов); для объединенных коронок на имплантатах — 0%, 17,8% (16 имплантатов), 32,2% (29 имплантатов), 10,0% (9 имплантатов), 40,0% (36 имплантатов) соответственно. Мостовидные протезы на имплантатах при сроке нагрузки 15 лет не обеспечивали сохранение интактных периимплантатных тканей, мукозит был у 21,9% имплантатов (50 имплантатов),

периимплантит с резорбцией на 1/3 и 1/2 длины — у 24,5 и 10,5% имплантатов (56 и 24 имплантатов), удалены 107 имплантатов (46,9%). При объединении мостовидными протезами опорных имплантатов и естественных зубов указанные показатели составляли: 0%, 17,0% (10 имплантатов), 13,5% (8 имплантатов), 20,3% (12 имплантатов), 39,0% (23 имплантатов) соответственно.

При частичном отсутствии зубов и несъемном протезировании имплантаты с интактными периимплантатными тканями на сроке контроля 20 лет не встречались, мукозит был у 5,7% (30 имплантатов), периимплантит на 1/3 и 1/2 длины имплантата у 18,7 и 12,4% (98 и 65 имплантатов), удалены 63,1% имплантатов (330 имплантатов). Одиночные и объединенные коронки на имплантатах имели следующие показатели: без осложнений 0%, мукозит у 3,7 и 2,2% соответственно (4 и 2 имплантата), периимплантит с резорбцией на 1/3 у 26,6 и 29,4% (29 и 27 имплантатов), с резорбцией на 1/2 у 18,4 и 16,3% (20 и 15 имплантатов), удалены 51,4% и 52,2% (56 и 48 имплантатов). Мостовидные протезы с опорой на имплантаты, а также на имплантаты и зубы при контроле в течение 20 лет демонстрировали отсутствие неизмененных периимплантатных тканей, мукозит был у 9,0 и 0% соответственно (24 и 0 имплантатов), периимплантит на 1/3 — у 15,7 и 0% (42 и 0 имплантатов), периимплантит на 1/2 — у 11,2 и 0% (30 и 0 имплантатов), удалены 64,1 и 100% (171 и 55 имплантатов).

Обобщая состояние периимплантатных тканей вне зависимости от конкретного срока функционирования несъемных протезов за 20-летний период, необходимо констатировать наличие имплантатов без осложнений в количестве 9,6%, с явлениями мукозита — 16,8%, периимплантита с резорбцией костной ткани на 1/3 длины — 23,9% и на 1/2 — 11,8% (164, 286, 406, 201 имплантатов соответственно); удалены 643 имплантата (37,8%) (рис. 1).

Обобщение зависимости состояния периимплантатных тканей от вида несъемных протезов за весь 20-летний период позволяет констатировать следующее: наиболее эффективны одиночные коронки, наименее — протезы с опорой на имплантаты и естественные зубы (26,6 и 61,4% удалений соответственно). По эффективности объединенные коронки на имплантатах и мостовидные протезы занимают промежуточное положение (33,3 и 42,6% удалений за 20 лет соответственно) (табл. 2).

Средний срок функционирования имплантатов соответствует моменту, когда у пациентов удаляют более половины установленных имплантатов; по итогам обследования средний срок функционирования несъемных конструкций протезов на имплантатах составил для одиночных и объединенных коронок при частичном

Таблица 2. Результаты клинко-рентгенологического обследования дентальных имплантатов в зависимости от конструкции протезов (кол-во, %)

Характеристика	Без осложнений	Мукозит	Резорбция на 1/3	Резорбция на 1/2	Удалены
Одиночные коронки	83 16,6	68 13,4	150 29,9	66 13,0	133 26,5
Объединенные коронки	33 10,3	55 17,1	85 26,5	41 12,8	107 33,3
Мостовидные протезы	46 6,3	144 19,9	155 21,4	80 11,0	309 42,6
Объединенные с зубами	2 1,3	20 13,1	16 10,4	15 9,8	94 61,4
При частичном отсутствии зубов	164 9,6	286 16,9	406 23,9	201 11,9	643 37,8

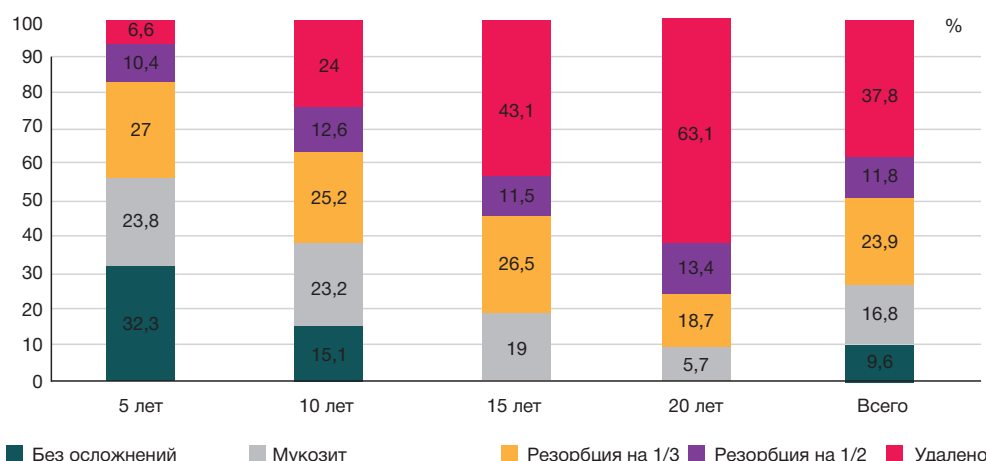


Рис. 1. Сравнение клинко-рентгенологических результатов обследования дентальных имплантатов с разными сроками после завершения протезирования

отсутствии зубов — 20 лет, для мостовидных протезов (в том числе с опорой на имплантаты и естественные зубы) — 15 лет (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные на большом клиническом материале, конкретизируют разноречивые сведения о длительности функционирования внутрикостных имплантатов в качестве опор зубных протезов. Имеющиеся сведения о частоте удаления имплантатов, ограниченные наблюдением не более 10 лет, дополнены данными выживаемости имплантатов за 15–20-летний период эксплуатации [6, 7, 9, 10, 13]. Значительная сохранность протезов на имплантатах позволяет поддержать концепцию долгосрочной установки имплантатов относительно несъемных протезов на имплантатах. Она подтверждает мнение о снижении эффективности протезирования на имплантатах при включении в опору мостовидных протезов естественных зубов наряду с имплантатами.

ВЫВОДЫ

Протезирование несъемными конструкциями на имплантатах при частичном отсутствии зубов за 20 лет опыта замещения частичных дефектов зубных рядов характеризуется высокой эффективностью. Несмотря на низкую комплаентность пациентов с дентальными имплантатами к соблюдению диспансерных посещений с целью профессиональной коррекции гигиены и окклюзии, 62,2% имплантатов сохраняют функциональность в течение 20 лет. Средний срок функционирования несъемных протезов на имплантатах составляет 15 лет для мостовидных протезов и 20 лет — для одиночных и объединенных коронок на имплантатах. Среди несъемных протезов наиболее эффективны одиночные коронки на имплантатах, наименее — протезы с опорой на имплантаты и на естественные зубы. Частое развитие хронического воспаления в периимплантатной десне на всех сроках функционирования протеза обуславливает строгое соблюдение стоматологической диспансеризации пациентов с протезами на имплантатах.

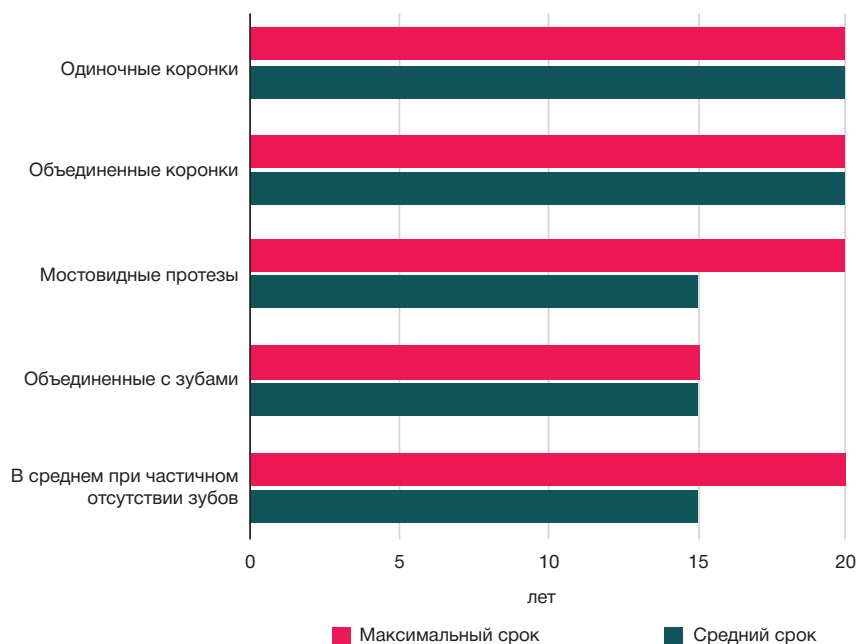


Рис. 2. Максимальный и средний срок службы несъемных протезов на дентальных имплантатах (лет)

Литература

1. Путь В. А., Солодкий В. Г., Морозов П. В., Олесова В. Н., Теплов Е. В. Девятилетний опыт проведения социальных общественных мероприятий по дентальной имплантации. *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2019; (3–4): 75–81.
2. Заславский Р. С., Олесова В. Н., Шматов К. В., Иванов А. С., Заславский С. А. Структура клинических условий и используемых методов протезирования в практической имплантологии. *Стоматология для всех*. 2018; (3): 30–33.
3. Мартынов Д. В. Экспериментально-клиническое исследование прецизионности компонентов разборных дентальных имплантатов [диссертация]. М., 2021.
4. Френч Д., Кокран Д., Офек Р. Ретроспективное когортное исследование 4591 имплантата системы Straumann, установленных у 2060 пациентов в частной практике, с наблюдением до 10 лет: взаимосвязь уровня кости альвеолярного гребня и состояния мягких тканей. *PERIO IQ*. 2017; (28): 22–42.
5. Сакаева З. У., Заславский Р. С., Ремизова А. А., Рагулин А. В., Попов А. А., Олесов Е. Е. Клинико-микробиологическое обоснование периодичности профессиональной гигиены рта на протяжении имплантологического лечения. *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2020; (3–4): 79–83.
6. Берсанов Р. У. Функциональная и экономическая эффективность современных методов ортопедической реабилитации больных с частичной и полной адентией [диссертация]. М., 2016.
7. Повстянко Ю. А. Сравнительное исследование современных дентальных имплантатов: экспериментально-клинические и технологические аспекты [диссертация]. М., 2018.
8. Zucchelli G, Tavelli L, Stefanini M. Classification of facial periimplant soft tissue dehiscence/deficiencies at single implant sites in the esthetic zone. *J Periodontol*. 2019; 90 (10): 1116–24.
9. Shi JY, Xu FY, Zhuang LF, Gu YX, Qiao SC, Lai HC. Long-term outcomes of narrow diameter implants in posterior jaws: A retrospective study with at least 8-year follow-up. *Clin Oral Implants*. 2018; 29 (1): 76–81.
10. Ma M, Qi M, Zhang D, Liu H. The clinical performance of narrow diameter implants versus regular diameter implants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implant Res*. 2018; 29 (1): 100–7.
11. Long L, Alqarni H, Masri R. Influence of implant abutment fabrication method on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2017; 10 (1): 67–77.
12. Heitz-Mayfield LJA., Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (20): 237–45.
13. Цицашвили А. М., Панин А. М., Волосова Е. В. Успешность лечения и выживаемость дентальных имплантатов при различных подходах к лечению пациентов с использованием дентальных имплантатов в условиях ограниченного объема костной ткани. *Российский стоматологический журнал*. 2020; (1–2): 32–8.
14. Булычева Е. А., Трезубов В. В. Предварительное зубное протезирование. Руководство для врачей-стоматологов. СПб. Человек, 2019; 92 с.
15. Трезубов В. Н., Арутюнов С. Д., редакторы. Клиническая стоматология. Госпитальный курс. В 6 т. М.: Практическая медицина. 2020; 1688 с.
16. Кулаков А. А., редактор. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 928 с.
17. Кулаков А. А., редактор. Дентальная имплантация. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018; 400 с.
18. Лебедеко И. Ю., Арутюнов С. Д., Ряховский А. Н., редакторы. Ортопедическая стоматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 824 с.

References

1. Put VA, Solodkiy VG, Morozov PV, Olesova VN, Teplov E.V. Nine years of experience in conducting social community events for dental implantation. *Russian Bulletin of Dental Implantology*. 2019; (3–4): 75–81. Russian.
2. Zaslavskiy RS, Olesova VN, Shmatov KV, Ivanov AS, Zaslavskiy SA, The structure of the clinical conditions and the methods of prosthetics used in practical implantology. *Dentistry for everyone*. 2018; (3): 30–33. Russian.
3. Martynov DV. Experimental and clinical study of the precision of components of dismountable dental implants [dissertation]. M., 2021. Russian.
4. French D, Kokran D, Ofek R. Retrospective cohort study of 4591 Straumann implants installed in 2060 patients in private practice, with follow-up for up to 10 years: relationship between the level of the bone of the alveolar ridge and the state of soft tissues. *PERIO IQ*. 2017; (28): 22–42.
5. Sakaeva ZU, Zaslavskiy RS, Remizova AA, Ragulin AV, Popov AA, Olesov EE. Clinical and microbiological substantiation of the frequency of professional oral hygiene during implant treatment. *Russian Bulletin of Dental Implantology*. 2020; (3–4): 79–83. Russian.
6. Bersanov RU. Functional and economic efficiency of modern methods orthopedic rehabilitation of patients with partial and complete adentia [dissertation]. M., 2016. Russian.
7. Povstyanko YuA. Comparative study of modern dental implants: experimental clinical and technological aspects [dissertation]. M., 2018. Russian.
8. Zucchelli G, Tavelli L, Stefanini M. Classification of facial periimplant soft tissue dehiscence/deficiencies at single implant sites in the esthetic zone. *J Periodontol*. 2019; 90 (10): 1116–24.
9. Shi JY, Xu FY, Zhuang LF, Gu YX, Qiao SC, Lai HC. Long-term outcomes of narrow diameter implants in posterior jaws: A retrospective study with at least 8-year follow-up. *Clin Oral Implants*. 2018; 29 (1): 76–81.
10. Ma M, Qi M, Zhang D, Liu H. The clinical performance of narrow diameter implants versus regular diameter implants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implant Res*. 2018; 29 (1): 100–7.
11. Long L, Alqarni H, Masri R. Influence of implant abutment fabrication method on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2017; 10 (1): 67–77.
12. Heitz-Mayfield LJA., Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (20): 237–45.
13. Tsitsiashvili AM, Panin AM, Volosova EV. The success of treatment and the survival rate of dental implants in different approaches to the treatment of patients using dental implants in conditions of a limited bone tissue volume. *Russian Dental Journal*. 2020; (1–2): 32–38. Russian.
14. Bulycheva EA, Trezubov VV. Preliminary dental prosthetics. A guide for dentists. St. Petersburg: Man, 2019; 92 p. Russian.
15. Trezubov VN, Arutyunov SD, editors. Clinical dentistry. Hospital course. In 6 t. m.: Practical medicine, 2020; 1688 p. Russian.
16. Kulakov AA, editor. Surgical dentistry and maxillofacial surgery. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2015; 928 p. Russian.
17. Kulakov AA, editor. Dental implantation. National guidelines M.: GEOTAR-Media, 2018; 400 p. Russian.
18. Lebedenko IYu, Arutyunov SD, Ryakhovskiy AN, editors. Prosthetic Dentistry. National Guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2016; 824 p. Russian.

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ

А. В. Благов ✉

Центр стратегического планирования Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) — онкологическое заболевание с высокой распространенностью и смертностью среди женщин во всем мире. Диагностика РМЖ не столь эффективна для выявления заболевания на ранних стадиях, а терапевтические методы связаны с тяжелыми побочными эффектами. Онколитические вирусы могут стать новым эффективным средством в терапии РМЖ. Их эффективность обусловлена двумя типами воздействия на раковую опухоль: непосредственным уничтожением опухолевых клеток и запуском противоопухолевого иммунного ответа. Повысить эффективность терапии онколитическими вирусами можно путем конструирования генетически-модифицированных вирусов, обладающих лучшей селективностью к опухолевым клеткам молочной железы и (или) способных к большему усилению противоопухолевого иммунного ответа. Представлены дальнейшие направления применения онколитических вирусов в терапии РМЖ, оптимальные пути доставки вирусов в опухоль и эффективность их использования в комбинации с другими терапевтическими средствами (методами), а также перспектива использования онколитических вирусов в качестве противоопухолевых вакцин.

Ключевые слова: онколитические вирусы, рак молочной железы, вирусный вектор, химиотерапия, эстрогеновые рецепторы

Вклад авторов: А. В. Благов — анализ научной литературы по данной теме, написание обзора.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Владимирович Благов
ул. Щукинская, д. 5, к. 6, г. Москва, 123182, Россия; ABlagov@cspfmmba.ru

Статья получена: 30.11.2021 **Статья принята к печати:** 13.12.2021 **Опубликована онлайн:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.044

RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRUSES AS A GENE DELIVERY VEHICLE FOR THE USE IN MOLECULAR MEDICINE

AV Blagov ✉

Prospects of using oncolytic viruses in breast cancer therapy

Breast cancer (BC) is a cancer with a high prevalence and mortality among women worldwide. With the current diagnostics methods, BC may remain undetected at its early stages, and the therapies developed for the disease are associated with severe side effects. Oncolytic viruses can be the basis of the new, effective BC treatment approaches. The viruses destroy tumor cells directly and launch the antitumor immune response; this dual action supports their efficacy. It is possible to make the oncolytic virus therapy more effective by designing genetically modified viruses that can target BC cells better and/or induce a stronger antitumor immune response. This review outlines the directions of development of oncolytic viruses in BC treatment, covers the optimal ways of delivering viruses to the tumor and the efficacy of their use in combination with other therapeutic agents (methods) and presents the prospects of using oncolytic viruses in antitumor vaccines.

Keywords: oncolytic viruses, breast cancer, viral vector, chemotherapy, estrogen receptors

Author contribution: Blagov AV — analysis of scientific literature, review authoring.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander V. Blagov
Shchukinskaya, 5, k. 6, Moscow, 123182, Russia; ABlagov@cspfmmba.ru

Received: 30.11.2021 **Accepted:** 13.12.2021 **Published online:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.044

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом злокачественных образований у женщин [1]. В России заболеваемость РМЖ за 15 лет выросла в 2 раза, ежегодно регистрируется около 50 тысяч новых пациенток с этим диагнозом [2]. Сложность лечения данного заболевания усугубляется тем, что более чем у 40% женщин его выявляют на поздних стадиях [2]. Нужно также отметить, что РМЖ представляет собой группу разнородных заболеваний, имеющих разные молекулярные механизмы развития и клеточное происхождение, что еще сильнее усложняет его диагностику и терапию [3]. РМЖ отличают высокие показатели летальности: за 2020 г. было зафиксировано 685 тыс. смертельных случаев в мире [4].

К основным методам терапии РМЖ относят хирургию, химиотерапию, лучевую, гормональную и таргетную терапию [5]. Более благоприятными профилями безопасности обладают препараты гормональной и таргетной терапии, однако они тоже имеют побочные эффекты и не могут быть использованы как единственный способ лечения РМЖ. Другие методы лечения оказывают

более серьезное влияние на организм. Например, облучение может повреждать близлежащие к груди лимфатические сосуды, что приводит к лимфедеме [6]. Удаление груди (мастэктомия) может оказать влияние на психическое и эмоциональное развитие пациенток [7]. Наибольшими негативными последствиями обладают химиотерапевтические препараты, которые действуют системно, затрагивая не только раковые клетки, но и быстро делящиеся нормальные клетки организма [8].

Из-за тяжести и распространенности заболевания, а также по причине негативного воздействия на организм существующих методов лечения становится актуальной разработка новых групп лекарственных препаратов для лечения РМЖ. Одной из таких групп могут выступать препараты на основе онколитических вирусов. Как встречающиеся в природе, так и полученные методами генной инженерии, эти вирусы могут специфически поражать клетки опухоли, не нанося вред здоровым клеткам [9]. Рассмотрение онколитических вирусов в качестве терапевтических средств является довольно

новым, но в то же время интенсивно развивающимся направлением исследований. Отмечено увеличение числа разработок в данной области: так, в период с 2015 по 2020 г. число публикаций на PubMed по запросу «oncolytic viruses» выросло с 276 до 457, а по запросу «oncolytic viruses for breast cancer» — с 11 до 28 с динамикой роста в каждом году. В данном обзоре представлен анализ возможностей использования онколитических вирусов в качестве платформы для создания препаратов, направленных на лечение РМЖ. Описаны механизмы действия онколитических вирусов, подходы к увеличению селективности их действия и усилению вызываемых ими противоопухолевых эффектов. Приведены направления развития онколитической терапии.

Подтипы РМЖ и механизмы их патогенеза

РМЖ является группой разнородных заболеваний, как по фенотипическим, так и по генетическим признакам [10]. Заболевание классифицируют по гистологическому происхождению, стадиям развития, патологоанатомическому поражению и типам онкогенных маркеров [10, 11]. На основе экспрессии таких доминирующих онкогенов, как рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR), рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2) и маркер пролиферации ki 67, выделяют четыре молекулярных подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2 положительный и тройной негативный (табл. 1) [10].

На основе статистики, собранной в разных странах, рассмотрим частоту встречаемости и показатель смертности для каждого подтипа РМЖ. Наиболее распространенным типом РМЖ является люминальный А — частота его встречаемости достигает 50–60%, пациенты с люминальным А подтипом РМЖ имеют наиболее благоприятный исход заболевания с выживаемостью 95–100% за трехлетний период с начала постановки диагноза [12, 13]. Другие подтипы рака распространены более равномерно с частотой встречаемости 10–15% [14]. Наиболее опасным вариантом является тройной негативный РМЖ: средняя выживаемость пациентов составляет 75–80% в течение 3–4-х лет с момента постановки диагноза [13].

Развитие онкологических заболеваний обусловлено нарушениями на эпигенетическом и генетическом уровне механизмов, отвечающих за пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток [10]. Выявление сигнальных путей, обуславливающих патогенез конкретных подтипов рака, позволяет выявить новые мишени для таргетной терапии.

Один из основных механизмов развития РМЖ, затрагивающий около 70% случаев данного заболевания, — путь передачи сигналов с участием эстрогеновых рецепторов [15]. Стоит отметить, что существуют два типа эстрогеновых рецепторов: ER α и ER β . Экспрессия ER α часто повышена при РМЖ, а экспрессия ER β , наоборот, понижена [10]. При классическом варианте активации данного пути после связывания ER α с

эстрогеном образовавшийся комплекс димеризуется и взаимодействует с белками-корректорами и специфическими участками ДНК — ERE-элементами. Данные взаимодействия моделируют транскрипцию целого ряда генов, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоза, репликацию ДНК, дифференцировку клеток и ангиогенез [15]. Так, дополнительная активация ER-пути стимулирует транскрипцию гена циклина D1, что способствует последующей активации протеинкиназы CDK 4/6 и переходу клетки из G1-фазы в S-фазу [15]. Увеличение экспрессии циклина D1 служит одним из признаков раннего патогенеза РМЖ и некоторых других злокачественных образований [15].

Другим важным механизмом в патогенезе РМЖ является передача сигналов через рецептор HER2, который представляет собой тирозиновую протеинкиназу [16]. После связывания HER2 с лигандом и димеризации образовавшегося комплекса происходит фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточного домена фермента, что приводит к активации нескольких сигнальных путей, таких как Ras/MAPK и PI3K/AKT, в результате чего усиливается клеточная пролиферация [10].

Механизм терапии рака с помощью онколитических вирусов

Терапия раковых заболеваний с использованием онколитических вирусов — довольно новое направление. К настоящему моменту на рынок вышел лишь один препарат на основе онколитического вируса — Талимоген лагерпарепвек, который используют для лечения меланомы [17]. В то же время некоторые аналогичные препараты находятся на стадии клинических испытаний и в случае их успешного завершения создадут новую нишу противораковых препаратов. Согласно данным ресурса clinicaltrials.gov [18], на сегодняшний день идут клинические исследования 12 препаратов на основе онколитических вирусов для лечения РМЖ (табл. 2). Тройной негативный РМЖ является приоритетным направлением терапии, что может быть связано с высокой молекулярной гетерогенностью, отсутствием ключевых рецепторов для таргетной терапии и самой высокой смертностью среди других молекулярных подтипов РМЖ. Стоит также отметить, что в большинстве клинических исследований комбинируют онколитические вирусы с другими вариантами противоопухолевой терапии для достижения большей эффективности лечения. Кроме того, для повышения эффективности многие онколитические вирусы подвергают генетической модификации (см. табл. 2), что более подробно будет описано в следующем разделе.

Есть ряд положительных особенностей, свойственных онколитическим вирусам: пониженная резистентность к данным препаратам, высокая избирательная направленность к опухолевым клеткам, относительное отсутствие патогенности, увеличение дозы вируса в опухоли из-за его репликации [19]. В качестве онколитических вирусов

Таблица 1. Классификация типов РМЖ на основе молекулярных онкогенов

Тип	Онкогены
Люминальный А	ER ⁺ , PR ⁺ , HER2 ⁻ , низкий Ki67
Люминальный В	ER ⁺ , PR ⁺ , HER2 ⁺ , высокий Ki67
HER2	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁺
Тройной негативный	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁻

Таблица 2. Текущие клинические исследования препаратов на основе онколитических вирусов в терапии РМЖ

Препарат, терапия	Молекулярно-биологический подтип РМЖ	Фаза	Идентификатор в базе ClinicalTrials.gov
Лучевая терапия и аденовирусный вектор, экспрессирующий тимидинкиназу вируса простого герпеса	Тройной негативный	2	NCT03004183
Pelareorep (немодифицированный человеческий реовирус)	Тройной негативный	2	NCT04445844
Talimogene laherparepvec (модифицированный вирус простого герпеса) и паклитаксел (химиотерапия)	Тройной негативный	1, 2	NCT02779855
Talimogene laherparepvec в комбинации с моноклональными антителами	HER2 ⁺ и тройной негативный	1	NCT04185311
Вирус осповакцины и пембролизумаб	Тройной негативный	1, 2	NCT04301011
Pelareorep в комбинации с паклитакселом и авелумабом	Люминальный A	2	NCT04215146
Pelareorep в комбинации с летрозолом, атезолизумабом и трастузумабом	Все типы	1	NCT04102618
HER2-специфичные CAR-T-клетки в комбинации с CADEV3 (генетически модифицированным аденовирусом, несущим гены иммуномодулирующих белков)	HER2	1	NCT03740256
Модифицированный вирус кори MV-s-NAP, экспрессирующий белок, активирующий нейтрофилы (NAP) Helicobacter Pylori (MV-s-NAP)	Не уточнено	1	NCT04521764
Вирус кори штамма Эдмонстона, генетически модифицированный для экспрессии тироидного симпортера йодида натрия (NIS) человека	HER2 ⁺ , HER2 ⁻	1	NCT01846091
Вирус осповакцины, кодирующий человеческое CTLA4-специфичное антитело 4-E03 IgG1 в комбинации с пембролизумабом	Тройной негативный	1, 2	NCT04725331
Рекомбинантный вирус простого герпеса в комбинации с пембролизумабом	Тройной негативный	1	NCT04348916

используют вирусы, доказавшие свою эффективность как векторные вакцины и являющиеся удобными моделями для внесения генетических модификаций [20]. К данным вирусам относят двуцепочечные ДНК вирусы (аденовирусы, вирус простого герпеса, вирус осповакцины), двуцепочечные РНК вирусы (реовирусы), одноцепочечные (+)-РНК вирусы (пикорнавирусы), одноцепочечные (-)-РНК вирусы (вирус кори, вирус визигулярного стоматита, вирус Мараба) [20].

Существует два пути воздействия, которые оказывают онколитические вирусы на опухоль: избирательное поражение раковых клеток и развитие противоопухолевого иммунитета [21]. Эффективность терапии при этом зависит от взаимодействия вируса, иммунной системы и опухоли [21]. Важно, чтобы иммунный ответ формировался после проникновения вируса в раковые клетки и его репликации — в этом случае вирус успеет уничтожить зараженную популяцию раковых клеток и вызвать воспаление в опухолевом окружении. Однако если иммунные клетки свяжутся с вирионами до взаимодействия с опухолью, то терапия не будет иметь положительного результата. В качестве защитной системы от преждевременной нейтрализации вируса компонентами иммунной системы могут выступать клеточные носители и пэгелированные наночастицы [22, 23]. Кроме времени активации иммунного ответа на эффективную терапию онколитическими вирусами влияет также тип раковых клеток, их чувствительность к данному вирусу и строение опухоли, включая степень васкуляризации, от которой зависит скорость поступления лейкоцитов, а также наличие резидентных макрофагов и уровень экспрессии опухолевых маркеров [19].

Избирательное поражение опухолевых клеток зависит от нескольких факторов. Первым и наиболее важным является повышенный тропизм конкретного вируса к конкретному типу опухолевой клетки, который обусловлен сродством клеточного рецептора и поверхностного антигена вируса [21]. В результате рецептор-

опосредованного взаимодействия вирус проникает в клетку. Для повышения селективности к опухолевым клеткам создают псевдотипированные вирусы, несущие поверхностные антигены другого вируса либо невирусные лиганды, обладающие повышенным сродством к опухолеспецифичным рецепторам [24]. Кроме того, быстрое деление и ускоренный метаболизм опухолевых клеток позволяет вирусу усиленно реплицироваться [21]. Дополнительным фактором является нарушение процесса передачи сигналов интерферона I типа, который обладает противовирусным действием, что защищает вирус от преждевременного клиренса иммунными клетками [9]. Повысить эффективность может также введение большой концентрации онколитических вирусов путем прямой внутриопухолевой инъекции [21].

Как было обозначено выше, второй путь воздействия препаратов на основе онколитических вирусов состоит в активации противоопухолевого ответа. При попадании в кровотоки вирусные частицы могут быть захвачены антителами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) до момента проникновения в опухолевые клетки, что будет способствовать развитию противовирусного иммунитета, но тормозить проявление противоопухолевого иммунного ответа [25]. После проникновения онколитического вируса в опухолевую клетку, происходит запуск вирусного цикла. Цикл заканчивается образованием множества копий вирионов, которые путем лизиса выходят из клетки, таким образом разрушая ее, и инфицируют близлежащие клетки. Поврежденные клетки выделяют в межклеточную среду большое количество молекул DAMP (damage-associated molecular pattern) — молекул, инициирующих неинфекционное воспаление, что вызывает воспалительную реакцию, приводящую к притоку NK-клеток и макрофагов в опухолевое окружение. Захват связанного с опухолью антигена (ТАА) и его презентация лимфоцитам через АПК ведут к запуску адаптивного иммунитета преимущественно по пути цитотоксического иммунного ответа. Дополнительно

развитие противоопухолевого ответа стимулирует секреция вирусных белков, выделяемых в очаг воспаления [19].

Подходы к терапии РМЖ с использованием онколитических вирусов

Увеличение селективности онколитических вирусов к раковым клеткам молочной железы

Для улучшения безопасности и эффективности онколитической терапии важным шагом является повышение селективности вирусного вектора к раковым клеткам, в рассматриваемом варианте — к опухолевым клеткам молочной железы. При этом селективности онколитических вирусов можно достичь двумя путями: специфическим связыванием поверхностного антигена вируса с рецептором опухолевой клетки и избирательной репликацией вируса только в опухолевых клетках из-за введения в геном вектора промотора, активирующегося при связывании со специфическими опухолевыми маркерами [26]. При использовании обоих подходов аденовирусный вектор Ad5 имел химерный поверхностный белок волокна, полученный из серотипов Ad5 и Ad3, что улучшало его тропизм, и тканеспецифичные промоторы, регулирующие экспрессию ответственного за репликацию вируса белка E1A, благодаря чему вирус нацеленно реплицировался в CD44⁺ CD24⁻/low-популяции клеток — стволовых клеток РМЖ [27].

В качестве модификации вирусного антигена можно применять не только вставку антигена другого вируса, обладающего большей тропностью к опухолевым клеткам, но и введение других лигандов к рецепторам опухолевых клеток. Например, белок волокна аденовируса был модифицирован вставкой пептида Lyr-1, рецептор которого — белок p32 гиперэкспрессирован в клетках РМЖ [28]. В результате введения данного онколитического вируса иммунокомпетентным мышам происходило подавление роста опухоли и замедление метастазирования. Примечательно, что тропизм вируса простого герпеса был генетически изменен с перенацеливанием на HER2⁺ клетки путем вставки синтетического одноцепочечного антитела к HER2 (которое выполняло функцию лиганда) в домен gD гликопротеина вируса простого герпеса [29].

Перспективным представляется модификация онколитических вирусов с введением последовательностей опухолевых супрессоров или их сайтов связывания в геном вирусного вектора, что может способствовать не только улучшению селективности, но и большей эффективности противоопухолевого эффекта. Так, Ad5 был генетически модифицирован с целью избирательной репликации в опухолевых клетках молочной железы: модификация представляла собой введение сайтов связывания miR-145 — опухолевого супрессора, чья концентрация снижена в опухолевых клетках, в геном аденовирусного вектора [30]. В результате высокие титры вируса наблюдали в линиях опухолевых клеток молочной железы: MDA-MB-453, BT-20 и MCF-7, а в нормальных эпителиальных клетках молочной железы уровень линий HMEpC оказался пониженным. В другом исследовании в геном аденовирусного вектора была вставлена последовательность опухолевого супрессора гена KISS1 [31]. Экспрессия KISS1 обеспечивала больший цитотоксический эффект при воздействии вируса на опухолевые клетки молочной железы в совокупности с литическим действием аденовирусного вектора.

Усиление противоопухолевого ответа при модификации онколитических вирусов

Помимо непосредственного разрушения раковых клеток эффекторное действие онколитических вирусов основано на развитии противоопухолевого иммунного ответа. Путем введения в геном онколитических вирусов последовательностей генов иммуномодулирующих белков можно добиться еще большего усиления иммунного ответа в опухолевом окружении. В этом случае сам вирус выступает в роли своеобразного «лейкоцита». Существует несколько работ, доказывающих эффективность данной методики. Так, в исследованиях на мышиных моделях было показано, что введение модифицированных вирусов простого герпеса и вируса болезни Ньюкасла с трансгеном IL12 — провоспалительного цитокина, играющего важную роль в инициации противоопухолевого ответа, приводит к ингибированию роста опухоли [32]. Ингибирующее действие на клетки РМЖ было показано при использовании рекомбинантного аденовируса, несущего ген IL15, который кодирует цитокин, активирующий пролиферацию натуральных киллеров и CD8⁺-Т-лимфоцитов [33]. Противоопухолевая эффективность была также выявлена у онколитического вируса осповакцины, который получили внесением гена цитокина GM-CSF в геном вируса. Анализ иммунного профиля на мышиной модели показал повышенную инфильтрацию CD8⁺-Т-лимфоцитов в опухолевое окружение, что доказывает иммуномодулирующее действие данного онколитического вируса [34].

Воздействие онколитических вирусов на противоопухолевый иммунный ответ можно направить не только на общее повышение воспаления через синтез цитокинов, но и на целевые мишени, связанные с развитием опухоли, через производство антител. Так, был сконструирован аденовирусный вектор, содержащий последовательность полноразмерного антитела к HER2 [35]. Вирус показал высокую противоопухолевую эффективность против HER2-позитивного РМЖ на клеточной и мышиной модели. Производство аденовирусом антител к опухолевому маркеру HER2 способствовало усилению антителозависимой клеточной цитотоксичности, что приводило к более эффективному разрушению раковых клеток. В другой работе вирус осповакцины был модифицирован путем вставки гена, кодирующего антитело против фактора роста эндотелия сосудов VEGF (регулятора ангиогенеза, способствующего росту опухоли) [36]. Сконструированный вирус показал онколитическую и антиангиогенную активность в ксенотрансплантатах тройного негативного РМЖ, вживленных мышам.

Дальнейшие направления развития онколитической терапии против РМЖ

Доставка вирусных векторов

Для предотвращения нейтрализации антителами, накопления в других органах и преждевременного выведения вирусных частиц важно найти оптимальный способ доставки онколитических вирусов в опухоль. Наиболее простым методом является прямая внутриопухолевая инъекция вирусных векторов, что позволяет свести к минимуму вышеперечисленные проблемы [37]. Для локализованных и местно-распространенных форм РМЖ такой способ доставки выглядит предпочтительным ввиду доступности

раковой опухоли для инъекционного введения, однако в случае метастазирования могут понадобиться более сложные способы доставки: введение вирусов совместно с иммуномодуляторами, использование в качестве носителей липосом и клеток [37]. Так, была показана высокая эффективность онколитической терапии при доставке вирусных векторов к глeвpaльнoмy метастазам РМЖ с использованием дендритных клеток на модели мышей [38].

Онколитические вирусы как вакцины

Сами онколитические вирусы могут выступать в роли иммуномодулирующих агентов, усиливающих противоопухолевый иммунитет. Одна из возможных стратегий — дополнительное применение онколитического вируса в качестве вакцины: в геном вируса встраивают ген опухолевого антигена, и при попадании в клетку происходит увеличение экспрессии антигена, что повышает вероятность инициации и усиления противоопухолевого ответа [26]. В данном подходе онколитический вирус выступает в роли своеобразной приманки для иммунных клеток. На мышиной модели рака яичников было показано, что введение вируса Мараба, несущего опухолевый антиген, вызывало усиление CD8+-противоопухолевого иммунного ответа [39]. Соответственно, можно конструировать вирусные векторы, несущие опухолевые маркеры ER, PR и HER2, что позволит нацелить иммунный ответ на конкретный подтип РМЖ. Отдельного внимания здесь требует тройной негативный РМЖ, для которого необходим поиск специфических опухолевых маркеров. Еще более специфический запуск противоопухолевого иммунного ответа возможен при сочетании CAR-T-клеточной терапии (использовании Т-клеток, несущих химерные рецепторы к опухолевым антигенам) и онколитических вирусов, доставляющих антигенную мишень для CAR-T лимфоцитов [26].

Комбинирование с другими методами терапии

Потенциально использование онколитических вирусов в сочетании с другими методами лечения РМЖ может дать синергический эффект. Кроме того применение онколитических вирусов в комбинации с химиотерапевтическими средствами нередко позволяет снизить дозу химиотерапевтического агента, что способствует снижению проявления тяжелых побочных эффектов, наблюдаемых при химиотерапии [40]. Скорее всего химиопрепараты не оказывают негативного воздействия на сам вирус. Так, в исследовании на мышах было показано, что паклитаксел не влиял на инфекционную и репликационную способность онколитического вируса, а совместное воздействие на раковые клетки молочной железы оказывало синергичное противоопухолевое воздействие [41]. По результатам второй фазы клинических испытаний совместное

использование онколитического реовируса и паклитаксела увеличивало общую продолжительность жизни у пациентов с метастатическим РМЖ в сравнении с группой, принимающей только паклитаксел [42]. Синергический эффект возможен также при комбинации виротерапии с лучевой терапией, что показано в доклиническом исследовании по разработке терапевтической схемы лечения меланомы [43]. К сожалению, схожие работы для оценки влияния на РМЖ отсутствуют, но предполагается, что эффективность подобной терапии будет сопоставимой с результатами лечения других типов опухолей. Механизм данного воздействия не определен, однако вирусы могут препятствовать восстановлению ДНК после лучевой терапии, что приводит к более быстрой гибели опухолевых клеток [44]. Актуальным направлением терапии является использование онколитических вирусов совместно с моноклональными антителами. В фазе I клинического испытания у части пациентов наблюдали клинический ответ с образованием пула реактивных CD8+-T-клеток при лечении солидных опухолей вирусом осповакцины р53MVA в комбинации с пембролизумабом [45]. В фазе II клинического испытания была показана противоопухолевая активность в лечении саркомы при использовании Талимоген лагерпарепвека в комбинации с пембролизумабом [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование онколитических вирусов является перспективным методом терапии РМЖ. Его эффективность обусловлена двумя путями воздействия вируса на раковую опухоль: лизисом опухолевых клеток — эффекторное действие и запуском (усилением) противоопухолевого иммунного ответа — иммуномодулирующее действие. Эффекторное действие можно усилить путем повышения селективности онколитического вируса к опухолевым клеткам молочной железы. Иммуномодулирующее действие вируса также может быть повышено с помощью введения генов белков иммунной системы в геном вируса. Дальнейшие вопросы использования онколитических вирусов в терапии РМЖ связаны с методами доставки вирусных частиц в опухоль, рассмотрением вирусных векторов в качестве носителей опухолевых антигенов для более быстрого запуска противоопухолевого ответа и использования онколитических вирусов в комбинации с другими методами лечения. Однако разработки в данной области требуют еще значительного времени для перехода к практическому использованию, так как необходимо накопить определенный объем доказательных данных об эффективности данного подхода. Таким образом, онколитические вирусы представляют собой потенциально эффективные и гибкие к изменениям терапевтические инструменты, которые в будущем могут стать основой для новой группы противоопухолевых препаратов.

Литература

1. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (3): 283–98. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.283.
2. Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

- Всемирный День борьбы с РМЖ (дата обращения 14.06.2021). Доступно по ссылке: aids-centr.perm.ru/Новости-центра/Всемирный-День-борьбы-с-раком-молочной-железы234234234234234234234234.
3. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways.

- genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
4. Всемирная организация здравоохранения. Рак (дата обращения 15.06.2021). Доступно по ссылке: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
 5. Treating Breast Cancer. (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html.
 6. Radiation for Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html.
 7. Collins KK, Liu Y, Schootman M, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126 (1): 167–76. DOI: 10.1007/s10549-010-1077-7.
 8. Chemotherapy Side Effects (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html.
 9. Evgin L, Vile RG. Parking CAR T Cells in Tumours: Oncolytic Viruses as Valets or Vandals? *Cancers (Basel).* 2021; 13 (5): 1106. DOI: 10.3390/cancers13051106.
 10. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
 11. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. П.1.5. 2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
 12. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open.* 2017; 5 (3): E734–E739. DOI: 10.9778/cmajo.20170030.
 13. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (6): 619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
 14. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2019; 49: 44–48. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.11.021.
 15. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist.* 2018; 23 (5): 528–39. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
 16. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers.* 2017; 9 (5): 52. DOI: 10.3390/cancers9050052.
 17. Corrigan PA, Beaulieu C, Patel RB, Lowe DK. Talimogene Laherparepvec: An Oncolytic Virus Therapy for Melanoma. *Ann Pharmacother.* 2017; 51 (8): 675–81. DOI: 10.1177/1060028017702654.
 18. 12 Studies found for: oncolytic viruses. *Breast Cancer.* Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Breast+Cancer&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 10.09.2021).
 19. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [published correction appears in *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (7): 699] *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (4): 295–300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015.
 20. O Bryan SM, Mathis JM. Oncolytic Virotherapy for Breast Cancer Treatment. *Curr Gene Ther.* 2018; 18 (4): 192–205. DOI: 10.2174/1566523218666180910163805.
 21. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (6): 841–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
 22. Nakashima H, Kaur B, Chiocca EA. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21 (2–3): 119–26. DOI: 10.1016/j.cytogr.2010.02.004.
 23. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (7): 658–70. DOI: 10.1038/nbt.2287.
 24. Kretschmer M, Kadlubowska P, Hoffmann D, Schwalbe B, Auerwald H, Schreiber M. Zikavirus prME Envelope Pseudotyped Human Immunodeficiency Virus Type-1 as a Novel Tool for Glioblastoma-Directed Virotherapy. *Cancers.* 2020; 12 (4): 1000. DOI: 10.3390/cancers12041000.
 25. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther.* 2011; 19 (6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65.
 26. Chaurasiya S, Fong Y. Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions [published online ahead of print, 2020 Dec 2]. *Cancer Gene Ther.* 2020; DOI: 10.1038/s41417-020-00265-6.
 27. Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, Eriksson M, Porten M, et al. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24+ low breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008; 68: 5533–9.
 28. Xu W, Yang Y, Hu Z, Head M, Mangold KA, Sullivan M, et al. LyP-1-modified oncolytic adenoviruses targeting transforming growth factor beta inhibit tumor growth and metastases and augment immune checkpoint inhibitor therapy in breast cancer mouse models. *Hum Gene Ther.* 2020; 31: 15–6.
 29. Menotti L, Cerretani A, Hengel H, Campadelli-Fiume G. Construction of a fully retargeted herpes simplex virus 1 recombinant capable of entering cells solely via human epidermal growth factor receptor 2. *J Virol.* 2008; 82: 10153–61.
 30. Shayestehpour M, Moghim S, Salimi V, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Res.* 2017; 240: 207–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.08.016.
 31. Platonov ME, Borovjagin AV, Kaverina N, et al. KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. *Cancer Lett.* 2018; 417: 75–88. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.024.
 32. Mohamed Amin Z, Ani MAC, Tan SW, et al. Evaluation of a recombinant newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50222-z>.
 33. Yan Y, Xu H, Wang J, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus. *Biosci Res.* 2019; 39 (7). Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20190384>.
 34. Chon HJ, Lee WS, Yang H, Kong SJ, Lee NK, Moon ES, et al. Tumor microenvironment remodeling by intratumoral oncolytic vaccinia virus enhances the efficacy of immune-checkpoint blockade. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 1612–23.
 35. Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15 (9): 2259–69. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0819.
 36. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, Frentzen A, Chen CH, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148: 489–99.
 37. Martini V, D'Avanzo F, Maggiora PM, Varughese FM, Sica A, Gennari A. Oncolytic virotherapy: new weapon for breast cancer treatment. *E Cancer Medicals Science.* 2020; 14: 1149. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1149.
 38. Iankov ID, Msaouel P, Allen C, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3): 745–54. DOI: 10.1007/s10549-009-0602-z.
 39. McGray AJR, Huang RY, Battaglia S, Eppolito C, Miliotto A, Stephenson KB, et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2019; 7: 189.
 40. Kwan A, Winder N, Muthana M. Oncolytic Virotherapy Treatment of Breast Cancer: Barriers and Recent Advances. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1128. DOI: 10.3390/v13061128.
 41. Bourgeois-Daigneault MC, St-Germain LE, Roy DG, et al. Combination of Paclitaxel and MG1 oncolytic virus as a successful strategy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s13058-016-0744-y.
 42. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167 (2): 485–93. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4.
 43. Wang S, Jawar S, Bommarreddy P, Thandoni A, Aspromonte S, Pepe R, et al. Combined radiation and oncolytic viral therapy

- augments cytotoxic and immunogenic antitumor effects against melanoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018; 102: S153–S154. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.371.
44. O'Cathail SM, Pokrovska TD, Maughan TS, Fisher KD, Seymour LW, Hawkins MA. Combining Oncolytic Adenovirus with Radiation-A Paradigm for the Future of Radiosensitization. *Front Oncol*. 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fonc.2017.00153.
 45. Chung V, Kos FJ, Hardwick N, et al. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21 (3): 363–72. DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2.
 46. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (3): 402–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6152.
- ## References
1. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (3): 283–98. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.283.
 2. Gosudarstvennoe kazennoe uchrezhdenie zdravooohraneniya Permskogo kraja «Permskij kraevoj centr po profilaktike i bor'be so SPID i infekcionnymi zabojevanijami». *Vsemirnyj Den' bor'by s RMZh* (data obrashheniya 14.06.2021). Dostupno po ssylke: aids-centr.perm.ru/Новости-центра/Всемирный-День-борьбы-с-раком-молочной-железы234234234234234234234. Russian.
 3. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
 4. Vsemirnaja organizacija zdravooohraneniya. Rak (data obrashheniya 15.06.2021). Dostupno po ssylke: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Russian.
 5. Treating Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html.
 6. Radiation for Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html.
 7. Collins KK, Liu Y, Schootman M, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 126 (1): 167–76. DOI: 10.1007/s10549-010-1077-7.
 8. Chemotherapy Side Effects (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html.
 9. Evgin L, Vile RG. Parking CAR T Cells in Tumours: Oncolytic Viruses as Valets or Vandals? *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (5): 1106. DOI: 10.3390/cancers13051106.
 10. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
 11. Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy. P.1.5. 2021. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Russian.
 12. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017; 5 (3): E734–E739. DOI: 10.9778/cmajo.20170030.
 13. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27 (6): 619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
 14. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2019; 49: 44–48. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.11.021.
 15. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 528–39. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
 16. Wee P, Wang S. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers*. 2017; 9 (5): 52. DOI: 10.3390/cancers9050052.
 17. Corrigan PA, Beaulieu C, Patel RB, Lowe DK. Talimogene Laherparepvec: An Oncolytic Virus Therapy for Melanoma. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (8): 675–81. DOI: 10.1177/1060028017702654.
 18. 12 Studies found for: oncolytic viruses. Breast Cancer. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Breast+Cancer&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist= (data obrashheniya: 10.09.2021).
 19. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [published correction appears in *Cancer Immunol Res*. 2014; 2 (7): 699] *Cancer Immunol Res*. 2014; 2 (4): 295–300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015.
 20. O Bryan SM, Mathis JM. Oncolytic Virotherapy for Breast Cancer Treatment. *Curr Gene Ther*. 2018; 18 (4): 192–205. DOI: 10.2174/1566523218666180910163805.
 21. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (6): 841–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
 22. Nakashima H, Kaur B, Chiocca EA. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21 (2–3): 119–26. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.004.
 23. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2012; 30 (7): 658–70. DOI: 10.1038/nbt.2287.
 24. Kretschmer M, Kadlubowska P, Hoffmann D, Schwalbe B, Auerswald H, Schreiber M. Zikavirus prME Envelope Pseudotyped Human Immunodeficiency Virus Type-1 as a Novel Tool for Glioblastoma-Directed Virotherapy. *Cancers*. 2020; 12 (4): 1000. DOI: 10.3390/cancers12041000.
 25. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther*. 2011; 19 (6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65.
 26. Chaurasiya S, Fong Y. Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions [published online ahead of print, 2020 Dec 2] *Cancer Gene Ther*. 2020; DOI: 10.1038/s41417-020-00265-6.
 27. Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, Eriksson M, Porten M, et al. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24-/low breast cancer cells. *Cancer Res*. 2008; 68: 5533–9.
 28. Xu W, Yang Y, Hu Z, Head M, Mangold KA, Sullivan M, et al. LyP-1-modified oncolytic adenoviruses targeting transforming growth factor beta inhibit tumor growth and metastases and augment immune checkpoint inhibitor therapy in breast cancer mouse models. *Hum Gene Ther*. 2020; 31: 15–6.
 29. Menotti L, Cerretani A, Hengel H, Campadelli-Fiume G. Construction of a fully retargeted herpes simplex virus 1 recombinant capable of entering cells solely via human epidermal growth factor receptor 2. *J Virol*. 2008; 82: 10153–61.
 30. Shayestehpour M, Moghim S, Salimi V, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Res*. 2017; 240: 207–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.08.016.
 31. Platonov ME, Borovjagin AV, Kaverina N, et al. KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. *Cancer Lett*. 2018; 417: 75–88. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.024.
 32. Mohamed Amin Z, Ani MAC, Tan SW, et al. Evaluation of a recombinant newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-019-50222-z.
 33. Yan Y, Xu H, Wang J, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus. *Biosci Rep*. 2019; 39 (7). Available from: https://doi.org/10.1042/BSR20190384.
 34. Chon HJ, Lee WS, Yang H, Kong SJ, Lee NK, Moon ES, et al. Tumor microenvironment remodeling by intratumoral oncolytic vaccinia virus enhances the efficacy of immune-checkpoint

- blockade. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 1612–23.
35. Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15 (9): 2259–69. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0819.
 36. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, Frentzen A, Chen CH, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148: 489–99.
 37. Martini V, D'Avanzo F, Maggiora PM, Varughese FM, Sica A, Gennari A. Oncolytic virotherapy: new weapon for breast cancer treatment. *E Cancer Medicals Science.* 2020; 14: 1149. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1149.
 38. Iankov ID, Msaouel P, Allen C, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3): 745–54. DOI: 10.1007/s10549-009-0602-z.
 39. McGray AJR, Huang RY, Battaglia S, Eppolito C, Miliotto A, Stephenson KB, et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2019; 7: 189.
 40. Kwan A, Winder N, Muthana M. Oncolytic Virotherapy Treatment of Breast Cancer: Barriers and Recent Advances. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1128. DOI: 10.3390/v13061128.
 41. Bourgeois-Daigneault MC, St-Germain LE, Roy DG, et al. Combination of Paclitaxel and MG1 oncolytic virus as a successful strategy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s13058-016-0744-y.
 42. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167 (2): 485–93. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4.
 43. Wang S, Jhawar S, Bommarreddy P, Thandoni A, Aspromonte S, Pepe R, et al. Combined radiation and oncolytic viral therapy augments cytotoxic and immunogenic antitumor effects against melanoma. *Int J Radiat Oncol.* 2018; 102: S153–S154. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.371.
 44. O'Cathail SM, Pokrovska TD, Maughan TS, Fisher KD, Seymour LW, Hawkins MA. Combining Oncolytic Adenovirus with Radiation-A Paradigm for the Future of Radiosensitization. *Front Oncol.* 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fonc.2017.00153.
 45. Chung V, Kos FJ, Hardwick N, et al. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21 (3): 363–72. DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2.
 46. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (3): 402–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6152.

ПРОБЛЕМЫ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ

А. С. Самойлов, В. В. Петрова ✉

Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медико-биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

Проблема оптимизации функционального состояния спортсмена при частых переездах в места тренировок и проведения соревнований является неотъемлемым звеном системы обеспечения максимальной результативности его профессиональной деятельности. Спортсмен, живущий и тренирующийся в средней полосе России, на следующий день может оказаться на соревнованиях в другом полушарии Земли в любой климатической зоне и любом часовом поясе. В обзоре детально рассмотрены этапы и сроки адаптации спортсменов, приведены критерии адаптированности спортсмена к новым климатогеографическим условиям. Представлены существующие модели адаптации и рекомендуемая методика диагностики и контроля климатогеографической адаптации у спортсменов.

Ключевые слова: климатогеографическая адаптация, десинхронизация, профессиональные спортсмены, фармакологическая коррекция, физиотерапия

Вклад авторов: А. С. Самойлов — концепция, финальное редактирование; В. В. Петрова — анализ исходных материалов, написание текста, редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Виктория Викторовна Петрова
ул. Рогова, д. 18, г. Москва, 123098, Россия; sportvrach@outlook.com

Статья получена: 10.12.2021 **Статья принята к печати:** 20.12.2021 **Опубликована онлайн:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.046

ISSUES OF CLIMATIC AND GEOGRAPHICAL ADAPTATION OF ATHLETES

Samoilov AS, Petrova VV ✉

Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The problem of optimizing the functional state of an athlete, who often travels to the training venues and competition sites, is an integral part of the system for ensuring the maximum efficiency of his professional activity. An athlete, who lives and trains in central Russia, the next day may find himself at the competition halfway around the world, in any climatic zone or time zone. This review details the stages and terms of the adaptation of athletes; criteria of the athlete's adaptation to the new climatic conditions and geographical settings are provided. The existing adaptation models are presented, together with the recommended method for diagnosis and control of climatic and geographic adaptation in athletes.

Keywords: climatic and geographical adaptation, jetlag, professional athletes, pharmacological support, physiotherapy

Author contribution: Samoilov AS — study concept, final editing; Petrova VV — raw data analysis, manuscript writing and editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Victoria V. Petrova
Rogova, 18, Moscow, 123098, Russia; sportvrach@outlook.com

Received: 10.12.2021 **Accepted:** 20.12.2021 **Published online:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.046

Международные соревнования, такие как Олимпийские игры и Чемпионаты мира, проводят в любой точке Земли. Поэтому вопросы адаптации спортсменов являются актуальными вопросами спортивной медицины, что в свою очередь определяет актуальность проведения физиолого-гигиенического обоснования оптимизации процессов адаптации спортсменов как к климатическим условиям, так и к условиям смены часовых поясов.

Изучением вопросов адаптации спортсменов к изменяющимся климатогеографическим условиям занимались многие видные представители спортивной медицины. В их работах представлены теоретические аспекты влияния климатических нагрузок и механизмов адаптации к изменяющимся условиям внешней среды, перечислены различные группы средств восстановления (педагогические, гигиенические, медико-биологические и психологические), однако не приведены конкретные схемы их применения спортсменами в период акклиматизации.

Этапы и сроки адаптации

Адаптационно-приспособительные реакции человеческого организма можно условно разделить на три группы:

а) общие физиологические приспособительные реакции, связанные с основными функциями, обеспечивающими возможность жить и работать в измененных условиях;

б) специализированные морфофункциональные, физиологические и психологические изменения, в основе которых лежат особенности генофенотипа;

в) поведенческие адаптационные реакции (питьевой режим, рацион питания, одежда и помещения с системой кондиционирования или отопления) [1].

Исходя из представленной классификации, мы считаем, что очень важны именно поведенческие аспекты адаптации, так как их реализация зависит от спортсмена и они в значительной степени определяют успешность и общих физиологических и специализированных реакций в изменяющихся условиях внешней среды.

Продолжительность акклиматизации (адаптационной перестройки) организма спортсменов может значительно различаться. На длительность и характер акклиматизационных реакций оказывают влияние как факторы внешней среды (контрастность смены климатических зон, суточные и сезонные колебания погодных условий) и состояние самого спортсмена (индивидуальные особенности, возраст, острые и хронические заболевания, состояние центральной нервной, дыхательной и других систем, наличие метеозависимости и др.) [2].

Адаптационные возможности организма (адаптивность, пластичность регуляторных систем) дают возможность спортсмену в короткие сроки приспособляться к изменяющимся условиям внешней среды.

Высокий уровень физической работоспособности повышает адаптационные способности организма к факторам среды. Это связано с тем, что под влиянием физических нагрузок совершенствуется работа сердечно-сосудистой системы, в частности, снижается частота сердечных сокращений, повышается ударный объем сердца, минутный объем кровообращения и др. [3].

Высокие психические резервы позволяют успешно переносить действие факторов внешней среды. Умение управлять своими эмоциями позволяет обеспечить оптимальную активность человека и процессов его адаптации к изменяющимся факторам внешней среды.

Контрастность изменений климатогеографических условий определяет физиологическую нагрузку на организм — напряжение приспособительных механизмов организма, связанное с влиянием смены климатических условий. Чем контрастнее смена климатов, тем больше привносимая сменой климатов информация, тем более выражено напряжение (стресс) адаптационных механизмов и тем выше риск возникновения отрицательных реакций акклиматизации (дизадаптации). Определенное влияние оказывает скорость перемещения при смене климатических условий [4].

К основным факторам риска возникновения дизадаптационных реакций у спортсменов относятся перенесенные травмы, острые заболевания и степень компенсации хронических болезней.

Влияние на адаптационные возможности организма оказывают также следующие факторы и виды резервов: биологические резервы (обусловленные генетически), профессиональная подготовка, биохимические резервы.

Большинство адаптационных реакций развивается в два этапа: начальная адаптация (срочная, несовершенная) и последующая, с формированием структурного следа, (долговременная, совершенная) адаптация [5].

Срочный этап адаптационной реакции возникает сразу, как только начинает действовать раздражитель и может быть реализован только на основе сформированных ранее физиологических механизмов. Долговременный этап адаптации развивается постепенно, при длительном или многократном действии факторов внешней среды [6].

В то же время при тщательном подходе к оценке состояния спортсмена в период акклиматизации наиболее неблагоприятен период с 1–3-го по 7–8-й дни после переезда (рис. 1) [7].

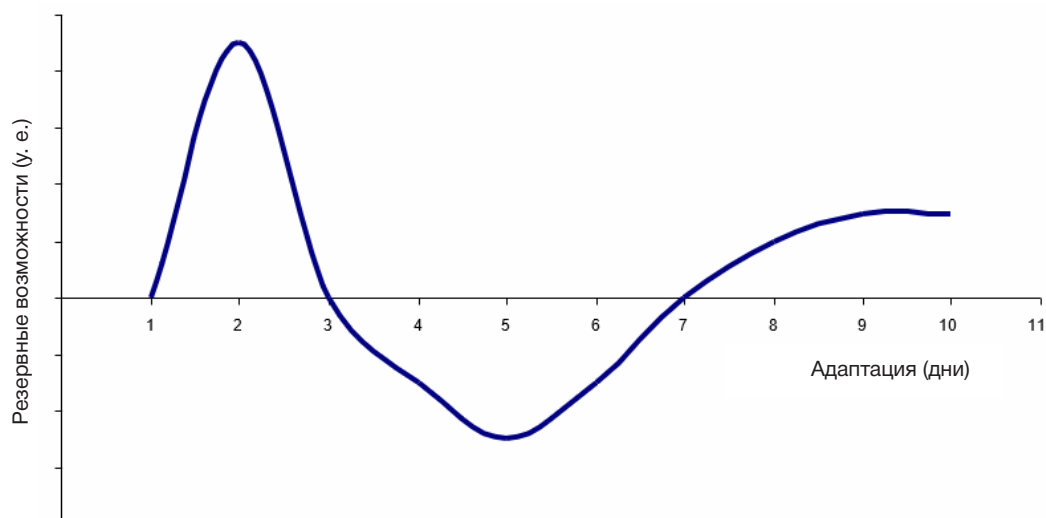


Рис. 1. Динамика резервных возможностей организма при воздействии факторов внешней среды на организм [7]

В первые трое суток под давлением смены климатогеографических условий, повышенных социальных требований и психоэмоционального напряжения, а также соревновательной нагрузки у спортсмена при переезде развивается «стрессорный колпак». В этот период у него можно наблюдать эмоциональный подъем, сопровождающийся выбросом «гормонов стресса» и мобилизацией имеющихся функциональных резервов организма. В этот период любые внешние воздействия переносятся хорошо, в том числе и соревновательная деятельность, несмотря на многочисленные литературные данные, свидетельствующие об обратном.

С 7–8-го дня нахождения спортсмена в новых условиях начинается этап формирования долговременной адаптации (структурного следа). В этот период устойчивость организма приближается к исходному уровню, а в последующем происходит увеличение его функциональных резервов.

С 3-го по 7-й день, между «снятием стрессорного колпака» и началом формирования структурного следа, организм спортсмена оказывается наименее защищенным. В этот период наиболее вероятен риск уменьшения устойчивости организма спортсмена к воздействию внешних факторов.

Рассмотренные нами этапы адаптации позволяют предположить, что для видов спорта, в которых соревнования проводят 1–3 дня, наиболее подходит вариант выступления в первые 3 дня после переезда к месту соревнования, — этап, который характеризуется развитием «стрессорного колпака». В случае выступления на 4-е и последующие сутки адаптации, на наш взгляд, целесообразно основное внимание уделить решению совокупности биопсихосоциальных вопросов, которые определяют, как успешность адаптационного процесса в целом, так и успешность соревновательной деятельности. Подробнее об этом см. ниже.

Критерии адаптированности спортсмена к новым климатогеографическим условиям

Критерии адаптации организма спортсмена условно подразделяют на неспецифические (интегральные) и специфические (рис. 2). Неспецифические критерии отражают функциональное состояние организма спортсмена при воздействии любого фактора, а специфические отражают характерные изменения, формирующиеся под действием того или иного повреждающего фактора [8].

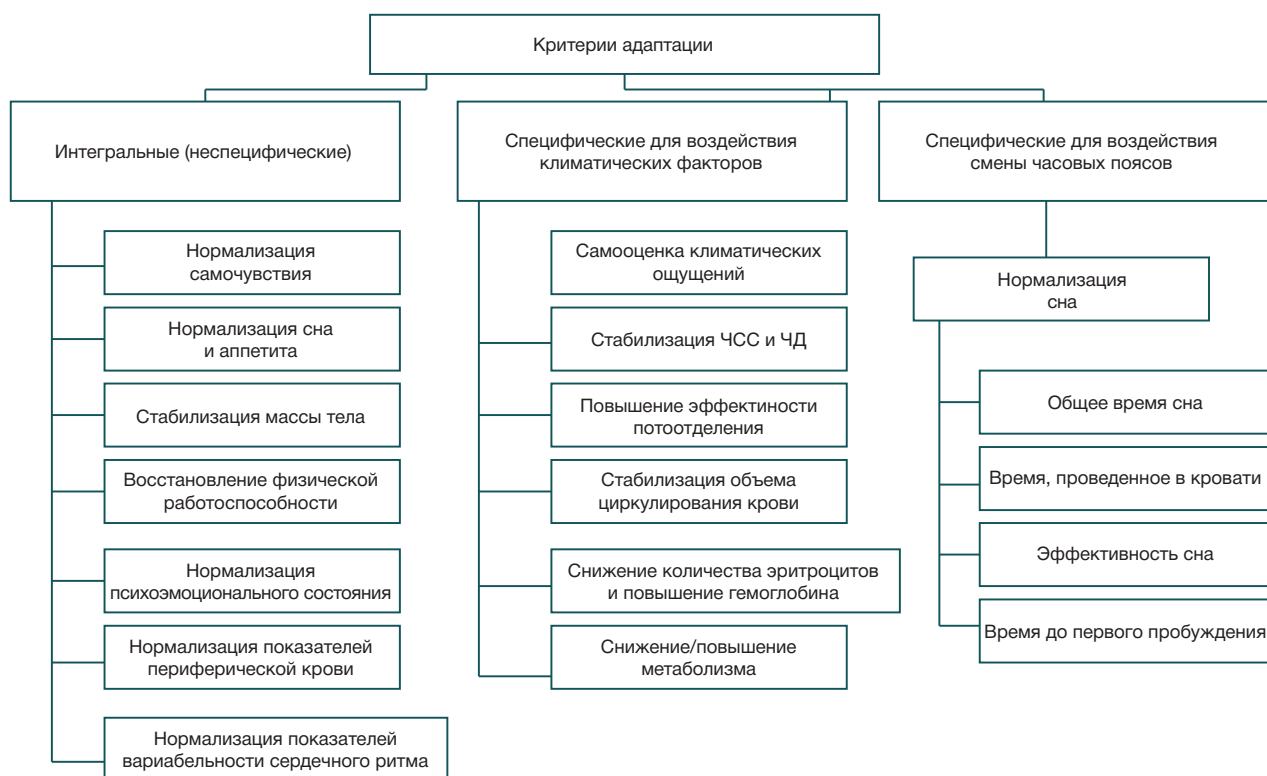


Рис. 2. Критерии адаптации организма к условиям жаркого климата

При благоприятном течении процессов адаптации происходят незначительные отклонения неспецифических и специфических показателей, которые в конце концов приходят к уровню нормативных значений, характерных для жителей того или иного региона, — состояние под названием «экопортрет человека» [9].

Ускорение или облегчение (оптимизация) процессов адаптации к изменяющимся условиям внешней среды является одним из путей повышения эффективности соревновательной деятельности спортсмена. Оптимизация адаптационных процессов приводит к повышению общей резистентности организма спортсмена, его защитных сил, а также к снижению степени воздействия на патогенетические механизмы развития заболевания, восполнению недостатка внешних (природных) воздействий.

Для определения критериального аппарата адаптационных возможностей и интегральной оценки функциональных резервов организма спортсмена нами была разработана следующая формула:

$$ABO = \frac{ФР \times ТУ \times ПП \times ПР}{ТР \times ХрЗ \times \Delta ККУ \times ЧП \times V_{перем}}$$

где ABO — адаптационные возможности организма (адаптивность, пластичность); ФР — физическая работоспособность; ТУ — устойчивость к тепловому воздействию; ПП — профессиональная подготовка; ПР — психические резервы; ТР — травмы в анамнезе; ХрЗ — хронические заболевания; $\Delta ККУ$ — контрастность климатических условий; ЧП — количество пересеченных часовых поясов; $V_{перем}$ — скорость перемещения спортсмена.

Чем ближе к единице показатель ABO, тем больше адаптационные возможности организма спортсмена и выше его функциональная готовность.

По реакциям функциональных систем на изменения факторов среды выделяют людей с четырьмя типами реагирования. К первому типу относят людей, не способных адаптироваться к изменяющимся условиям среды; таких

людей всего 5–7%, т. е. это самая малочисленная группа.

Второй тип «пластичный» — 20–30% населения. Это люди с выраженным отклонением гомеостазуемых показателей (ЧСС, АД, $T^{\circ}C$ и др.) под воздействием внешнего фактора и быстрой нормализацией функционального состояния организма после окончания его действия. Для них характерно высокое качество деятельности в изменяющихся условиях среды на фоне выраженных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем и отсутствия стабилизации теплового состояния.

Третий тип «инертный» — 20–30% населения. У этой группы отмечается устойчивое гомеостазирование (стабилизация) регулируемого показателя при воздействии фактора и его выраженное отклонение после окончания воздействия. Для спортсменов этой группы будет характерно снижение работоспособности и инертность в принятии решений до наступления адаптации к измененным климатическим условиям.

Четвертый тип «смешанный» — около 40%. Данный тип включает в себя особенности реагирования людей второго и третьего типов, а также типов с умеренным преобладанием одного из них. Эти люди обладают стабильным, хотя и несколько сниженным, уровнем поддержания функционального состояния и работоспособности при деятельности в измененных климатических условиях.

За исключением людей, не способных к климатической адаптации, вышеперечисленные три типа реакций на внешнее раздражение в литературе делят на гиперэргический–нормоэргический–гипоэргический тип, или спринтер–смешанный–стайер. Люди «смешанного» типа реагирования относятся к нормоэргическому варианту [10].

Спортсмены с гиперэргическим типом реагирования способны выступать на соревнованиях с первых дней приезда в другую климатическую зону, но следует

Таблица 1. Модели и стратегии адаптации спортсменов высокой квалификации, выступающих на открытых площадках

Модель адаптации	Стратегия адаптации			
	Число дней от момента прибытия до начала соревнований	Суть стратегии	Краткая характеристика	Виды спорта, для которых актуальна данная модель
1. Отсутствие необходимости в адаптации	1–2 дня	«Стрессорный колпак»	Эмоциональное напряжение и новая обстановка приводят к выбросу «гормонов стресса» и мобилизации имеющихся функциональных резервов организма	Короткий регламент соревнований (бег на спринтерские дистанции, все виды прыжков, метания и др.)
2. Долговременная адаптация	10–14 дней	Формирование к 10–14 дню «структурного следа» долговременной адаптации	Увеличивается мощность всех систем специфической адаптации	Продолжительные нагрузки (марафон, велогонки, триатлон и др.), а также виды спорта, где соревнования проводят в несколько дней (футбол, пляжный волейбол и др.)
3. Предварительная адаптация (преадаптация)	10–14 дней (до 21 дня)	Предварительная адаптация в местах с аналогичным климатом и часовым поясом	Формируется долговременная адаптация. После приезда в место проведения соревнований потребуются повторная адаптация	Продолжительные нагрузки (марафон, велогонки, триатлон и др.), а также виды спорта, где соревнования проводят в несколько дней (футбол, пляжный волейбол и др.)
4. Повторная адаптация	1–2 дня	Многочисленные выступления спортсмена на соревнованиях в аналогичных климатических и временных условиях	Формируется «вегетативная память» для запуска блока адаптационных реакций. Происходит естественным образом при участии спортсменов в различных соревнованиях	Все виды спорта
5. Перекрестная адаптация	10–14 дней	Развитие адаптации к одному фактору повышает адаптацию к другому фактору	Наибольшей широтой перекрестной адаптации обладает гипоксическая гипоксия	Все виды спорта (особенно те, где важна выносливость)
6. Искусственная адаптация с использованием технических средств	5–7 дней	Искусственное моделирование условий адаптации, (климатические камеры, оборудование для создания искусственной гипоксии и др.)	Обусловлена неспецифическим характером реакции организма на действие различных внешних факторов, к которым организм адаптируется	Все виды спорта
7. Самостоятельная предварительная адаптация	5–7 дней	Использование простых методов повышения резервов организма (закаливание, сауна, контрастные водные процедуры и др.)	Частичная адаптация в ответ на действие различных внешних факторов	Все виды спорта

отметить, что их выступления будут происходить за счет значительного напряжения физиологических механизмов.

Спортсмены с гипозэргическим типом реагирования имеют плохой прогноз на выступлении при смене климатических зон, и их необходимо длительно адаптировать к условиям, в которых предстоит выступать.

Таким образом, определив тип реагирования организма спортсмена, можно предположить его индивидуальный ответ на измененные климатические условия и планировать мероприятия медико-биологического сопровождения.

Обоснование моделей адаптации спортсменов сборных команд РФ к новым климатогеографическим условиям

На основании всего вышеизложенного нами предложено семь моделей адаптации к климатической нагрузке спортсменов, выступающих на открытых площадках. Суть каждой модели, ее краткая характеристика, виды спорта, для которых она актуальна, и ее временные рамки представлены в табл. 1.

Среди представленных моделей наиболее предпочтительна, на наш взгляд, модель «повторной адаптации». В этом случае адаптация спортсмена к климатической нагрузке происходит естественным путем

при многократных его выступлениях на соревнованиях в различных климатических условиях и временных поясах. При повторной адаптации формируется «вегетативная память» для запуска блока адаптационных реакций, что, соответственно, сокращает ее сроки. Данная модель подходит для представителей всех видов спорта.

Для видов спорта, в которых соревнования проводят за 1–2 дня, наиболее подходит вариант «отсутствия необходимости в адаптации» [11]. В первые трое суток после приезда у спортсмена можно наблюдать эмоциональный подъем, сопровождающийся выбросом «гормонов стресса» и мобилизацией имеющихся функциональных резервов организма, т. е. формируется так называемый «стрессорный колпак» [12].

Модели «перекрестной» и «самостоятельной предварительной» адаптации можно использовать для представителей всех видов спорта. Следует отметить, что наибольшей широтой перекрестной адаптации обладает гипоксическая гипоксия, и она особенно подходит для представителей циклических видов спорта. Перекрестная адаптация основана на том, что развитие адаптации к одному фактору повышает адаптацию к другому.

Предполагается, что при самостоятельной предварительной адаптации происходит использование

Таблица 2. Методика диагностики и контроля климатогеографической адаптации у спортсменов

Методы диагностики	День после переезда													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Наблюдение спортивного врача или тренера	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Вариабельность сердечного ритма	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—
Опросник САН	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—
Контроль веса	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—
Дневник самооценки для спортсмена	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Контроль динамики физического состояния	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—
Анализ показателей периферической крови	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Фитнес-трекеры или смарт-часы	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Примечание: +++ — настоятельно рекомендовано; ++ — рекомендовано; + — на усмотрение спортсмена, тренера или врача команды; — — не использовать.

спортсменом простых методов повышения резервов организма (закаливание, сауна, контрастные водные процедуры и др.).

Использование «долговременной», «предварительной» и «искусственной» адаптации спортсменов, на наш взгляд, физиологически, социально и экономически не оправдано.

При использовании выбранной стратегии и в целях корректной оценки интегральных критериев адаптации рекомендуется анализировать совокупность данных, получаемых при применении следующих общеизвестных методик:

- наблюдение спортивного врача или тренера;
- вариабельность сердечного ритма;
- опросник САН (самочувствие, активность, настроение);
- ежедневный контроль веса тела;
- дневник самооценки для спортсмена;
- оценка тренером физического состояния (контрольные тренировки);
- анализ показателей периферической крови (по возможности).

В табл. 2 представлена рекомендуемая методика диагностики и контроля климатогеографической адаптации у спортсменов с учетом как неспецифических, так и специфических критериев адаптации.

Для мобильной диагностики некоторых специфических критериев адаптации, а именно нормализации сна, рекомендуется использование фитнес-трекеров, отслеживающих качество сна и способных оценить такие показатели, как общее время сна, время, проведенное в кровати, эффективность сна (анализ фаз сна) и время до первого пробуждения.

Помимо анализа сна, фитнес-трекеры позволят спортсмену придерживаться стратегии сохранения «домашнего режима» при переезде в место соревнования с пересечением более трех часовых поясов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях минимизации влияния негативных факторов, обусловленных климатогеографической адаптацией спортсменов, особое внимание следует уделить следующим аспектам: предварительной диагностике состояния здоровья и работоспособности спортсмена при выступлении на соревнованиях; углубленному изучению физиолого-гигиенических особенностей процесса адаптации спортсменов различных видов спорта на различных этапах учебно-тренировочной и соревновательной деятельности; постоянному поиску и совершенствованию средств оптимизации работоспособности спортсмена, в том числе при длительных перелетах и неблагоприятных климатических условиях; разработке новых методов коррекции и повышения тепловой устойчивости спортсмена; ускоренной адаптации к негативным факторам хронобиологической рассинхронизации.

Использование рекомендованных стратегий адаптации и методик диагностики и контроля, отслеживающих как неспецифические, так и специфические критерии адаптации, позволит не пропустить развитие у спортсмена явлений дизадаптации, правильно спланировать и провести коррекцию патологических проявлений, связанных с негативными климатогеографическими факторами.

Литература

- Самойлов А. С., Петрова В. В. Актуальные вопросы адаптации спортсменов к Рио-де-Жанейро. Спортивная медицина: наука и практика. 2016; 4: 27–28.
- Дворников М. В., Брагин М. А., Киш А. А., Петрова В. В. Методика интегральной оценки теплового состояния спортсмена в условиях высоких температур. Медицинская наука и образование Урала. 2017; 4 (92): 118–22.
- Алякринский Б. С., Степанова С. И. По закону ритма. М.: Наука, 1985; с. 90–109.
- Аталиев Я. А., Овезгельдыева Г. О., Григорьян А. Г., Кулиева А. М. Влияние высокой внешней температуры на физическую работоспособность спортсмена. Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2009; 3: 35–39.
- Багмет К. М. Оптимизация подготовки баскетболистов в различных климатических условиях. Москва, 2001. 286 с.
- Баевский Р. М. Проблема прогнозирования состояния организма в процессе его адаптации к различным

воздействиям. В книге: Нервные и эндокринные механизмы стресса. Кишинев: Штиница, 1980; с. 30–61.

7. Разинкин С. М., Берзин И. А., Петрова В. В., Самойлов А. С., Фомкин П. А. Физиолого-гигиеническое обоснование оптимизации процессов адаптации спортсменов к условиям Рио-де-Жанейро (обзор литературы). Медицина экстремальных ситуаций. 2015; 4: 22–32.
8. Разинкин С. М., Самойлов А. С., Королев А. Д., Назарян С. Е. Оценка эффективности методики коррекции психоэмоционального состояния спортсменов сборной России. Медицина экстремальных ситуаций. 2015; 4 (54): 62–67.
9. Агаджанян Н. А. Шабатура Н. Н. Биоритмы, спорт, здоровье. Физкультура и спорт. 1989; 208 с.
10. Ленц Н. А. Подготовка и соревновательная деятельность спортсменов высшей квалификации в различных природно-географических условиях. Москва, 2004; 368 с.
11. Чвырев В. Г., Ажаев А. Н., Новожилов Г. Н. Тепловой стресс. М.: Медицина, 2000; 296 с.
12. Яшина Е. Р., Абрамова Т. Ф., Никитина Т. М. и др. Особенности хронобиологической и климатогеографической адаптации высококвалифицированных спортсменов к условиям Рио-де-Жанейро с учетом особенностей видов спорта. М.: Издательство ООО «НИПКЦ Восход-А», 2016; 512 с.

References

1. Samojlov AS, Petrova VV. Aktual'nye voprosy adaptacii sportsmenov k Rio-de-Zhaneiro. Sportivnaja medicina: nauka i praktika. 2016; 4: 27–28. Russian.
2. Dvornikov MV, Bragin MA, Kish AA, Petrova VV. Metodika integral'noj ocenki teplovogo sostojanija sportsmena v uslovijah vysokih temperatur. Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2017; 4 (92): 118–22. Russian.
3. Aljakrinskij BS, Stepanova SI. Po zakonu ritma. M.: Nauka, 1985; s. 90–109. Russian.
4. Ataliev YaA, Ovezgeldyeva GO, Grigoryan AG, Kulieva AM. Vlijanie vysokoj vneshnej temperatury na fizicheskiju rabotosposobnost' sportsmena. Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta. 2009; 3: 35–39. Russian.
5. Bagmet KM. Optimizacija podgotovki basketbolistov v razlichnyh klimaticeskikh uslovijah. Moskva, 2001; 286 s. Russian.
6. Baevskij RM. Problema prognozirovaniya sostojanija organizma v processe ego adaptacii k razlichnym vozdejstvijam. V knige: Nervnye i jendokrinnye mehanizmy stressa. Kishinev: Shtinica, 1980; s. 30–61. Russian.
7. Razinkin SM, Berzin IA, Petrova VV, Samojlov AS, Fomkin PA. Fiziologo-gigienicheskoe obosnovanie optimizacii processov adaptacii sportsmenov k uslovijam Rio-de-Zhaneiro (obzor literatury). Medicina jekstremal'nyh situacij. 2015; 4: 22–32. Russian.
8. Razinkin SM, Samojlov AS, Korolev AD, Nazarjan SE. Ocenka jeffektivnosti metodiki korrekcii psihojemocional'nogo sostojanija sportsmenov sbornoj Rossii. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2015; 4 (54): 62–67. Russian.
9. Agadzhanyan NA, Shabatura NN. Bioritmy, sport, zdorov'e. Fizkul'tura i sport. 1989; 208 s. Russian.
10. Lenc NA. Podgotovka i sorevnovatel'naja dejatel'nost' sportsmenov vysshej kvalifikacii v razlichnyh prirodno-geograficheskikh uslovijah. Moskva, 2004; 368 s.
11. Chvyrev VG, Azhaev AN, Novozhilov GN. Teplovoj stress. M.: Medicina, 2000; 296 s. Russian.
12. Jashina ER, Abramova TF, Nikitina TM, i dr. Osobennosti hronobiologicheskoy i klimatogeograficheskoy adaptacii vysokokvalificirovannyh sportsmenov k uslovijam Rio-de-Zhaneiro s uchetom osobennostej vidov sporta. M.: Izdatel'stvo ООО "NIPKC Voshod-A", 2016; 512 s. Russian.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Т. И. Ледовская¹, М. Е. Стаценко², С. В. Туркина², Т. А. Коняхина¹, К. С. Юсупов¹, Е. Е. Горбачева^{1,2} ✉

¹ Волгоградский медицинский клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает первое место в мире среди болезней печени. Заболевание характеризуется развитием стеатоза и стеатогепатита, в некоторых случаях прогрессирует до цирроза с или без развития печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у части пациентов. В настоящее время НАЖБП рассматривают как маркер сердечно-сосудистого риска. Кроме того, она может усугублять течение уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что развитие структурно-функциональных изменений сердца, печени и сосудов взаимообусловлены и носят взаимоотягивающий характер. Изучено и отрицательное влияние метаболических факторов (дислипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности) на формирование поражения печени, сердца и сосудов, а сочетание НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний может оказывать влияние на активацию фиброгенеза как в сердце и сосудах, так и в печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, эндотелиальная дисфункция

Вклад авторов: Т. И. Ледовская — идея, анализ и трактовка данных; М. Е. Стаценко, С. В. Туркина — постановка задачи, организация исследования; Т. А. Коняхина — анализ литературы и концептуализация исследования; К. С. Юсупов — поиск литературы, написание статьи; Е. Е. Горбачева — анализ и трактовка данных.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Евгеньевна Горбачева
ул. Ким, д. 24, к. 125, г. Волгоград, 400001, Россия; kasli1@yandex.ru

Статья получена: 07.12.2021 **Статья принята к печати:** 20.12.2021 **Опубликована онлайн:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.045

CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ledovskaya TI¹, Statsenko ME², Turkina SV², Konyakhina TA¹, Yusupov KS¹, Gorbacheva EE^{1,2} ✉

¹ Volgograd Medical Clinical Center of FMBA, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide. It is characterized by hepatic steatosis and steatohepatitis and in some cases can progress to cirrhosis with or without hepatic failure and hepatocellular carcinoma. At present, NAFLD is deemed a predictor of cardiovascular risk. Besides, it can aggravate pre-existing cardiovascular conditions. Structural and functional changes in the heart, liver and blood vessels are interdependent and mutually aggravating. Metabolic factors (dyslipidemia, hyperglycemia and insulin resistance) contribute to hepatic, cardiac and vascular damage, and NAFLD and comorbid cardiovascular disorders together can activate fibrogenesis in the heart, blood vessels and liver.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, fatty steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, endothelial dysfunction

Author contribution: Ledovskaya TI — conceived the idea, performed data analysis and interpretation; Statsenko ME, Turkina SV — formulated the problem and organized the study; Konyakhina TA — performed literature analysis and research conceptualization; Yusupov KS — searched the literature and wrote the manuscript; Gorbacheva EE — performed data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena E. Gorbacheva
Kim, 24, k. 125, Volgograd, 400001, Russia; kasli1@yandex.ru

Received: 07.12.2021 **Accepted:** 20.12.2021 **Published online:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.045

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (такого как экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируют при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [1].

НАЖБП в настоящее время является самым часто встречающимся хроническим заболеванием печени: у жителей экономически развитых стран мира его выявляют в среднем в 25% случаев [2]. Хотя у большинства пациентов диагностируют умеренный стеатоз, примерно в 20–30% случаев развивается стеатогепатит с прогрессирующим

фиброзом, примерно 20% из них в дальнейшем будут иметь цирроз печени с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4].

По данным скрининговой программы DIREG-1 по выявлению распространенности НАЖБП, проведенной в 2007 г. и охватывающей 30 750 человек, в Российской Федерации (РФ) диагноз НАЖБП был поставлен 27% обследуемых, из них 80,3% имели стеатоз, 16,8% пациентов — стеатогепатит и 2,9% пациентов — цирроз печени [5]. Заболеваемость НАЖБП в РФ неуклонно растет, и в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она составила уже 37% [6]. Следует отметить, что у большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и/или с дислипидемией [7].

НАЖБП рассматривают как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раза по сравнению с пациентами

без НАЖБП, причем у женщин, страдающих НАЖБП, он выше, чем у мужчин [8]. Инсулинорезистентность, дислипидемия и ожирение способствуют формированию неблагоприятного прогноза прогрессирования НАЖБП и развития его внепеченочных осложнений. Известно, что НАЖБП является печеночным проявлением метаболического синдрома. Метаболические факторы риска, такие как избыточное питание, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность, ведут к дисфункции висцеральной жировой ткани: повышению синтеза свободных жирных кислот (СЖК), увеличению количества воспалительных цитокинов и снижению адипонектина. Эти изменения способствуют развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, тромбофилии и прогрессированию фиброза печени. НАЖБП приводит к системному отложению триглицеридов, в том числе в ткани миокарда, а также к оксидативному стрессу, что вызывает дисметаболические и дисфункциональные расстройства кардиомиоцитов, способствующие развитию предсердных и желудочковых аритмий, коронарных заболеваний и склерозирования аортальных клапанов. Воспалительные реакции и метаболические нарушения ведут к развитию стеатоза, стеатогепатита и фиброза в печени, а также к развитию атеросклеротических и дисметаболических процессов в миокарде, проявляющихся субклиническим атеросклерозом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), аритмиями, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью и смертью пациента [9].

Необходимо отметить, что пациенты с прогрессирующим фиброзом и стеатозом печени ($F > 3$) имеют самый высокий риск смерти от заболевания печени, а ССЗ проявляются и наиболее распространены у пациентов с НАЖБП уже на ранней стадии заболевания ($F < 3$) [10–12].

Возможные механизмы, лежащие в основе формирования кардиальных осложнений у пациентов НАЖБП [13], представлены на рисунке.

У пациентов с НАЖБП можно наблюдать выраженное ремоделирование сердца: значительное увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большую толщину эпикардального жира и массу миокарда [14]. Фибротические изменения мышцы сердца при ремоделировании миокарда приводят к электрофизиологическим нарушениям и вторичной ишемии. Количество функционирующих кардиомиоцитов снижается, вместе с тем увеличивается содержание адипоцитов. Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, синтезирующий и секретирующий большое количество биологически активных веществ, таких как интерлейкин-6, ренин, ангиотензин I и II, фактор некроза опухоли α , резистин, адипонектин, лептин [15–17]. Липолиз в висцеральной жировой ткани приводит к увеличению секреции СЖК, которые, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой стороны, потенцируют ИР на уровне печени, снижая проницаемость плазматических мембран для глюкозы [16]. Установлено, что уровень висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани у пациентов с НАЖБП достоверно коррелируют с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза [18]. Таким образом, увеличение выраженности висцерального ожирения у пациентов с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [18]. Следует отметить, что секреция провоспалительных цитокинов из эпикардальной жировой ткани в общий кровоток усиливает системную провоспалительную реакцию, что в свою очередь еще больше увеличивает степень кардиометаболических

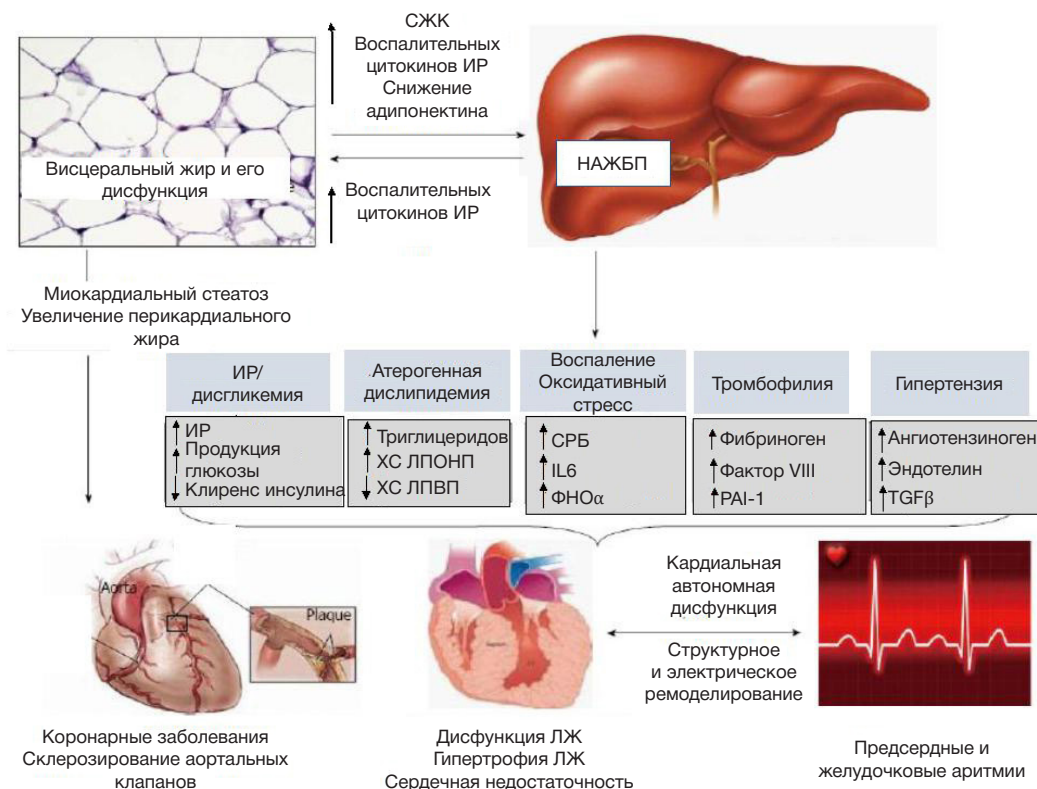


Рис. Возможные механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при НАЖБП. PAI-1 — ингибитор активаторов плазминогена-1; TGF β — трансформирующий фактор роста β ; Plaque — бляшка; IL6 — интерлейкин 6; ИР — инсулинорезистентность; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛЖ — левый желудочек; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеиды очень низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СРБ — С-реактивный белок

нарушений, способствующих отложению эпикардиального жира [19]. Эпикардиальный жир служит источником СЖК, особенно при повышении миокардиальных энергетических потребностей, например, при ишемии [20, 21]. СЖК проникают в миокард из эпикардиального жира и усиливают его стеатоз, что приводит к структурным и функциональным изменениям сердца (увеличению размеров сердца, развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка) [22].

Смертность от ССЗ зависит от стадии НАЖБП и других кардиометаболических факторов риска [23]. Как правило, тяжесть фиброза является определяющим фактором развития ССЗ и смертности от них у пациента с НАЖБП. При развитии неалкогольного стеатогепатита смертность увеличивается на 70% и, прежде всего, из-за увеличения смертности от ССЗ [24]. Пациенты со стеатогепатитом, а также пациенты с НАЖБП и сопутствующим СД2 могут быть отнесены к особой группе риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых событий.

Показано, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, рассчитанной по шкале SCORE, чем в контрольной группе пациентов, не страдающих НАЖБП [25]. Более того, в этом исследовании продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью НАЖБП и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные согласуются с результатами другой работы, где НАЖБП, диагностированная ультрасонографически, была тесно связана с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями [26].

Артериальная гипертензия — самый частый фактор риска возникновения ССЗ. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, 54% всех инсультов и 47% случаев ИБС являются прямым следствием высокого артериального давления [27, 28]. Пациенты с НАЖБП и артериальной гипертензией в популяции составляют 40–70%. Показано, что НАЖБП тесно связана с повышенным риском развития предгипертензии [29].

Среди участников исследования OPERA (проведенного в Финляндии) у страдающих артериальной гипертензией (АГ) средние значения суточного артериального давления (АД) были выше у пациентов с диагностированным стеатозом печени (30,9% против 24,6%; $p = 0,057$) [30]. А в группе пациентов с АГ и НАЖБП вариабельность АД была выше по сравнению с пациентами с изолированной АГ [31]. Пациенты с АГ и НАЖБП имеют большую частоту встречаемости высокого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с изолированной АГ [32].

Системное воспаление, связанное с НАЖБП, может способствовать активации симпатической нервной системы, таким образом вызывая развитие гипертензии. Еще одним механизмом, повышающим артериальное давление, является ИР, приводящая к увеличению свободных жирных кислот и усилению оксидативного стресса [33].

НАЖБП связана с высоким риском коронарного атеросклероза [34, 35], нарушением перфузии миокарда и неблагоприятным исходом после стентирования коронарных артерий из-за высокого риска рестеноза [36, 37]. Эти изменения, прежде всего, ассоциированы с нарушением вазодилатационного ответа, увеличением толщины комплекса интима-медиа коронарных артерий и атеросклеротическим поражением сосудов. По данным метаанализа шести исследований с участием 25 837

пациентов, пациенты с НАЖБП имели значительно более высокий риск клинически выраженной ИБС по сравнению с пациентами без НАЖБП (ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) [38]. Также было выявлено, что неалкогольный стеатоз печени является независимым предиктором образования бляшек в коронарных артериях: в исследовании, проведенном с участием 360 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, отмечены более высокие показатели госпитальной и трехлетней смертности у пациентов с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой [39].

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из частых видов аритмий, наблюдаемых в клинической практике, и ее распространенность возрастает в течение последних десятилетий из-за старения популяции [40]. Исследование, посвященное изучению влияния НАЖБП на риск развития пароксизмов ФП, показало, что у пациентов, страдающих СД2 и НАЖБП, чаще развиваются эпизоды пароксизмальной мерцательной аритмии или постоянная форма мерцательной аритмии по сравнению с пациентами без НАЖБП [41, 42]. Как известно, в основе патофизиологического механизма формирования ФП лежит нарушение внутрипредсердной проводимости. В исследовании, включавшем пациентов с НАЖБП без сахарного диабета, клинически диагностированной АГ, других ССЗ, выявлено увеличение межпредсердного и межжелудочкового интервала на ЭКГ по сравнению с контрольной группой. Эти нарушения связаны со снижением электротрофизиологического ресурса миокарда, когда за счет формирования очагов фиброза снижается скорость проведения импульса по кардиомиоцитам, что приводит к развитию нарушения ритма, в том числе высоких грааций риска. Показано, что НАЖБП является независимым предиктором формирования этих электрофизиологических нарушений [43].

Вариабельность сердечного ритма и удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ, являющиеся маркерами риска развития желудочковой аритмии, тоже ассоциированы с повышением сердечно-сосудистой смертности [33]. Исследование, включившее пациентов с НАЖБП, страдающих СД2 и не имеющих предшествующих заболеваний сердца, выявило, что тяжесть НАЖБП ассоциируется с увеличением интервала QT независимо от возраста, пола, наличия АГ и СД2. Проведенный в этом исследовании анализ подтвердил связь между тяжестью НАЖБП и вероятностью удлинения интервала QT независимо от кардиометаболических факторов риска [44]. Бесспорно, что влияние НАЖБП на развитие желудочковой аритмии остается малоизученным, однако нельзя отрицать участие патофизиологических механизмов, характерных для НАЖБП, в виде хронического воспаления и инсулинорезистентности, в развитии нарушений электрофизиологической функции миокарда.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, сложно диагностируемое и требующее особого подхода к лечению и профилактике. Установлено, что НАЖБП приводит к более тяжелому его течению. Одним из проявлений ХСН является диастолическая дисфункция левого желудочка. Выявлено, что НАЖБП ассоциирована с диастолической дисфункцией левого желудочка, независимо от установленных сердечно-сосудистых факторов риска и наличия метаболического

синдрома [45, 46]. Многоцентровое исследование, включившее 2713 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, продемонстрировало, что у пациентов с НАЖБП было повышено давление наполнения в левом желудочке, увеличен объем левого предсердия, снижена фракция выброса и снижена диастолическая функция, по сравнению с пациентами, не имевшими НАЖБП в анамнезе [47]. Установлена также взаимосвязь между НАЖБП и развитием диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с СД2 [48, 49].

Более того, показано, что у пациентов с НАЖБП чаще возникает ранняя левожелудочковая диастолическая дисфункция [50]. Диастолическая дисфункция свидетельствует о жесткости миокарда и развитии фиброзных изменений в нем. Эти изменения являются проявлением системного фиброза. Кроме того, в нашем исследовании у пациентов с ХСН и НАЖБП было отмечено, что изменения жесткости сосудистой стенки и нарушения микроциркуляции (выявлены патологические гемодинамические типы микроциркуляции с преобладанием шунтового кровотока,

нутритивной недостаточности) коррелировали с изменениями структурно-функционального состояния печени [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для НАЖБП характерно прогрессирование от стеатоза (более 5% жировой инфильтрации гепатоцитов) до неалкогольного стеатогепатита (жировая инфильтрация, включающая некровоспаление) с исходом в фиброз печени, но и развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Наличие НАЖБП является фактором повышенного риска развития кардиоваскулярной коморбидности, предиктором ССЗ и смертности. У пациентов с НАЖБП необходимо как можно раньше проводить скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных с НАЖБП факторов риска. Своевременное, начатое на стадии стеатоза печени, лечение НАЖБП позволит предупредить не только прогрессирование гепатологического заболевания, но и формирование неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у этой категории пациентов.

Литература

1. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
3. Calzadilla Bertot L, Adams L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: E774. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>.
4. Loomba R, Adams L. The 20% rule of NASH progression: the natural history of advanced fibrosis and cirrhosis caused by NASH. *Hepatology*. 2019; 70: 1885–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
5. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG1 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (4): 32–8.
6. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41.
7. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–67.
8. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? *Сердце*. 2011; 10 (4): 224–8.
9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61: 1547–54. DOI: 10.1002/hep.27368.
10. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018; 155: 443–57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034>.
11. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2017; 199–210. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1134>.
12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not nash predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017; 67: 1265–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
13. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, et al. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1246–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4040-6>.
14. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Терапевтический Архив*. 2016; 88 (2): 64–70.
15. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., редакторы. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М., 2004; 449 с.
16. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. *МИА*. 2011; 208 с.
17. Engeli S, Schling P. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35: 807–25.
18. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Косивцова М. А., Бакумов П. А. Структурно-функциональные особенности печени у больных с неалкогольной жировой болезнью в зависимости от выраженности ожирения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 9: 38–44.
19. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2020; 133: 170–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002>.
20. Manzella D, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2769–74.
21. Paolisso G, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 932–37.
22. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6300–2.
23. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease:

- causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 313–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2).
24. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Dourmas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (22): 6820–34. PMID: 26078558.
 25. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012; 32: 945–50.
 26. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: apopulation-based cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4: e004973.
 27. James S, Abate D, Abate K, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018; 392: 1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
 28. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 557–68. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.
 29. Aneni E, Oni E, Martin S, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015; 33: 1207–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000532>.
 30. Vasunta R, Kesäniemi Y, Ylitalo A, Ukkola O. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012; 30: 2015–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283576faf>.
 31. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Aust Med J.* 2013; 6: 325–30. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1648>.
 32. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10 (4): 296–304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
 33. Carnagarin R, Matthews V, Zaldia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *British Journal of Pharmacology.* 2019; 176 (12): 1839–52.
 34. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J.* 2008; 72: 618–25.
 35. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology.* 2015; 274: 693–701.
 36. Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 1810–4.
 37. Shi KQ, Wu FL, Liu WY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Mol Biol Rep.* 2014; 41: 4713–20.
 38. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: S209–S216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.033>.
 39. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1720–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.107>.
 40. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 639–54.
 41. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2013; 125: 301–9.
 42. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PloS One.* 2013; 8: e57183.
 43. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ultrason Imaging.* Epub. 07/08/2015.
 44. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24: 663–9.
 45. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 — коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (5): 103–109.
 46. Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 23.
 47. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 2015; 62: 773–83.
 48. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 389–95.
 49. Mantovani A, Zoppini G, Targher G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic individuals. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35: 215–8.
 50. Mantovani A, Pernigo M, Bergmini C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2015; 10 (8): 234–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0135329.
 51. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А. Возможности коррекции микроциркуляторных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины.* 2016; 6 (6): 42–47.

References

1. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovity SV, Drapkina OM, i dr. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlja terapevtov, tret'ja versija. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. Russian.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73–84.
3. Calzadilla Bertot L, Adams L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: E774. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>.
4. Loomba R, Adams L. The 20% rule of NASH progression: the natural history of advanced fibrosis and cirrhosis caused by NASH. *Hepatology.* 2019; 70: 1885–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
5. Drapkina OM, Ivashkin VT. Jependemologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya nabljudeniya

- DIREG1 01903). Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24 (4): 32–8. Russian.
6. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. Russian.
 7. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–67.
 8. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolicheskij sindrom i serdechno-sosudistye zabolevaniya u zhenshhin. *Naskol'ko veliko vliyanie pola? Serdce*. 2011; 10 (4): 224–8. Russian.
 9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61: 1547–54. DOI: 10.1002/hep.27368.
 10. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018; 155: 443–57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034>.
 11. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2: 2017; 199–210. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1134>.
 12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not nash predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017; 67: 1265–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
 13. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, et al. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1246–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4040-6>.
 14. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Ocenka remodelirovaniya serdechno-sosudistoy sistemy i tolshhiny jepikardial'nogo zhira u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju i metabolicheskim sindromom. *Terapevticheskij Arhiv*. 2016; 88 (2): 64–70. Russian.
 15. Dedov II, Melnichenko GA, redakory. *Ozhirenie: jetiologija, patogenez, klinicheskie aspekty*. M., 2004; 449 s. Russian.
 16. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. *MIA*. 2011; 208 s. Russian.
 17. Engeli S, Schling P. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35: 807–25.
 18. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN, Kosivtsova MA, Bakumov PA. Strukturno-funkcional'nye osobennosti pecheni u bol'nyh s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'ju v zavisimosti ot vyrazhennosti ozhireniya. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2018; 9: 38–44. Russian.
 19. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2020; 133: 170–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002>.
 20. Manzella D, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2769–74.
 21. Paolisso G, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 932–37.
 22. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6300–2.
 23. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 313–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2).
 24. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doulas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (22): 6820–34. PMID: 26078558.
 25. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012; 32: 945–50.
 26. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: apopulation-based cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4: e004973.
 27. James S, Abate D, Abate K, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
 28. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 557–68. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.
 29. Aneni E, Oni E, Martin S, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens*. 2015; 33: 1207–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000532>.
 30. Vasunta R, Kesäniemi Y, Ylitalo A, Ukkola O. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012; 30: 2015–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283576faf>.
 31. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Aust Med J*. 2013; 6: 325–30. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1648>.
 32. Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. Vliyanie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni na pokazateli arterial'noj zhestkosti i risk serdechno-sosudistyh oslozhnenij u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2020; 10 (4): 296–304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. Russian.
 33. Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 2019; 176 (12): 1839–52.
 34. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008; 72: 618–25.
 35. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*. 2015; 274: 693–701.
 36. Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1810–4.
 37. Shi KQ, Wu FL, Liu WY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Mol Biol Rep*. 2014; 41: 4713–20.
 38. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11: S209–S216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.033>.
 39. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017; 120: 1720–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.107>.
 40. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 639–54.
 41. Targher G, Mantovani A, Piccoli I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 125: 301–9.
 42. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty

- liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PloS One*. 2013; 8: e57183.
43. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *UltrasonImaging*. Epub. 07/08/2015.
 44. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 663–9.
 45. Stacenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N. Porazhenie pecheni u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju ishemicheskogo geneza i saharnym diabetom tipa 2 — kovarnyj tandem: vozmozhnosti dopolnitel'noj organoprotektivnoj terapii. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–109. Russian.
 46. Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 23.
 47. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*. 2015; 62: 773–83.
 48. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 389–95.
 49. Mantovani A, Zoppini G, Targher G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic individuals. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 215–8.
 50. Mantovani A, Pernigo M, Bergmini C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2015; 10 (8): 234–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0135329.
 51. Statsenko ME, Turkina SV, Kosivtsova MA. Vozmozhnosti korrekcii mikrocirkuljatornyh narusenij pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016; 6 (6): 42–47. Russian.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Е. В. Мельникова^{1,2} ✉, Н. М. Хасанова^{1,3}, С. Н. Чупрова^{1,4}, А. Н. Усков¹, Н. В. Скрипченко^{1,5}, И. Г. Самойлова¹, Т. Г. Лепихина¹, Г. Е. Иванова^{6,7}¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия³ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия⁶ Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия⁷ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Медицинская реабилитация в наши дни претерпевает существенные изменения. Эта новая, выстраиваемая на основе биопсихосоциальной модели, система, включает в себя оценку ограничений жизнедеятельности, определение реабилитационного диагноза и реабилитационного потенциала, формирование цели и отдельных задач реабилитационных вмешательств, построение и осуществление плана реабилитационных интервенций с последующей оценкой достигнутых результатов. Все эти действия возможны в условиях реализации персонализированного, проблемно-ориентированного и мультидисциплинарного подходов, которые сейчас активно внедряются в клиническую практику. Пандемия новой коронавирусной инфекции определила жизненную необходимость медицинской реабилитации реконвалесцентов инфекционных болезней, принципы и технологии которой не отработаны до настоящего времени. В обзоре представлено состояние современной медицинской реабилитации в детской инфектологии, специфика медицинской реабилитации у детей в условиях инфекционного процесса и после его завершения. Определены основные направления медицинской реабилитации детей с инфекционными болезнями и перспективы ее развития.

Ключевые слова: дети, реабилитация, инфекционные заболевания, МКФ, телемедицина, биопсихосоциальная модель, персонализированный подход, COVID-19

✉ **Для корреспонденции:** Елена Валентиновна Мельникова
ул. профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197022; melnikovae2002@mail.ru

Статья получена: 03.12.2021 **Статья принята к печати:** 16.12.2021 **Опубликована онлайн:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.043

MEDICAL REHABILITATION AND INFECTIOUS DISEASES IN CHILDREN

Melnikova EV^{1,2} ✉, Khasanova NM^{1,3}, Chuprova SN^{1,4}, Uskov AN¹, Skripchenko NV^{1,5}, Samoylova IG¹, Lepikhina TG¹, Ivanova GY^{6,7}¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA, Saint Petersburg, Russia² Private University «Saint Petersburg Medico-Social Institute», Saint Petersburg, Russia³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia⁷ Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of FMBA, Moscow, Russia

Today, medical rehabilitation is undergoing significant transformation. The new system built around the biopsychosocial model includes assessment of physical constraints and rehabilitation diagnosis, determination of rehabilitation potential, formulation of goals and objectives of individual interventions, development of rehabilitation plans, and progress evaluation. All of these rehabilitation components can be implemented using a personalized, problem-oriented, multidisciplinary approach, which is now being actively introduced into clinical practice. The current pandemic of the novel coronavirus infection has demonstrated that medical rehabilitation is crucial for convalescents. However, its principles and techniques have not been fully elaborated yet. This review describes the current state of medical rehabilitation of children with or after infectious diseases and identifies its avenues and prospects.

Keywords: children, rehabilitation, infectious diseases, ICF, telemedicine, biopsychosocial model, personalized approach, COVID-19

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena V. Melnikova
Professora Popova, 9, Saint Petersburg, 197022, Russia; melnikovae2002@mail.ru

Received: 03.12.2021 **Accepted:** 16.12.2021 **Published online:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.043

Медицинская реабилитация в России претерпевает существенные изменения. Новые подходы ориентированы на непривычную для системы здравоохранения биопсихосоциальную модель болезни. В отличие от общепринятой биомедицинской, биопсихосоциальная модель не ограничена нозологическим подходом и рассматривает болезнь как совокупность биологических, психологических и социальных процессов [1]. Реабилитация, основанная на этой модели, дает больше возможностей воздействия на процессы саногенеза, так как происходит не только воздействие на биологические факторы в развитии болезни, но и активное привлечение психологических и социальных подходов.

В течение последних 10 лет в России активно внедряется новая модель медицинской реабилитации, введены новые реабилитационные специальности, необходимые для создания мультидисциплинарной команды: врача физической и реабилитационной медицины и медицинской сестры по реабилитации, подготовлены профессиональные стандарты специалистов по эргореабилитации (эрготерапевт, эргоспециалист), специалиста по физической реабилитации (физический терапевт, кинезиотерапевт), медицинского логопеда, медицинского психолога [2, 3].

Согласно вступившему в силу новому Порядку организации медицинской реабилитации, обязательными

в реабилитационной работе являются мультидисциплинарность и применение Международной классификации функционирования и ограничений жизнедеятельности [4], далее МКФ.

МКФ является отражением биопсихосоциальной модели болезни и системообразующим инструментом в реабилитации: на основе реабилитационного диагноза в категориях МКФ происходит установление цели реабилитации, определение отдельных задач, построение реабилитационного плана с учетом реабилитационного потенциала и контроль результатов реабилитации [5].

Особенность медицинской реабилитации детей в том, что последствия заболевания могут ограничивать развитие растущего ребенка, поэтому необходимы повторные курсы реабилитации, или абилитации, где каждый последующий курс — это продолжение предыдущего. У детей возможно сочетание нескольких инвалидизирующих состояний, в комплексе дающее серьезные нарушения. В детской реабилитации важна продуктивная коммуникация с ребенком и его родителями. Семья и ближайшие родственники — это фактор окружающей среды (код МКФ — e310), который оказывает значимое влияние на состояние ребенка. Многие проблемы ребенка могут быть связаны с индивидуальными установками семьи и ближайших родственников (код МКФ — e410). Физическое окружение имеет огромное значение для ребенка (код МКФ — e1 Продукция и технологии), поскольку развитие навыков и активностей происходит через взаимодействие со средой окружения, которая должна быть развивающей, становясь мощным фактором реабилитации. Ограничение в базовых активностях ребенка, например, в мобильности, может мешать реализации других активностей, что вторично приводит к нарушениям когнитивных процессов.

Современная медицинская реабилитация существенно отличается от прежней модели, что требует осмысления и отработки тактических приемов. Изменения реабилитационных подходов коснутся всех разделов медицины, в том числе и детской инфектологии.

Инфекционные заболевания детей распространены чрезвычайно широко, их доля среди всех заболеваний составляет более 90% [6, 7], причем максимум приходится на острые респираторные инфекции, которые дети переносят в 2,5–2,9 раза чаще, чем взрослые [8]. Значение инфекционных болезней ребенка для его здоровья и дальнейшего развития трудно переоценить, учитывая современные тенденции заболеваемости детей инфекционными болезнями и текущую ситуацию с новой коронавирусной инфекцией, которая демонстрирует, что одной из основных угроз для жизни и здоровья человечества являются инфекционные агенты. В настоящее время возвращаются «старые» инфекции и появляются «новые», огромной проблемой становится прогрессирующая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в сочетании с трансформацией микробиома человека и изменением популяционного иммунитета у населения, растет суммарный экономический ущерб от инфекционных заболеваний [9, 10].

В ходе подготовки обзора были изучены доступные публикации, в том числе в базах Pubmed, e-library, Cochrane library, касающихся реабилитации детей с инфекционными заболеваниями. Глубина поиска составила 10 лет.

Нейроинфекции

Нейроинфекции занимают одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний детского возраста. В

резидуальном периоде нейроинфекций у половины детей имеется инвалидизация со стойкими органическими симптомами [11, 12]. Исходы могут быть обусловлены возрастом заболевшего ребенка и связанными с ним онтогенетическими этапами созревания мозга, когда часть структур центральной нервной системы в большей степени подвержена влиянию патогенных факторов. Это особенно значимо в случае предшествующего поражения нервной системы [11].

Авторы публикаций отмечают востребованность реабилитации ввиду наличия тяжелых последствий нейроинфекций и важность проведения реабилитационных мероприятий в остром периоде заболевания, поскольку их раннее начало может определять реабилитационный потенциал и обеспечивать профилактику осложнений и инвалидизации [13].

В публикациях, посвященных исходам нейроинфекций, отмечена недостаточная изученность механизмов формирования неврологического дефицита и когнитивных расстройств, немногочисленность метаанализов и трудности в формулировке выводов [14–17]. Долговременные неврологические последствия, снижающие качество жизни пациентов, достигают 25–63% [17, 18]. В изучении исходов нейроинфекции авторы уделяют внимание вопросам вакцинопрофилактики, преморбидного фона, срокам госпитализации, времени начала и выбору антимикробной терапии, глюкокортикоидов, нутритивному статусу, проблемам обезвоживания [14, 19–22]. К сожалению, влияние реабилитации на исходы инфекций нервной системы почти не обсуждается.

Реабилитационные проблемы у детей, перенесших инфекционное поражение нервной системы, могут быть разнообразными по форме и тяжести. Это когнитивные нарушения, вегетативные проявления различной тяжести, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, центральные или периферические парезы, координаторные и речевые нарушения, различные формы эпилепсии и др. [6]. При метаанализе 868 случаев менингококкового менингита [17] в 18% случаев из них были выявлены остаточные явления в виде потери слуха (5,4%), рубцевания кожи (5,4%), нарушение функции почек (2,6%) и судорог (2,5%). При серозных менингитах у детей в периоде реконвалесценции отмечены церебрастения (40–85% случаев) и снижение «оперативной памяти» (24%), проблемы в 20–40% случаев сохраняются до полугода [23]. Представлены также гипертензионный синдром (13%), дизэнцефальные проявления (16%) и очаговые симптомы (10%). Через год после заболевания могут сохраняться астено-невротический (35%) и гипертензионный (19%) синдромы, симптоматическая эпилепсия (3%) [6]. После перенесенного инфекционного энцефалита может происходить значительное функциональное снижение [24, 25]. Почти 80% пациентов, перенесших энцефалит, имеют нейropsychологические нарушения. Описаны нарушения внимания и поведения, эмоциональные нарушения в течение трех лет после завершения острой фазы заболевания [26, 25].

Согласно американскому исследованию, у 37 из 55 детей с неврологическими последствиями клещевого энцефалита, перенесенного в 2004–2008 гг., через 2–5 лет выявляли когнитивный дефицит, головную боль, усталость и раздражительность. Более трети детей, по опросу родителей или учителей, имели проблемы с поведением, мотивацией и рабочей памятью [27]. Похожие данные имеются в исследованиях, проведенных на территории

Швеции, Китая, России. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью в виде ранних или отдаленных последствий клещевого энцефалита выявлен у 50% детей [27–29]. Одной из значимых проблем является постинфекционная эпилепсия. В остром периоде энцефалита судорожный синдром может возникать более чем в половине случаев [30]. Помимо основных проблем, связанных с судорожным синдромом, у пациентов с постинфекционной эпилепсией отмечен повышенный риск депрессии и тревоги [31].

По результатам общенационального популяционного когортного исследования из датских регистров, в период 1980–2008 гг. получены данные о более низком уровне образования и экономической самостоятельности, значительном сокращении социальной занятости и повышении потребности в пенсии по инвалидности у взрослых, перенесших нейроинфекции в детском возрасте [32].

Канадскими учеными была сделана попытка провести метаанализ 20 исследований из 12 737 источников, посвященных реабилитации после перенесенного инфекционного энцефалита. В девяти исследованиях использовали когнитивную терапию, в пяти — поведенческую, в двух работах рассматривали физическую терапию, и в четырех — комплексную реабилитацию. К сожалению, из-за малого размера выборки в каждом случае (не более 25 пациентов) и из-за клинической и методологической неоднородности ожидаемый метаанализ провести не удалось [33, 34].

Еще в одном исследовании было показано, что качество жизни через шесть месяцев после перенесенного энцефалита у взрослых и детей снижено, особенно в детской когорте [35, 36].

У детей перенесших герпетический энцефалит отмечены следующие возрастные особенности: до одного года жизни — полиморфная неврологическая картина (тетрапарезы, гидроцефалия, симптоматическая эпилепсия, задержка психического развития), у детей 1–3 лет жизни — двигательные нарушения и задержка речевого развития, у детей дошкольного возраста — атаксия, неврозы и неврозоподобные состояния, у школьников — нарушения эмоционально-волевой сферы, гипоталамические расстройства, интеллектуальные нарушения [6].

Демиелинизирующие очаговые поражения ЦНС у детей, вызванные инфекционными агентами, в 30% случаев могут формировать остаточный неврологический дефицит или в 20% случаев иметь прогрессирующее течение с формированием грубого полисиндромного неврологического дефицита. Инфекционные поражения спинного мозга и периферической нервной системы у детей встречаются в виде миелопатии, миелополинейропатии, полинейропатии, невропатии лицевого, полирадикулопатии [6].

В качестве реабилитационных мероприятий предлагают такие меры, как ранняя двигательная активность, ЛФК, массаж, восстановление речевых функций, психотерапия, позиционирование, профилактика пролежней, контрактур, пневмонии, тромботических осложнений. Предлагается использовать этапную двигательную реабилитацию с восстановлением отдельных компонентов двигательного акта, усилением проприоцепции, восстановлением простых содружественных движений, тренировкой различных вариантов межсуставного взаимодействия, восстановлением двигательных навыков. В случаях

периферических парезов при миелитах, полиомиелитах для ликвидации воспалительных изменений, улучшения трофических процессов предлагается проводить электростимуляцию, парафиновые или озокеритовые аппликации, гимнастические физические упражнения (общеразвивающие и дыхательные), специальные упражнения для пораженной конечности, гидрокинезотерапию. При полинейропатиях для купирования боли и вегетативно-трофических расстройств, восстановления двигательных функций рекомендованы двух- и четырехкамерные ванны, диадинамические токи, синусоидально-модулированные токи, интерференционные токи, ультразвук или ультрафонофорез, переменное магнитное поле, озокеритовые аппликации, комплексная магнитно-лазерная терапия. Рассматриваются кинезотерапия, роботизированная терапия при восстановлении двигательных функций, использование вертикализаторов, динамических параподиумов, динамическая проприоцептивная коррекция, логопедические методы, терапия с использованием биологической обратной связи [6].

Справедливо обсуждается необходимость комплексной реабилитации и динамического наблюдения за больными — одно из условий полного выздоровления, прежде всего для пациентов раннего детского возраста, у которых система иммунитета окончательно не сформирована, и угроза развития тяжелых осложнений после болезни более чем реальна [13].

Острые заболевания органов пищеварения

Острые заболевания органов пищеварения (желудочно-кишечного тракта, или ЖКТ) инфекционной этиологии занимают одно из ведущих мест среди случаев заболеваемости в мире и в России [37, 38]. В 20–30% случаев после перенесенной острой кишечной инфекции развиваются функциональные гастроинтестинальные расстройства [13]. Известно, что острые кишечные инфекции способствуют формированию дисбиотических и аллергических состояний, изменяют реактивность иммунной системы организма, запуская развитие аутоиммунных расстройств, участвуют в формировании патологии органов ЖКТ, оказывая отрицательное влияние на физическое и психическое развитие детей [39]. Часто (до 30%) после острой кишечной инфекции у детей возникает синдром раздраженного кишечника. Имеются данные о высоком риске развития у детей через шесть месяцев после острой инфекционной диареи, функциональных расстройств желчевыводящих путей, поджелудочной железы и кишечника в четверти случаев [39]. У детей-реконвалесцентов кишечных инфекций возможны также обострение атопического дерматита и отставание в физическом развитии, что требует проведения реабилитации с началом в подостром периоде кишечной инфекции [13].

Основные задачи на первом и последующих этапах реабилитации следующие: коррекция дисбиоза кишечника (с использованием электрофореза микроэлементов на область живота, микроволновой терапии сантиметрового диапазона [40–42]; коррекция функциональных и морфологических изменений слизистой оболочки кишечника (крайне высокочастотная терапия, низкоэнергетическое лазерное излучение [43], коррекция моторно-эвакуаторной функции толстой кишки (амплипульстерапия, интерференцтерапия, диадинамотерапия, локальная воздушная криотерапия,

лечебный массаж [40]; коррекция астено-вегетативных нарушений (магнитотерапия, частотно-резонансная терапия [44]; гидротерапия [40].

Недостаточно уделяется внимания реабилитации детей, имеющих в постинфекционном периоде нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, хотя частота встречаемости таких нарушений высока [45]. Реабилитация при кардиальной патологии инфекционного генеза у детей крайне актуальна из-за возможности серьезных осложнений. Авторы публикаций указывают на необходимость своевременной диагностики изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с инфекцией [46, 47].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19

В типичных случаях у детей и подростков данное заболевание проявляется респираторным и гастроинтестинальным синдромами [48–50]. В 11–46% оно протекает как коинфекция с другими респираторными вирусами [51]. Инфекция COVID-19 часто протекает тяжелее у детей с отягощающими факторами: в раннем возрасте, с заболеваниями сердца и сосудов, хроническими легочными заболеваниями, иммуносупрессией [51–54].

Поражения органов и систем у детей при COVID-19, преимущественно требующие реабилитации, представлены легочными поражениями [55, 56], сердечно-сосудистыми нарушениями [49], неврологическими [57] и желудочно-кишечными [58, 59] расстройствами. Описан широкий спектр неврологических нарушений при COVID-19: краниальные мононевропатии в виде аносмии, агевзии/дисгевзии, острая воспалительная полинейропатия Гийена-Барре, поражения головного и спинного мозга [57]. Особо следует выделить такое неврологическое проявление COVID-19 у детей, требующее наблюдения и реабилитации, как постинфекционный астенический синдром, который у 30% пациентов сохраняется в течение 1–2-х месяцев. Клинически проявляется повышенной истощаемостью психических и физических функций с повышенной утомляемостью, слабостью [60, 61]. Независимо от механизмов развития, формы и тяжести, стойкие нарушения нервной системы, требующие дальнейшей реабилитации, представлены астеническим синдромом; вегетативными нарушениями; центральными или периферическими парезами; координаторными нарушениями; судорожным синдромом; нарушением психоречевых функций.

Наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19, показали, что в медицинской реабилитации нуждаются все дети независимо от тяжести перенесенной инфекции, в том числе в бессимптомной или легкой форме. Возможность нарушений функционального состояния не только органов дыхания, но и других систем детского организма обосновывает необходимость проведения комплексных реабилитационных мероприятий у таких пациентов. В реабилитационном процессе широко применяют методы физиотерапии, бальнео-пелоидотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии и др. [62]. Мероприятия по медицинской реабилитации при COVID-19 у детей основаны на тех же принципах, что и у взрослых с учетом возрастных особенностей и толерантности к физическим и иным видам нагрузки [63].

Медицинскую реабилитацию детей после COVID-19, как и все другие виды детской медицинской реабилитации,

проводят в соответствии с нормативными документами. Задачами реабилитации при коронавирусной инфекции являются тренировка и восстановление компенсаторных возможностей бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы.

При патологии бронхолегочной системы, ассоциированной с COVID-19, рекомендовано использовать респираторную и психологическую реабилитацию, нутритивную поддержку, физические методы при бронхообструктивном синдроме (ингаляционная терапия, галотерапия) [50]. Для поддержки дыхательной мускулатуры авторы рекомендуют чрескожную электростимуляцию диафрагмы, коррекцию мукостаза, дыхание с форсированным выдохом (huffing), аутогенный дренаж. При неврологических расстройствах в реабилитации детей с COVID-19 в зависимости от возраста, ведущего патологического синдрома и степени двигательных нарушений рекомендуют миорелаксирующие процедуры, тренировку моторных навыков, навыков, облегчающих самообслуживание; миостимулирующие и моторно-корригирующие методы, коррекцию астено-невротических проявлений. У детей с заболеваниями органов пищеварительной системы, ассоциированными с COVID-19, для коррекции моторно-эвакуаторной функции толстой кишки советуют применять по показаниям амплипульстерапию, интерференцтерапию, локальную воздушную криотерапию, диадинамотерапию, лечебный массаж, хвойные ванны, микроволновую терапию (детям с двух лет).

Насколько разработана система медицинской реабилитации в детской инфектологии на сегодняшний день? Анализ литературы показал малое число публикаций, посвященных анализу эффективности как отдельных реабилитационных технологий, так и общих подходов, практически полное отсутствие рекомендаций по контролю толерантности к реабилитационным нагрузкам. Достаточно редко используется МКФ, нет учета ограничений активности и участия, не рассмотрены варианты влияния окружающей среды, в том числе родителей и семьи на функционирование ребенка, перенесшего инфекционное заболевание. Не представлены публикации об эффективности ранней реабилитации в условиях реанимации. Совершенно очевидно, что на данном этапе медицинскую реабилитацию детей с инфекционными заболеваниями осуществляют по старым лекалам биомедицинской модели. Однако о назревшем переходе к новой модели свидетельствуют пока немногочисленные публикации, в которых мы нашли обоснование персонализированного, проблемно-ориентированного и мультидисциплинарного подходов.

Особого внимания заслуживает обоснование необходимости проведения персонализированных реабилитационных мероприятий детям, перенесшим различные инфекционные заболевания с определением нарушений структуры и функций организма в категориях МКФ [64]. В данном исследовании была проведена оценка состояния здоровья 103 детей, выписанных из отделений респираторных, кишечных инфекций, нейроинфекций и отделения гепатитов (таблица). Установлены пять групп детей в соответствии со степенью нарушенных функций организма по МКФ. Более 36% обследованных нуждались в проведении медицинской реабилитации. Были сделаны выводы о потенциале МКФ для составления индивидуального плана реабилитации с контролем его выполнения и оценкой эффективности.

Таблица. Домены нарушений функций и структур у детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний (с разрешения из [64])

Клинические примеры (диагнозы)	Домены и категории нарушений функций и структур	
	Буквенно-цифровой код	Детализация доменов и категорий
Затяжная желтуха новорожденных	b 598.1	Легкие нарушения функции пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма, другие уточненные
Вирусный гепатит В	b 515.1 b 525.1 b 535.1 s560.17	Легкие нарушения функции пищеварения Легкие нарушения функции дефекации Легкие нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Легкие качественные изменения структуры печени
Хронический цитомегаловирусный гепатит с исходом в фиброз	b 515.2 b 525.2 b 535.2 s560.27	Умеренные нарушения функции пищеварения Умеренные нарушения функции дефекации Умеренные нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные качественные изменения структуры печени
Аутоиммунный гепатит с высокой степенью активности, формирующий цирроз	b 515.3 b 520.3 b 525.2 b 530.3 b 535.3 b 550.2 b 430.3 b 435.3 s560.37	Тяжелые нарушения функции пищеварения Тяжелые нарушения функции ассимиляции Умеренные нарушения функции дефекации Тяжелые нарушения функции сохранения массы тела Тяжелые нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные нарушения функции терморегуляции Тяжелые нарушения функции системы крови Тяжелые нарушения функции иммунной системы Тяжелые качественные изменения структуры печени
TTV-гепатит на фоне жирового гепатоза, метаболический синдром, бронхиальная астма	b 515.3 b 520.3 b 540.3 b 545.2 b 555.2 b 440.1 b 455.2 b 460.2 s560.37	Тяжелые нарушения функции пищеварения Тяжелые нарушения функции ассимиляции Тяжелые нарушения общих метаболических функций Умеренные нарушения водного, минерального, электролитного баланса Умеренные нарушения функции эндокринных желез Легкие нарушения функции дыхания Умеренные нарушения функции толерантности к физической нагрузке Умеренные нарушения ощущений, связанных с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательных систем Тяжелые качественные изменения структуры печени
Дисбактериоз вследствие сальмонеллеза	b 515.2 b 520.2 b 525.2 b 530.2 b 535.2 b 540.2	Умеренные нарушения функции пищеварения Умеренные нарушения функции ассимиляции Умеренные нарушения функции дефекации Умеренные нарушения функции сохранения массы тела Умеренные нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные нарушения общих метаболических функций
Менингит энтеровирусный	b 126.1 b 130.1 b 134.1 b 147.1	Легкие нарушения темперамента и личностных функций Легкие нарушения волевых и побудительных функций Легкие нарушения функции сна Легкие нарушения психомоторных функций
Гемофильный менингит	b 126.3 b 130.3 b 134.3 b 147.3 s130.27	Тяжелые нарушения темперамента и личностных функций Тяжелые нарушения волевых и побудительных функций Тяжелые нарушения функции сна Тяжелые нарушения психомоторных функций Умеренные качественные изменения структуры мозговых оболочек
Обструктивный бронхит	b 440.1 b 435.1	Легкие нарушения функции дыхания Легкие нарушения функции иммунной системы
Хронический бронхолит, диффузные бронхоэктазы, ХДН 1-й ст.	b 410.2 b 440.2 b 435.2 b 455.2 b 460.2 s410.27 s430.273	Умеренные нарушения функции сердца Умеренные нарушения функции дыхания Умеренные нарушения функции иммунной системы Умеренные нарушения функции толерантности к физической нагрузке Умеренные нарушения ощущений, связанных с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательных систем Умеренные качественные изменения структуры сердечно-сосудистой системы Умеренные качественные с обеих сторон изменения структуры дыхательной системы

Эта работа была в целом пионерской. В ней еще отсутствует попытка рассмотреть ограничения активности и участия пациентов, а также влияния окружающей среды на функционирование больных.

Работы о возможностях применения МКФ у детей при нарушениях слуха и речи в аспекте психического здоровья [65] и при планировании реабилитации у детей с речевыми нарушениями [66] были опубликованы чуть ранее.

Ряд авторов справедливо обращают внимание на экономическую эффективность реабилитации [67], способной обеспечить максимальную социальную и бытовую адаптацию и улучшение качества жизни детей, перенесших нейроинфекцию [68]. Согласно классическим

представлениям, приветствуется преимущество и строгая последовательность мероприятий на различных этапах реабилитации в совокупности с сочетанием ее различных методов. Важным является требование соответствия реабилитационных мероприятий состоянию больного и постоянного динамического контроля за состоянием пациентов [69].

Сравнительно недавно к серьезным реабилитационным методам у детей, осуществляемым на стационарном этапе наряду с физическими методами лечения и психотерапией, стали относить нутритивную поддержку [70].

Исследователи подчеркивают важную роль родителей и семьи в процессе реабилитации детей и необходимость

включения семьи в реабилитационный процесс, что позволит обеспечить возможность длительного и длительного воздействия на организм ребенка [71].

Остро ставится вопрос о необходимости создания службы с четкими правилами маршрутизации пациентов в зависимости от тяжести инфекционного заболевания, о необходимости максимально ранней реабилитации и адресном применении отдельных методов реабилитации [72–75]. В последние несколько лет в литературе очень активно обсуждают новое направление в реабилитации — телереабилитацию — в виде «удаленного» контроля за выполнением программы и состоянием пациента [76–78].

Появляются программные продукты, способные оказывать содействие в составлении программы реабилитации, одним из инструментов принятия решения об объеме вмешательства может стать разработанная система поддержки принятия врачебного решения в реабилитации детей [79]. Примером использования такого инструмента является предложенное британскими исследователями руководство и дневник для родителей детей, переболевших менингитом [80]. Разработка таких инструментов реабилитации при основном спектре детских инфекционных заболеваний — значимый шаг на пути использования биопсихосоциального подхода к пациенту и его семье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еще раз следует подчеркнуть, что в литературных источниках последних лет практически отсутствуют

систематические обзоры и оригинальные исследования по подбору программ реабилитации при инфекционных заболеваниях у детей. Большинство опубликованных работ лишь освещают методики медицинской реабилитации для детей с различной инфекционной патологией. Это, безусловно, ставит задачу проведения соответствующих научных исследований с качественной статистической обработкой полученных данных.

Однако следует учесть, что организация таких исследований с применением биомедицинских подходов в реабилитации успеха не принесет. Примером тому может служить уже приведенная ранее неудачная попытка метаанализа реабилитации после инфекционного энцефалита [34]. В реабилитации для систематизации подходов необходима МКФ как классификационная система и основа формирования реабилитационного диагноза. Придется принять мультидисциплинарность для проведения реабилитационной диагностики (в том числе оценки активности и участия, влияния факторов среды), учитывать выбор цели реабилитационных вмешательств и регламент их проведения.

Хочется надеяться, что медицинская реабилитация детей с инфекционными заболеваниями, будучи крайне востребованной, находится на пути систематизации и внедрения новых методологических подходов, в результате чего она станет более эффективной и обеспечит улучшение жизнедеятельности и качества жизни пациентов и их родителей, а также создаст экономические выгоды государству, сохранив для общества здоровых граждан.

Литература

- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8; 196 (4286): 129–36. DOI: 10.1126/science.847460.
- Иванова Г. Е., Белкин А. А., Беляев А. Ф., Бодрова Р. А., Буйлова Т. В., Мельникова Е. В. и др. О подготовке кадров в области медицинской реабилитации. *Врач по физической и реабилитационной медицине. Вестник восстановительной медицины*. 2017; 2 (78): 4–9.
- Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В., Иванова Г. Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 2 (78): 16–22.
- Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: 54-й сессия ассамблеи Всемирной Организации Здравоохранения 22 мая 2001 года. Библиотечная служба ВОЗ. Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов Министерства труда и социального развития Российской Федерации; 2003. 228 с.
- Мельникова Е. В., Буйлова Т. В., Бодрова Р. А., Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Иванова Г. Е. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 6 (82): 7–20.
- Карась А. Ю., Колоколов О. В., Лобачева А. В. Реабилитация детей, перенесших острые нейроинфекции: возможности перспективы. В сборнике: *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2012; 2 (9): 687–717.
- Лобзин Ю. В., Коновалова Л. Н., Скрипченко Н. В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. *Медицинские науки*. 2017; 60 (2): 8–22.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. 254 с.
- Лобзин Ю. В., Рыжкова С. В., Усков А. Н., Скрипченко Н. В., Федоров В. В. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27 (4): 119–133.
- Бельтикова А. А., Кашуба Э. А., Любимцева О. А., Петрушина А. Д. Инфекции у детей: мифы и реальность. Наука и образование: современные тренды. 2015; (X): 6–11.
- Скрипченко Н. В., Егорова Е. С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111 (9): 28–31.
- Широкова А. С., Скрипченко Н. В., Захарычева Т. А., Протасеня И. И. Особенности периода реконвалесценции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015; 3 (45): 19–24.
- Пронина Е. В., Скрипченко Н. В., Иванова М. В., Гончар Н. В., Бехтерева М. К., Бабаченко И. В. и др. К вопросу об организации отделений реабилитации в стационарах инфекционного профиля для детей — реконвалесцентов инфекционных заболеваний. *Детские инфекции*. 2014; (4): 50–55.
- Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (9): CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
- Dorsett M, Liang S. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016; 34 (4): 917–42.

16. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014; (14): 397–405.
17. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (8): 27–35. DOI: 10.1093/cid/civ0287.
18. Wang C, Xu H, Deng J, Yu H, Chen Y, Wang S et al. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: a retrospective multicenter study. *Infect Drug Resist*. 2019; (12): 1501–12. DOI: 10.2147/IDR.S193671.
19. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10): CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.
20. Wall EC, Ajdukiewicz KM, Bergman H, Heyderman RS, Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (2): CD008806. DOI: 10.1002/14651858.CD008806.pub3.
21. Maconochie IK, Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (11): CD004786.
22. Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (4): 422–30. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30114-7.
23. Скрипченко Н. В., Иванова М. В., Вильниц А. А., Скрипченко Е. Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; (4): 9–22.
24. Самойлова И. Г. Экономическая эффективность реабилитации детей после нейроинфекций. *Вятский медицинский вестник*. 2019; (1): 64–6.
25. Pillai SC, Mohammad SS, Hachon Y, Tantsis E, Prelog K, Barnes EH et al. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia*. 2016; 57 (1): 7–11. DOI: 10.1111/epi.13253.
26. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. *Clinical Med London*. 2018; 18 (2): 155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155.
27. Fowler A, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr*. 2013; 163 (2): 555–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.037.
28. Карлов В. А., Морозова Е. А., Ратнер Ф. Л., Морозов Д. В., Петрова А. В., Багирова С. Ф. и др. Особенности течения эпилепсии и когнитивные расстройства у детей с перинатальной патологией мозга. *Психическое здоровье*. 2017; 15 (1): 29–37.
29. Michaeli O, Kassir I, Shachor-Meyouhas Y. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): e546–52. DOI: 10.1542/peds.2013-3010.
30. Huang L, Yu D, Luo R, Li M, Zhou H, Cai XT et al. Risk factors and prognosis of secondary epilepsy in children with viral encephalitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017; 48 (2): 257–62.
31. Pandey S, Rathore C, Michael BD. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 22 (5). DOI: 10.1002/14651858.CD010247.pub2.
32. Roed C, Sørensen HT, Rothman KJ. Employment and disability pension after central nervous system infections in adults. *Am J Epidemiol*. 2015; 181 (10): 789–98. DOI: 10.1093/aje/kwv359.
33. Christie S, Chan V, Mollayeva T, Colantonio A. Rehabilitation interventions in children and adults with infectious encephalitis: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016; 6 (3): e010754. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010754.
34. Christie S, Chan V, Mollayeva T, Colantonio A. Systematic review of rehabilitation intervention outcomes of adult and pediatric patients with infectious encephalitis. *BMJ*. 2018; 8 (5): e015928. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015928.
35. Ramanuj PP, Granerød J, Davies NWS. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103496. DOI: 10.1371/journal.pone.0103496.
36. Морозова Е. А., Ертахова М. Л. Исходы нейроинфекций и их предикторы. *Русский журнал детской неврологии*. 2020; 15 (3–4): 55–64.
37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с.
38. Мазанкова Л. Н., Горбунов С. Г. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последипломного образования врачей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57 (1): 4–7.
39. Горелов А. В., Григорович М. С. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы, их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. Москва – Киров, 2012; 206 с.
40. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (Covid-19) в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2020; 40 с.
41. Галимзянова А. Ш., Шарафеева Е. Е., Комина А. Н. Основные принципы физиотерапии. *Педиатрический вестник южного Урала*. 2013; (2): 58–61.
42. Горбачева К. В. Возможность коррекции дисбиоза кишечника при применении методов физиотерапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011; (2–3): M19–M20.
43. Хан М. А., Тальковский Е. М. Восстановительное лечение детей с воспалительными заболеваниями толстой кишки. *Вестник восстановительной медицины*. 2012; 4 (50): 46–50.
44. Лагунова Н. В., Марчукова А. Ю., Лебедева Т. Н. Применение частотно-резонансной терапии в санаторно-курортной реабилитации детей с синдромом раздраженного кишечника. *Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина. Фармация*. 2017; 5 (254): 52–58.
45. Бабаченко И. В., Левина А. С., Чупрова С. Н., Шарипова Е. В. Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей. *Журнал Инфектологии*. 2016; 8 (4): 20–25.
46. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011; Приложение № 6: 2–60.
47. Никитина И. Л., Вершинина Т. Л. Миокардит у детей: проблемы и решения. *Медицинский совет*. 2017; (1): 238–45.
48. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19, an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39 (5): 355–68.
49. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China — the character of children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9 (1): 707–13. DOI: 10.1080/22221751.2020.1744483.
50. Лобзин Ю. В., Черкашина И. В., Самойлова И. Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (3): 64–74.
51. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200834.
52. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718.
53. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. Коронавирусная инфекция у детей. *Журнал педиатрии им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 270–8.

54. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Infectious Diseases Society of America*. 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa225.
55. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718.
56. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 689–96. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
57. Белопасов В. В., Яшу Я., Самойлова Е. М., Баклаушев В. П. Поражение нервной системы при Covid-19. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 60–80.
58. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
59. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
60. Panda PK, Sharawat IK. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) and children: pediatric neurologist's perspective. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87 (7): 556–7. DOI: 10.1007/s12098-020-03326-8.
61. Копишинская С. В., Жаринова Н. О., Величко И. А., Жукова Н. Г., Буцев В. В., Коробейников И. В. и др. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19. *Нервно-мышечные болезни*. 2020; 10 (1): 31–42. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-31-42.
62. Петрова М. С., Хан М. А. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (4): 4–12.
63. Временные методические рекомендации Минздрава России «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 2 (31.07.2020).
64. Скрипченко Н. В., Пронина Е. В., Лепихина Т. Г., Владимиров О. Н., Иванова М. В., Гончар Н. В. и др. Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *Педиатрия*. 2015; VI (3): 41–47.
65. Карауш И. С., Куприянова И. Е. Возможности применения Международной классификации функционирования в изучении психического здоровья детей с сенсорными нарушениями. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014; 24 (4): 62–68.
66. Westby C. Application of the ICF in children with language impairments. *Seminars in speech and language*. 2007; 28 (4): 265–72.
67. Батышева Т. Т., Лильин Е. Т., Квасова О. В., Глазкова С. В. Сравнительные проблемы реабилитации. *Детская и подростковая реабилитация*. 2015; 1 (24): 11–14.
68. Самойлова И. Г. Экономическая эффективность реабилитации детей после нейроинфекций. *Вятский медицинский вестник*. 2019; 1 (61): 64–66.
69. Лобзин Ю. В., Захаров В. И. Медицинская реабилитация инфекционных больных и динамический контроль за переболевшими. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Сеченова, 2015; 184 с.
70. Лайшева О. А. Восстановительное лечение в педиатрии. *Физкультура и спорт*. 2016; 1 (133): 29–35.
71. Хан М. А., Туленкова Т. Е. Абилизация детей групп перинатального риска в центре здоровья. *Вестник восстановительной медицины*. 2014; 4 (62): 57–63.
72. Самойлова И. Г. Перспективы развития медицинской и социальной реабилитации детей, перенесших нейроинфекции. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2017; (1): 42–46.
73. Самойлова И. Г. Доступность и качество организации медицинской реабилитации детей после нейроинфекций. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018; 21 (3–4): 126–8. DOI: 10.18821/1560-9537-2018-21-3-126-12.
74. Батышева Т. Т., Крапивкин А. И., Царегородцев А. Д., Сухоруков В. С., Тихонов С. В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (6): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15.
75. Маматова Д. М. Медицинская реабилитация в период выздоровления после инфекционных заболеваний. *Вестник науки*. 2021; 2–4 (37): 81–84.
76. Adams R, Jones A, Lefmann S, Sheppard L. Rationing is a reality in rural physiotherapy: a qualitative exploration of service level decision-making. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 121.
77. Самойлова И. Г. Прошлое, настоящее и будущее в реабилитации детей, перенесших нейроинфекции. *Детская и подростковая реабилитация*. 2018; 2 (34): 19–26.
78. Демченко Е. А., Красникова В. В., Янишевский С. Н. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26 (3): 327–42.
79. Эбиен Ч. Д., Жукова М. А. Использование систем поддержки принятия врачебных решений в неврологии. *E-Scio*. 2021; 6 (57): 247–56.
80. Available from: <https://www.physio.co.uk/what-we-treat/paediatric/conditions/toddlers/ meningitis.php>.

References

1. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8; 196 (4286): 129–36. DOI: 10.1126/science.847460.
2. Ivanova GE, Belkin AA, Beljaev AF, Bodrova RA, Bujlova TV, Melnikova EV, i dr. O podgotovke kadrov v oblasti medicinskoj rehabilitacii. *Vrach po fizicheskoj i reabilitacionnoj medicine*. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2017; 2 (78): 4–9. Russian.
3. Shmonin AA, Malceva MN, Melnikova EV, Ivanova GE. Bazovye principy medicinskoj rehabilitacii, reabilitacionnyj diagnost v kategorijah MKF i reabilitacionnyj plan. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2017; 2 (78): 16–22. Russian.
4. Mezhdunarodnaja klassifikacija funkcionirovanija, ogranichenij zhiznedejatel'nosti i zdorov'ja: 54-j sessija assamblei Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya 22 maja 2001 goda. Bibliotecnaja sluzhba VOZ. Sankt-Peterburgskij institut usovershenstvovanija vrachej-jekspertov Ministerstva truda i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii; 2003. 228 s. Russian.
5. Melnikova EV, Bujlova TV, Bodrova RA, Shmonin AA, Malceva MN, Ivanova GE. Ispol'zovanie mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovanija (MKF) v ambulatornoj i stacionarnoj medicinskoj rehabilitacii: instrukcija dlja specialistov. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2017; 6 (82): 7–20. Russian.
6. Karas AYU, Kolokolov OV, Lobacheva AV. Reabilitacija detej, perenessih ostrye nejroinfekcii: vozmozhnostii perspektivy. V sbornike: *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij*. 2012; 2 (9): 687–717. Russian.
7. Lobzin YuV, Kononova LN, Skripchenko NV. Sostojanie infekcionnoj zaboлеваemosti u detej v Rossijskoj Federacii. *Medicinskie nauki*. 2017; 60 (2): 8–22. Russian.
8. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu. Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka; 2019. 254 s. Russian.
9. Lobzin YuV, Rychkova SV, Uskov AN, Skripchenko NV, Fedorov VV. Sovremennye tendencii infekcionnoj zaboлеваemosti u detej v Rossijskoj Federacii. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*.

- 2020; 27 (4): 119–33. Russian.
10. Beltikova AA, Kashuba YeA, Ljubimceva OA, Petrushina AD. Infekcii u detej: mify i real'nost'. Nauka i obrazovanie: sovremennye trendy. 2015; (X): 6–11. Russian.
11. Skripchenko NV, Egorova ES. Primenenie citoflavina v kompleksnoj terapii nejroinfekcij u detej. Zhurnal nevrologii i psichiatrii. 2011; 111 (9): 28–31. Russian.
12. Shirokova AS, Skripchenko NV, Zaharycheva TA, Protasjenja II. Osobennosti perioda rekonvalescencii u podrostkov, perenesshih jenterovirusnyj meningit. Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta. 2015; 3 (45): 19–24. Russian.
13. Pronina EV, Skripchenko NV, Ivanova MV, Gonchar NV, Behtereva MK, Babachenko IV, i dr. K voprosu ob organizacii otdelenij rehabilitacii v stacionarah infekcionnogo profila dlja detej — rekonvalescentov infekcionnyh zabolevanij. Detskie infekcii. 2014; (4): 50–55. Russian.
14. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; (9): CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
15. Dorsett M, Liang S. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2016; 34 (4): 917–42.
16. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, and Streptococcus pneumoniae in children in England over five decades: a population-based observational study. Lancet Infect Dis. 2014; (14): 397–405.
17. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2015; 60 (8): 27–35. DOI: 10.1093/cid/civ0287.
18. Wang C, Xu H, Deng J, Yu H, Chen Y, Wang S et al. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: a retrospective multicenter study. Infect Drug Resist. 2019; (12): 1501–12. DOI: 10.2147/IDR.S193671.
19. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gaftner-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (10): CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.
20. Wall EC, Ajdukiewicz KM, Bergman H, Heyderman RS, Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018; (2): CD008806. DOI: 10.1002/14651858.CD008806.pub3.
21. Maconochie IK, Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (11): CD004786.
22. Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (4): 422–30. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30114-7.
23. Skripchenko NV, Ivanova MV, Vilnic AA, Skripchenko EYu. Nejroinfekcii u detej: tendencii i perspektivy. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; (4): 9–22. Russian.
24. Samojlova IG. Jekonomicheskaja jeffektivnost' rehabilitacii detej posle nejroinfekcij. Vjatskij medicinskij vestnik. 2019; (1): 64–6. Russian.
25. Pillai SC, Mohammad SS, Hacohen Y, Tantsis E, Prelog K, Barnes EH et al. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. Epilepsia. 2016; 57 (1): 7–11. DOI: 10.1111/epi.13253.
26. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. Clinical Med London. 2018; 18 (2): 155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155.
27. Fowler A, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. J Pediatr. 2013; 163 (2): 555–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.037.
28. Karlov VA, Morozova EA, Ratner FL, Morozov DV, Petrova AV, Bagirova SF, i dr. Osobennosti tehnicheskij jepilepsii i kognitivnye rasstrojstva u detej s perinatal'noj patologiej mozga. Psihicheskoe zdorov'e. 2017; 15 (1): 29–37. Russian.
29. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. Pediatrics. 2014; 133 (3): e546–52. DOI: 10.1542/peds.2013-3010.
30. Huang L, Yu D, Luo R, Li M, Zhou H, Cai XT et al. Risk factors and prognosis of secondary epilepsy in children with viral encephalitis. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017; 48 (2): 257–62.
31. Pandey S, Rathore C, Michael BD. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 22 (5). DOI: 0.1002/14651858.CD010247.pub2.
32. Roed C, Sørensen HT, Rothman KJ. Employment and disability pension after central nervous system infections in adults. Am J Epidemiol. 2015; 181 (10): 789–98. DOI: 10.1093/aje/kwu359.
33. Christie S, Chan V, Mollaveva T, Colantonio A. Rehabilitation interventions in children and adults with infectious encephalitis: a systematic review protocol. BMJ Open. 2016; 6 (3): e010754. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010754.
34. Christie S, Chan V, Mollaveva T, Colantonio A. Systematic review of rehabilitation intervention outcomes of adult and pediatric patients with infectious encephalitis. BMJ. 2018; 8 (5): e015928. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015928.
35. Ramanuj PP, Granerød J, Davies NWS. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. PLoS One. 2014; 9 (7): e103496. DOI: 10.1371/journal.pone.0103496.
36. Morozova EA, Ertahova ML. Ishody nejroinfekcij i ih prediktory. Russkij zhurnal detskoj nevrologii. 2020; 15 (3–4): 55–64. Russian.
37. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2020 godu. Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka; 2021. 256 s. Russian.
38. Mazankova LN, Gorbunov SG. Infekcionnye bolezni u detej: aktual'nost' i mezhdisciplinarnye aspekty podgotovki pediatrov v sisteme posleddiplomnogo obrazovanija vrachej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012; 57 (1): 4–7. Russian.
39. Gorelov AV, Grigorovich MS. Ostrie kishechnye infekcii u detej: otdalennye ishody, faktory, ih opredelajushhie. Optimizacija putej rehabilitacii. Moskva – Kirov, 2012; 206 s. Russian.
40. Medicinskaja rehabilitacija detej, perenesshih novuju koronavirusnuju infekciju (Covid-19) v medicinskih organizacijah, podvedomstvennyh FMBA Rossii. Metodicheskie rekomendacii. Sankt-Peterburg, 2020; 40 s. Russian.
41. Galimzjanova ASH, Sharafieva EE, Komina AN. Osnovnye principy fizioterapii. Pediatricheskij vestnik juzhnogo Urala. 2013; (2): 58–61. Russian.
42. Gorbacheva KV. Vozmozhnost' korrekcii disbioza kishechnika pri primenenii metodov fizioterapii. Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. 2011; (2–3): M19–M20. Russian.
43. Han MA, Talkovskij EM. Vosstanovitel'noe lechenie detej s vospalitel'nymi zabolevanijami tolstoj kishki. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2012; 4 (50): 46–50. Russian.
44. Lagunova NV, Marchukova AYU, Lebedeva TN. Primenenie chastotno-rezonansnoj terapii v sanatorno-kurortnoj rehabilitacii detej s sindromom razdrazhenennogo kishechnika. Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: medicina. Farmacija. 2017; 5 (254): 52–58. Russian.
45. Babachenko IV, Levina AS, Chuprova SN, Sharipova EV. Porazhenija serdca pri respiratornyh infekcijah u detej. Zhurnal Infektologii. 2016; 8 (4): 20–25. Russian.
46. Nacional'nye rekomendacii po dopusku sportmenov s otklonenijami so storony serdechno-sosudistoj sistemy k trenirovochno-sorevnovatel'nomu processu. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii. 2011; Prilozhenie # 6: 2–60. Russian.
47. Nikitina IL, Vershinina TL. Miokardit u detej: problemy i reshenija. Medicinskij sovet. 2017; (1): 238–45. Russian.
48. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19, an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2020; 39 (5): 355–68.
49. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different

- clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China — the character of children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9 (1): 707–13. DOI: 10.1080/22221751.2020.1744483.
50. Lobzin YuV, Cherkashina IV, Samojlova IG. Medicinskaja reabilitacija detej, perenesshih COVID-19. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12 (3): 64–74. Russian.
 51. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200834.
 52. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718.
 53. Zvereva NN, Sajfullin MA, Rtishhev AY, Shamsheva OV, Pshenichnaja NYu. Koronavirusnaja infekcija u detej. *Zhurnal pediatrii im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (2): 270–8. Russian.
 54. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Infectious Diseases Society of America*. 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa225.
 55. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718.
 56. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 689–96. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
 57. Belopasov VV, Jashu Ya, Samojlova EM, Baklaushev VP. Porazhenie nervnoj sistemy pri Covid-19. *Klinicheskaja praktika*. 2020; 11 (2): 60–80. Russian.
 58. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
 59. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
 60. Panda PK, Sharawat IK. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) and children: pediatric neurologist's perspective. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87 (7): 556–7. DOI: 10.1007/s12098-020-03326-8.
 61. Kopishinskaya SV, Zharinova NO, Velichko IA, Zhukova NG, Bucev VV, Korobejnikov IV, i dr. Osnovnye principy vedenija nevrologicheskikh pacientov v period pandemii COVID-19. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2020; 10 (1): 31–42. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-31-42. Russian.
 62. Petrova MS, Han MA. Medicinskaja reabilitacija detej, perenesshih novuju koronavirusnuju infekciju COVID-19. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2021; 20 (4): 4–12. Russian.
 63. Vremennye metodicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii «Medicinskaja reabilitacija pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) versija 2 (31.07.2020). Russian.
 64. Skripchenko NV, Pronina EV, Lepihina TG, Vladimirova ON, Ivanova MV, Gonchar NV, i dr. Medicinskaja reabilitacija detej-rekonvalescentov infekcionnyh zaboolevanij v svete predstavlenij mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovanija, ogranichenij zhiznedejatel'nosti i zdorov'ja. *Pediatrija*. 2015; VI (3): 41–47. Russian.
 65. Karaush IS, Kupriyanova IE. Vozmozhnosti primeneniya Mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovanija v izuchenii psihicheskogo zdorov'ja detej s sensornymi narushenijami. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2014; 24 (4): 62–68. Russian.
 66. Westby C. Application of the ICF in children with language impairments. *Seminars in speech and language*. 2007; 28 (4): 265–72.
 67. Batysheva TT, Lilin ET, Kvasova OV, Glazkova SV. Sravnitel'nye problemy reabilitacii. *Detskaja i podrostkovaja reabilitacija*. 2015; 1 (24): 11–14. Russian.
 68. Samojlova IG. Jekonomicheskaja jeffektivnost' reabilitacii detej posle nejroinfekcij. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2019; 1 (61): 64–66. Russian.
 69. Lobzin YuV, Zaharov VI. Medicinskaja reabilitacija infekcionnyh bol'nyh i dinamicheskij kontrol' za perebolevshimi. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I. I. Sechenova, 2015; 184 s. Russian.
 70. Lajsheva OA. Vosstanovitel'noe lechenie v pediatrii. *Fizkul'tura i sport*. 2016; 1 (133): 29–35. Russian.
 71. Han MA, Tulenkova TE. Abilitacija detej grupp perinatal'nogo riska v centre zdorov'ja. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2014; 4 (62): 57–63.
 72. Samojlova IG. Perspektivy razvitiya medicinskoj i social'noj reabilitacii detej, perenesshih nejroinfekcij. *Vestnik Vserossijskogo obshhestva specialistov po mediko-social'noj jekspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii*. 2017; (1): 42–46. Russian.
 73. Samojlova IG. Dostupnost' i kachestvo organizacii medicinskoj reabilitacii detej posle nejroinfekcij. *Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija*. 2018; 21 (3–4): 126–8. DOI: 10.18821/1560-9537-2018-21-3-126-12. Russian.
 74. Batysheva TT, Krapivkin AI, Caregorodcev AD, Suhorukov VS, Tihonov SV. Reabilitacija detej s porazheniem central'noj nervnoj sistemy. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62 (6): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15. Russian.
 75. Mamatova DM. Medicinskaja reabilitacija v period vyzdorovlenija posle infekcionnyh zaboolevanij. *Vestnik nauki*. 2021; 2–4 (37): 81–84. Russian.
 76. Adams R, Jones A, Lefmann S, Sheppard L. Rationing is a reality in rural physiotherapy: a qualitative exploration of service level decision-making. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 121.
 77. Samojlova IG. Proshloe, nastojashhee i budushhee v reabilitacii detej, perenesshih nejroinfekcij. *Detskaja i podrostkovaja reabilitacija*. 2018; 2 (34): 19–26. Russian.
 78. Demchenko EA, Krasnikova VV, Yanishevskij SN. Prakticheskie rekomendacii po fizicheskoy reabilitacii bol'nyh s tjazhelym techeniem COVID-19 v otdelenijah reanimacii i intensivnoj terapii. *Arterial'naja gipertenzija*. 2020; 26 (3): 327–42. Russian.
 79. Jebiem ChD, Zhukova MA. Ispolzovanie sistem podderzhki prinjatij vrachebnyh reshenij v nevrologii. *E-Scio*. 2021; 6 (57): 247–56. Russian.
 80. Available from: <https://www.physio.co.uk/what-we-treat/paediatric/conditions/toddlers/ meningitis.php>.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ ОПУХОЛИ СТВОЛА МОЗГА У ДЕТЕЙ

Ю. Д. Удалов¹, Е. Л. Слобина¹ ✉, Л. А. Данилова¹, О. Г. Желудкова², В. А. Киселев^{1,4}, А. В. Незвецкий¹, А. М. Демидова^{1,4}, А. В. Иванов¹, А. В. Дыкина³

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства, Дмитровград, Россия

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

³ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

⁴ Дмитровградский инженерно-технологический институт национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Дмитровград, Россия

В настоящее время полное и стойкое излечение диффузных опухолей ствола мозга (СМ) у детей невозможно. Современная лучевая терапия диффузных опухолей СМ, включая терапию протонами, является важным элементом комплексного лечения, особенно у пациентов детского возраста с отягощенным анамнезом. В статье обсуждены вопросы специального противоопухолевого лечения диффузных опухолей ствола мозга у детей и представлен сложный клинический случай повторной лучевой терапии рецидива неverified диффузной опухоли СМ у девятилетнего мальчика с применением протонной терапии (ПТ). Проведение повторной лучевой терапии протонами при диффузных опухолях СМ является эффективным методом сохранения, а иногда улучшения качества жизни у детей и увеличения ее продолжительности.

Ключевые слова: диффузная опухоль ствола головного мозга, повторная лучевая терапия, протонная терапия

Финансирование: публикация подготовлена в рамках НИР «Создание и сопровождение базы данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России» в соответствии с Государственным заданием № 388-00141-21-00 от 24.12.2020.

Вклад авторов: Ю. Д. Удалов — инициатор публикации; Е. Л. Слобина — ответственный автор за написание статьи, лечение пациента на первом этапе специального противоопухолевого лечения; Л. А. Данилова — председатель консилиума по определению тактики лечения пациентов, определение тактики лечения пациента; О. Г. Желудкова — определение тактики лечения пациента, общее курирование лечения пациента; В. А. Киселев — расчеты суммарных очаговых доз на всех этапах лучевого лечения и их распределение в пространстве и времени; А. В. Незвецкий — проведение противоопухолевого лечения с применением протонной терапии; А. М. Демидова, А. В. Дыкина — планирование протонной терапии; А. В. Иванов — проведение лучевой терапии.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Леонидовна Слобина
ул. Курчатова, д. 5В, г. Дмитровград, 433507, Россия; slobina@fvcmmail.ru

Статья получена: 04.10.2021 **Статья принята к печати:** 12.11.2021 **Опубликована онлайн:** 07.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.039

PROTON THERAPY FOR RE-IRRADIATION OF PEDIATRIC DIFFUSE BRAIN STEM TUMORS

Udalov YuD¹, Slobina EL¹ ✉, Danilova LA¹, Zheludkova OG², Kiselev VA^{1,4}, Nezvetzky AV¹, Demidova AM^{1,4}, Ivanov AV¹, Dykina AV³

¹ Federal Research and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of FMBA, Dimitrovgrad, Russia

² Voino-Yasensky Research and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

³ Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Moscow, Russia

⁴ Dimitrovgrad Institute of Engineering and Technology of the National Research Nuclear University MEPhI, Dimitrovgrad, Russia

Currently, there is no cure for pediatric diffuse brain stem (BS) tumors. Radiotherapy, including proton therapy, is an important component of combination treatment for this cancer, especially in children with a complicated medical history. The article addresses the issues of therapy for pediatric BS tumors and reports the use of proton re-irradiation in a 9-year-old boy with unverified diffuse BS tumor. Proton re-irradiation is an effective treatment option that can sustain and improve the quality of life and prolong survival in children with diffuse BS tumors.

Keywords: diffuse brainstem tumor, re-irradiation, proton therapy

Funding: the article is part of the research project on *Creating and maintaining a database of patients undergoing proton therapy for cancer for FMBA, Russia* and was conducted under the State Assignment 388-00141-21-00 dated December 24, 2020.

Author contribution: Udalov YuD initiated the publication; Slobina EL delivered medical care and photon irradiation at the first stage of treatment and was responsible for writing the manuscript; Danilova LA chairman of the medical council that proposed treatment strategy; Zheludkova OG pediatric oncologist, that proposed treatment strategy and supervised all stages of treatment; Kiselev VA calculated total radiation doses and their temporal and spatial distribution at all treatment stages; Nezvetzky AV delivered medical care and proton irradiation at the second stage of treatment; Demidova AM planned proton therapy; Ivanov AV responsible for the anesthetic support of the patient's radiation therapy sessions; Dykina AV planned photon therapy.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena L. Slobina
Kurchatova, 5V, Dimitrovgrad, 433507, Russia; slobina@fvcmmail.ru

Received: 04.10.2021 **Accepted:** 12.11.2021 **Published online:** 07.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.039

Лечение диффузных опухолей ствола мозга (СМ) у детей до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Их радикальное удаление невыполнимо ввиду анатомической особенности этой области головного мозга (ГМ), наличия в ней жизненно важных центров, отвечающих за процессы жизнедеятельности организма. Чаще всего, по данным аутопсий, опухоли СМ представлены астроцитарными образованиями различной степени дифференцировки и эпендимомы [1]. Эффективных препаратов для лекарственного лечения опухолей СМ у детей также пока

не создано [2–6]. Основным методом лечения опухолей СМ является лучевая терапия (ЛТ), при применении которой удается сдержать на какое-то время развитие опухоли и сохранить или улучшить качество жизни ребенка. ЛТ опухолей СМ увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус пациентов [7, 8]. В то же время излечение таких пациентов с помощью ЛТ невозможно, несмотря на имеющееся современное радиотерапевтическое оборудование, различные источники излучения, разработку новых методик

планирования и лечения с учетом радиобиологических и молекулярных прогностических факторов [8–12]. Эффект от лечения опухолей СМ у детей временный и непродолжительный, что обусловлено в первую очередь степенью злокачественности образования или агрессивным сценарием его развития. В связи с этим перспективна разработка методов лечения опухолей СМ, связанных с целевым воздействием на генетический аппарат опухоли как таргетной терапией, так и индивидуальными противоопухолевыми вакцинами [13]. Одной из главных причин неуспешного специального противоопухолевого лечения этих опухолей является повторный рост первичной опухоли в области СМ и, крайне редко, метастазирование. Повторная ЛТ остается одним из немногих методов помощи детям с опухолями СМ при продолженном росте опухоли или ее рецидиве [14–16]. На сегодняшний день у детей с диффузными опухолями СМ главной целью лечения является сохранение или улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, что может быть обеспечено применением самых современных методов ЛТ, включая ПТ [17, 18].

Описание клинического случая

Ниже представлен один из клинических примеров повторной ЛТ диффузной опухоли СМ у ребенка с применением ПТ в Федеральном научно-клиническом центре медицинской радиологии и онкологии ФМБА России (Димитровград, Россия) [19].

Пациент Г., 9 лет. Клинический диагноз: С71.7 диффузная глиома СМ (июль 2019 г.), неверифицированная. В декабре 2020 г. произошел рецидив, в сентябре 2021 г. — стабилизация. Осложнение диагноза: окклюзионная гидроцефалия.

У мальчика в возрасте 9 лет появились головные боли, нарушение походки, косоглазие, рвота в утренние часы. При МРТ ГМ, проведенной 10.07.2019, выявлено диффузное образование СМ размерами 58 × 34 × 40 мм с распространением на правые отделы моста, правую ножку и гемисферу мозжечка (рис. 1).

Пациенту 24.07.2019 выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ).

С 02.08.2019 по 12.09.2019 проведена 3D-конформная ЛТ фотонами диффузной опухоли СМ, разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр, суммарная

очаговая доза (СОД) — 54 Гр (рис. 2).

Через два месяца после завершения ЛТ 05.11.2019 при МРТ ГМ опухоль не выявлена, зон накопления контрастного вещества нет (рис. 3).

При ПЭТ/КТ с 11С-метионином ГМ 05.11.19. признаков метаболически активной опухоли в структурах ГМ не выявлено.

В течение 15 месяцев проводили динамическое наблюдение пациента.

В декабре 2020 г. при МРТ ГМ (08.12.2020) и ПЭТ/КТ с 11С-метионином (11.01.2021) была обнаружена отрицательная динамика: появились диффузные изменения СМ, продолженный рост опухоли — в варолиевом мосту возник очаг повышенного накопления радиофармпрепарата (индекс накопления (ИН) = 2,2) размерами 21 × 15 × 22 мм, который совпадает с изменениями на МРТ (рис. 4).

По заключению врачебного консилиума с учетом диагноза, сроков ранее проведенной ЛТ и рецидива опухоли СМ пациенту назначено проведение повторной ЛТ рецидива опухоли СМ методом ПТ.

С 26.01.2021 по 05.03.2021 в ФНКЦРиО ФМБА России пациенту проведена ПТ области метаболически активного рецидивного роста диффузной опухоли СМ с дозиметрическим планированием по ПЭТ/КТ с 11С-метионином на системе ПТ ProteusPlus 235 (IBA; Бельгия) с использованием методики оптимизированной протонной терапии с модуляцией интенсивности дозы IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy) [17] в режиме ежедневного фракционирования дозы РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне сопроводительной противоотечной терапии кортикостероидами ежедневно с полной регрессией опухоли СМ. Число фракций ПТ — 28, покрытие мишени — D98% = 98% Гр (рис. 5). За время лечения побочных эффектов ПТ отмечено не было.

Пациент выписан домой под наблюдение детским онкологом и профильными специалистами. На протяжении шести месяцев идет динамическое наблюдение пациента. Признаки опухолевого роста и неврологического дефицита с функционирующим ВПШ отсутствуют (сентябрь 2021 г.).

Обсуждение клинического случая

Основной причиной смерти детей от злокачественных новообразований ЦНС являются диффузные внутренние

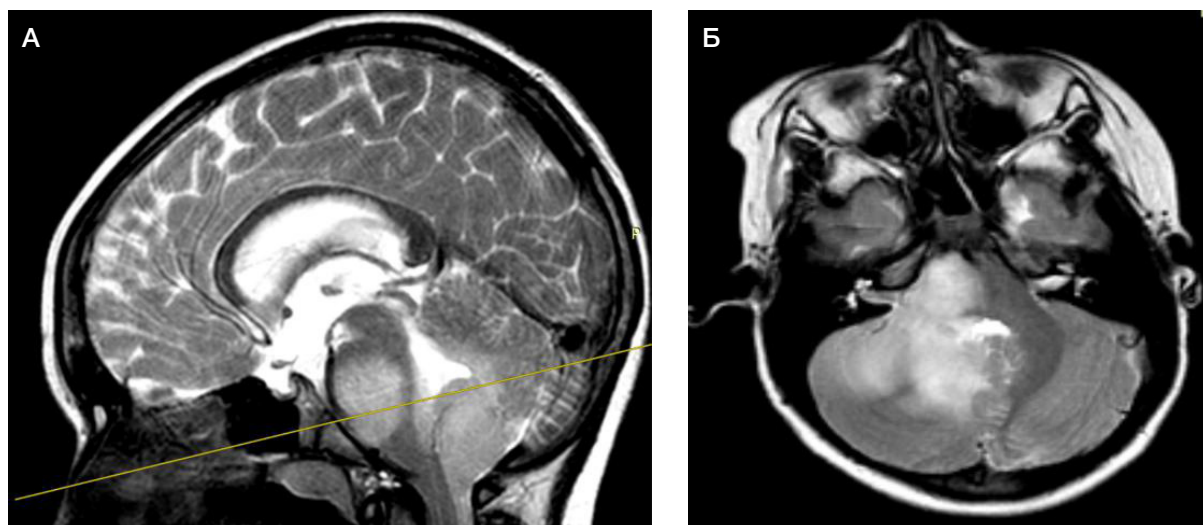


Рис. 1. МРТ головного мозга, проведенная 10.07.2019 до начала ЛТ в сагитальной (А) и аксиальной (Б) плоскостях

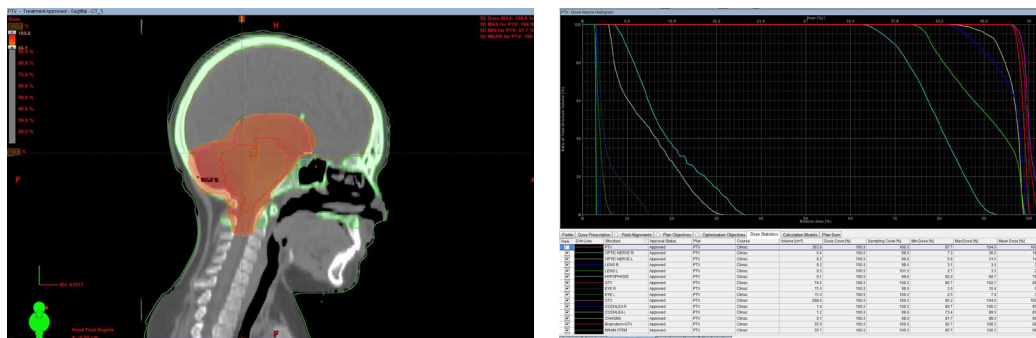


Рис. 2. Дозное распределение фотонной 3D-конформной ЛТ диффузной опухоли СМ в сагиттальной плоскости и гистограмма «доза-объем» (DVH)

глиомы моста (diffuse intrinsic pontine glioma, или DIPG). Это агрессивные опухоли, которые составляют 75–80% опухолей СМ у детей и до 10% всех опухолей ЦНС у детей [20–22]. Прогноз для детей с DIPG значительно хуже, чем при других опухолях СМ и злокачественных глиомах с учетом их локализации, потому что мост содержит структуры, отвечающие за функции организма, критически важные для поддержания жизни, такие как дыхание, сердцебиение, поддержание артериального давления [22]. Несмотря на многочисленные клинические испытания препаратов химиотерапии (ХТ) и модификаторов биологической реакции, средняя выживаемость у детей с опухолями СМ не превышает одного года с момента постановки диагноза [16, 20–24]. Не существует эффективного лечения для рецидивирующей/прогрессирующей опухоли СМ после ЛТ, а время до смерти после рецидива составляет примерно три месяца [25]. Различные подходы к лечению, включая повторную ЛТ и применение системных агентов, используют без каких-либо стандартов лечения таких пациентов в рефрактерных и повторяющихся условиях. ЛТ является единственным методом лечения, который, как было показано, продлевает выживаемость после установления диагноза рецидивирующей/прогрессирующей DIPG [26, 27]. С увеличением числа доказательств безопасности такого подхода в лечении опухолей ЦНС у детей, повторную ЛТ все чаще используют в лечении детей с рецидивирующими/прогрессирующими DIPG [28–30].

ЛТ остается важным компонентом комплексного лечения для многих детских опухолей ЦНС, в том числе DIPG. Повторную ЛТ безопасно используют при лечении

рецидивирующих эпендимом и медуллобластом с увеличением срока выживаемости и, несмотря на то что было проведено только одно нерандомизированное исследование фазы 2, было показано: это безопасный подход в лечении прогрессирующих DIPG, который может продлить выживаемость [26, 29, 30]. До настоящего времени в практике повторной ЛТ опухолей ЦНС у детей отсутствуют закономерности и стандарты лечения. Большинство радиотерапевтов и детских онкологов рассматривают СОД, равную 20–36 Гр, как лечебную дозу при повторной ЛТ опухолей СМ, однако число сеансов повторной ЛТ, использование системных агентов в комплексе с повторной ЛТ и показаниями или противопоказаниями к проведению таких лечебных опций различаются.

Несколько исследовательских групп провели ретроспективные исследования результатов повторной ЛТ небольших когорт пациентов детского возраста с рецидивирующими/прогрессирующими DIPG.

В MD Anderson онкологическом центре Техасского университета пяти пациентам детского возраста была проведена повторная ЛТ (у одного пациента СОД — 18 Гр, РОД — 1,8 Гр; у четырех пациентов СОД — 20 Гр, РОД — 2 Гр) с одновременной ХТ при второй или последующих прогрессиях DIPG. Пациенты этой когорты перенесли повторную ЛТ с минимальными побочными эффектами (не выше 2 ст. по классификации RTOG). Медиана времени до прогрессирования — 5 месяцев [31].

Итальянская группа исследователей использовала повторную ЛТ вместе с нимотозумабом и винорельбином в испытании фазы 2 для пациентов с впервые

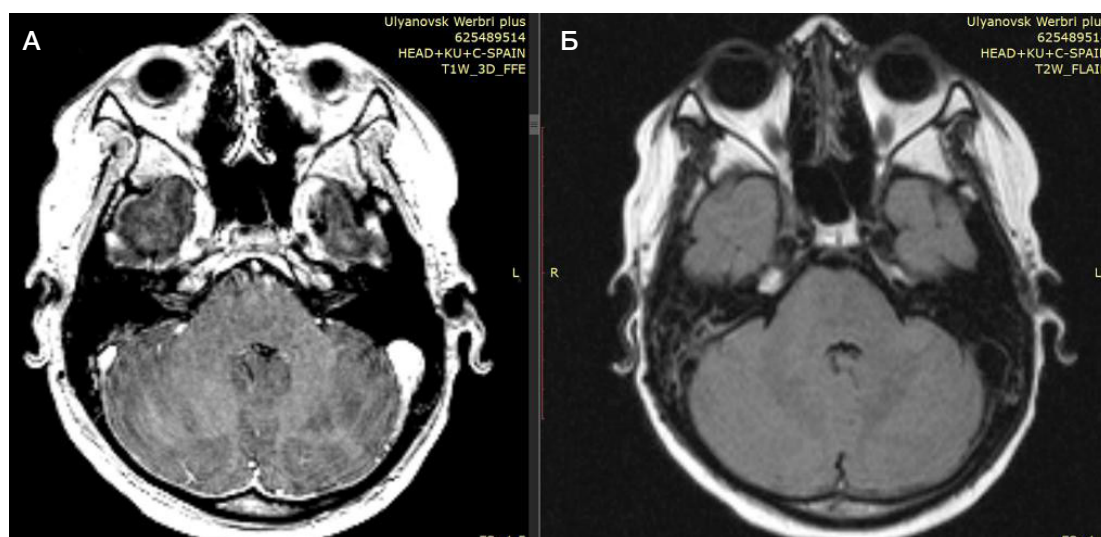


Рис. 3. Через 1,5 месяца после завершения ЛТ (31.10.2019). Изображения МРТ ГМ в аксиальной плоскости: T1W (А) и T2W FLAIR (Б)

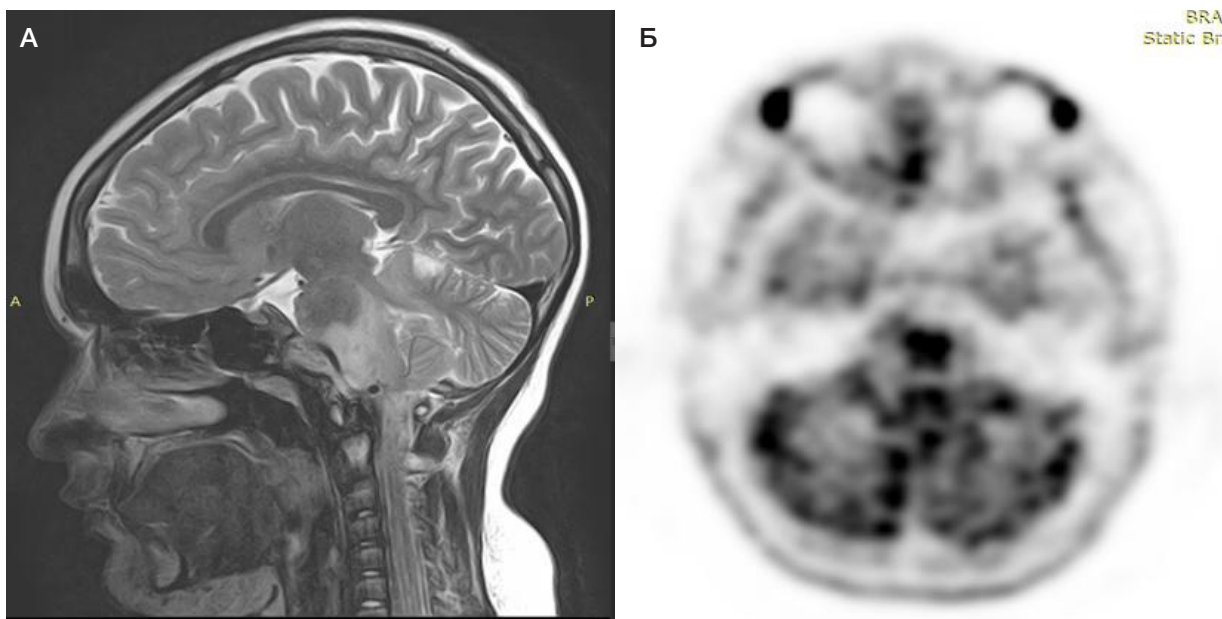


Рис. 4. А. МРТ ГМ в сагитальной плоскости (08.12.2020). Б. ПЭТ/КТ с 11С-метионином в аксиальной плоскости (11.01.2021)

установленным диагнозом DIPG; при прогрессировании они применяли повторную ЛТ. У 20 пациентов была отмечена прогрессия опухоли, из которых у 16 — ее локальное прогрессирование. Локальную повторную ЛТ (СОД — 19,8 Гр, РОД — 1,8 Гр) провели 11 пациентам. Из пяти пациентов с диссеминацией опухоли четверым была проведена локальная повторная ЛТ как первичного, так и метастатического опухолевых очагов. Такой подход хорошо переносили пациенты без каких-либо неожиданных побочных эффектов или ухудшения неврологического статуса. Средняя выживаемость после повторной ЛТ составила 6 месяцев (6 недель — 14 месяцев) [32].

Ретроспективный обзор европейских исследователей случаев DIPG включал анализ результатов лечения 31 пациента, которые были повторно облучены при первой прогрессии (РОД — 1,8 Гр, СОД — 30 Гр), некоторым пациентам проводили сопутствующую ХТ. Клиническое улучшение было отмечено у 77% пациентов и их состояние после повторной ЛТ не представляло угрозы для жизни. В этом исследовании сообщается о смертельной токсичности комплексной терапии. Средняя выживаемость в этом исследовании составила 6,4 месяца после повторной ЛТ по сравнению с тремя месяцами в историческом контроле, когда не проводили повторную ЛТ при прогрессировании опухоли [15].

Еще один ретроспективный обзор был представлен канадскими коллегами. Повторную ЛТ при прогрессировании опухоли проводили 16 пациентам с DIPG. Локальная повторная ЛТ была проведена 14 пациентам (СОД — 21,6–36 Гр). Двум пациентам — ЛТ всего ГМ (СОД — 30,6 Гр) по поводу диссеминации опухоли. Дозы ЛТ в этом исследовании варьировали, средняя СОД — 24 Гр (12–36 Гр). Средняя РОД при повторном облучении DIPG составила 2 Гр (1–9 Гр). Среднее время от момента установления диагноза до прогрессирования — 10,5 месяца (4–37 месяцев). Одному пациенту провели третий курс ЛТ через 6 месяцев после повторной ЛТ (СОД — 21,6 Гр). Еще одному — одновременно системную терапию бевацизумабом; всех остальных пациентов лечили только ЛТ. Семь пациентов прошли системную противоопухолевую терапию после повторной ЛТ различными препаратами, включая темозоломид, вальпроовую кислоту, нимотузумаб,

бевацизумаб. Повторную ЛТ хорошо переносили все пациенты, за исключением одного — у него развился некроз моста, прогрессирующий до дисфункции мозжечка с развитием тетрапареза после СОД — 30 Гр и РОД — 3 Гр. Стероиды не применяли у шести пациентов и их прием был прекращен у четырех пациентов в конце повторной ЛТ в этой когорте пациентов. Несмотря на медиану времени наблюдения от момента постановки диагноза, достигающую 19,2 месяца, все пациенты умерли с медианой выживаемости после повторной ЛТ 6,48 месяца (3,8–13,3 месяца) по сравнению с тремя месяцами (3,8–13,9 месяца) в группе исторического контроля из 46 пациентов с прогрессирующей DIPG, которых повторно не облучали ($p = 0,0001$) [16].

Российские исследователи ретроспективно проанализировали результаты повторной ЛТ 20 детей с разными опухолями СМ в период 2001–2011 гг. Всем им ранее проводили ЛТ опухоли (СОД = 50–55 Гр) и у семи детей — в сочетании с ХТ темозоломидом. Поводом для повторного лечения стало возобновление роста опухоли, подтвержденное клинически и рентгенологически. Интервал между окончанием первичного лечения и началом повторной ЛТ составлял 5–32 месяца, средний интервал — 12 месяцев. Повторную ЛТ сочетали с адъювантной системной терапией: темозоломид — у 10 пациентов и бевацизумаб — у трех. СОД повторной ЛТ составила менее 30 Гр у 10 пациентов, 31–45 Гр — у девяти и 50 Гр — у одного пациента. В процессе лечения состояние пяти пациентов, имевших рентгенологические признаки разрушения опухоли, ухудшилось, лечение было прекращено. Средняя выживаемость составила 3,5 месяца. У всех остальных на МРТ ГМ не было признаков деструкции опухоли и отмечены положительные субъективные эффекты в виде полного или частичного регресса неврологических нарушений. В этой группе 93% выжили 6 месяцев от начала второго курса лечения, 53% — 1 год, 40% — 1,5 года, 20% — 2 года. Один пациент выжил более 5 лет, он прожил 13 лет. В одном случае через 5 месяцев после повторной ЛТ (СОД = 50 Гр) были выявлены симметричные очаги некроза полушарий мозжечка, сочетающиеся со стойким ростом опухоли [2, 3, 8, 14].

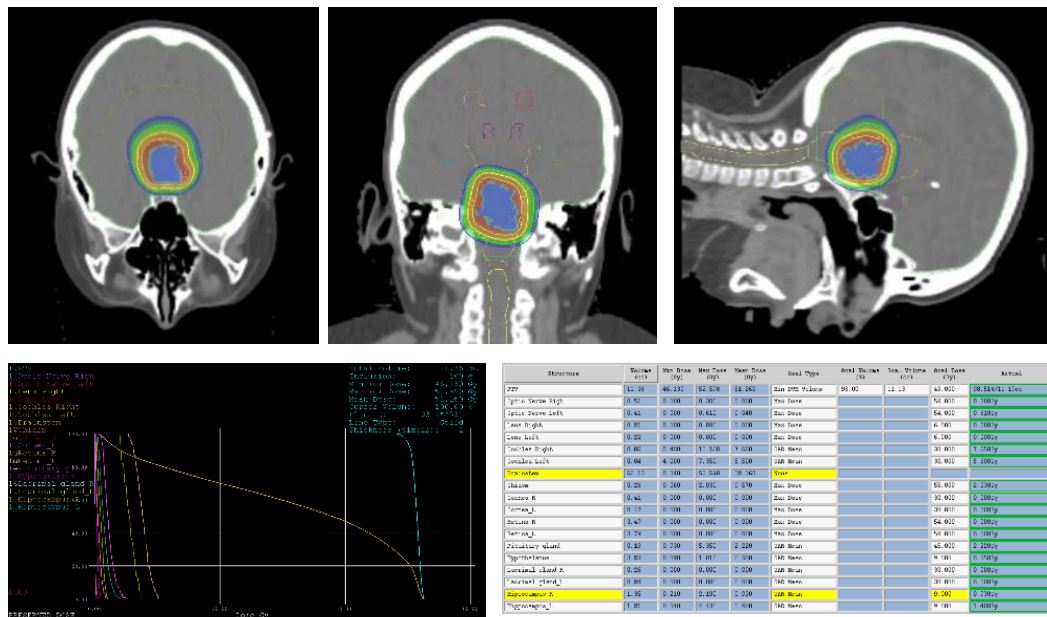


Рис. 5. Дозное распределение ПТ рецидива диффузной опухоли СМ и гистограмма «доза–объем»

Анализ литературы и клинический опыт показали, что в настоящее время полное и стойкое излечение диффузных опухолей СМ у детей невозможно. Максимальный эффект комплексной терапии при использовании современных методик ЛТ и существующих препаратов лекарственной терапии — стабилизация роста опухоли СМ. Несмотря на то что до настоящего времени в практике повторной ЛТ опухолей ЦНС у детей отсутствуют закономерности и стандарты лечения, повторная ЛТ при диффузных опухолях СМ у

детей является эффективным методом сохранения, а иногда улучшения качества жизни пациентов детского возраста и увеличения ее продолжительности [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная ЛТ диффузных опухолей СМ, включая повторную терапию протонами, является важным элементом комплексного лечения, особенно у пациентов детского возраста с отягощенным анамнезом.

Литература

1. Хулаева Е. А., Коновалов А. Н., Пронин И. Н., Корниенко В. Н., Гаврюшин А. В. Нейрорадиология и принципы классификации опухолей ствола головного мозга. Медицинская визуализация. 2011; 6: 62–74.
2. Щербенко О. И., Пархоменко Р. А., Зелинская Н. И., Антоненко Ф. Ф. Лучевая и химиолучевая терапия диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей: влияет ли адъювантная химиотерапия на результаты? Онкопедиатрия. 2015; 2 (3): 188–192. DOI 10.15690/onco.v2.i3.1396.
3. Shcherbenko OI, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. The role of adjuvant chemotherapy for radiation therapy of diffusely growing tumors of the brain stem in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; 5: 95.
4. Щербенко О. И., Кумирова Э. В. К вопросу о возможностях персонализации применения химиотерапии опухолей мозга на примере темозоломида. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (2): 84–90. DOI 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90.
5. Guillermo JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. Current opinion in neurology. 2001; 14: 711–5.
6. Veldhuijzen van Zanten SEM, El-Khouly FE, Jansen MHA, Bakker DP, Aliaga ES, Haasbeek CJA. et al. A phase I/II study of gemcitabine during radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2017; 135 (2): 307–315. DOI 10.1007/s11060-017-2575-9.
7. Залудций И. В., Жаврид Э. А., Машевский А. А., Крутилина Н. И., Минайло И. И., Артемова Н. А. и др. Лучевая терапия опухолей центральной нервной системы. Український радіологічний журнал. 2007; 2 (25): 150–153.
8. Щербенко О. И., Пархоменко Р. А., Зелинская Н. И., Антоненко Ф. Ф. Современные возможности консервативного лечения неоперабельных глиом головного мозга у детей на примере диффузно растущих опухолей ствола мозга. Онкопедиатрия. 2014; 3: 85.
9. Слобина Е. Л., Антоненко Ф. Ф., Зелинская Н. И. Применение технологии VMAT в лечении опухолей у детей. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (S1): 97.
10. Русакова А. Д., Вельчева А. И., Лушников Н. Е. Новые методы лучевого лечения опухолей головного мозга. Университетская медицина Урала. 2021; 7 (2): 25–26.
11. Slobina E, Abbasova E, Zheludkova O, Smyslov A, Dykina A, Vasilyev V, et al. PET-CT for Radiotherapy Planning of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors. Book of Abstracts: International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging in the Era of Theranostics (IPET-2020), Vienna, Austria, 2020 24–26 Nov. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2020. p. 131–132.
12. Слобина Е. Л. Основы фракционирования дозы лучевой терапии. Онкологический журнал. 2008; 2 (6): 173–86.
13. Arnone CM, Polito VA, Mastronuzzi A, Carai A, Diomedei FC, Antonucci L, et al. Oncolytic adenovirus and gene therapy with EphA2- BiTE for the treatment of pediatric high-grade gliomas. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021; 9: e001930. DOI 10.1136/jitc-2020-001930.
14. Shcherbenko OI, Zheludkova OG, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; S: 97.
15. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with

- diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *Eur J Cancer*. 2017; 73: 38–47. DOI 10.1016/j.ejca.2016.12.007.
16. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, Hukin J, Vanan MI, Goddard K, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65 (6): e26988. DOI: 10.1002/pbc.26988.
 17. Климанов В. А., Самойлов А. С., Удалов Ю. Д., Гаджинов А. Э., Пешкин Я. А. Физика планирования протонной лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (2): 23–32. DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700.
 18. Щербенко О. И. Ускоренные протоны в лечении опухолей ЦНС у детей: обзор литературы. Практическая онкология. 2017; 18 (3): 298–306.
 19. Удалов Ю. Д., Крючко Д. С., Слобина Е. Л., Степанюченко Е. М., Данилова Л. А., Киселев В. А., Васильева И. В., авторы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России), правообладатель. База данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ №2021620627. 02.04.2021.
 20. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez AE, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (1): 160–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou104.
 21. Pierre-Aurélien B, Alexandru S, Federico DR, Justyna K, Carmine M, Didier F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat? *World Neurosurg*. 2016; 93: 485.e11–485.e14.
 22. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Front Oncol*. 2012; 2: 205.
 23. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative care options for a young adult patient with a diffuse intrinsic pontine glioma. *Cureus*. 2017; 9 (8): e1580.
 24. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in children — what can we learn from the past? *Front Oncol*. 2015; 5: 237.
 25. Kline C, Liu SJ, Duriseti S, Banerjee A, Nicolaidis Th, Raber Sh, et al. Reirradiation and PD-1 inhibition with nivolumab for the treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2018; 140 (3): 629–38. DOI: 10.1007/s11060-018-2991-5.
 26. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (3): 241–8.
 27. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77 (1): 113–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.031.
 28. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK., Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83 (5): 1541–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
 29. Tsang DS, Murray L, Ramaswamy V, Zapotocky M, Tabori U, Bartels U, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent intracranial ependymoma. *Neuro Oncol*. 2019 Mar 18; 21 (4): 547–57. DOI: 10.1093/neuonc/noy191. PMID: 30452715; PMCID: PMC6422429.
 30. Bakst RL, Dunkel LJ, Gilheeny S, Khakoo Y, Becher O, Souweidane MM, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma. *Cancer*. Nov 1 2011; 117 (21): 4977–82. DOI: 10.1002/cncr.26148. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21495027.
 31. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol*. Feb 2012; 35 (1): 51–57. DOI: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7. PMID: 21297433.
 32. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol*. Jun 2014; 118 (2): 305–12. DOI: 10.1007/s11060-014-1428-z.
 33. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Correction to: Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 679–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2893-6>.
 34. Cacciotti C, Liu KX, Haas-Kogan DA, Warren KE. Reirradiation practices for children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neurooncol Pract*. 2020 Oct 6; 8 (1): 68–74. DOI: 10.1093/nop/npaa063. PMID: 33664971; PMCID: PMC7906270.

References

1. Huhlaeva EA, Kononov AN, Pronin IN, Kornienko VN, Gavryushin AV. Nejroradiologija i principy klassifikacii opuholej stvola golovnog mozga. Medicinskaja vizualizacija. 2011; 6: 62–74. Russian.
2. Shcherbenko OI, Parhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Luchevaja i himioluchevaja terapija diffuzno rastushhih opuholej stvola mozga u detej: vlijaet li ad"juvantnaja himioterapija na rezul'taty? *Onkopediatrija*. 2015; 2 (3): 188–192. DOI 10.15690/onco.v2.i3.1396. Russian.
3. Shcherbenko OI, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. The role of adjuvant chemotherapy for radiation therapy of diffusely growing tumors of the brain stem in children. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 5: 95.
4. Shcherbenko OI, Kumirova EV. K voprosu o vozmozhnostjah personalizacii primenenija himioterapii opuholej mozga na primere temozolomida. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017; 16 (2): 84–90. DOI 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90. Russian.
5. Guillema JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. *Current opinion in neurology*. 2001; 14: 711–5.
6. Veldhuijzen van Zanten SEM, El-Khouly FE, Jansen MHA, Bakker DP, Aliaga ES, Haasbeek CJA, et al. A phase I/II study of gemcitabine during radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol*. 2017; 135 (2): 307–315. DOI 10.1007/s11060-017-2575-9.
7. Zalucky IV, Zhavrid EA, Mashevsky AA, Krutikina NI, Minailo II, Artemova NA, i dr. Luchevaja terapija opuholej central'noj nervnoj sistemy. *Ukrains'kij radiologichnij zhurnal*. 2007; 2 (25): 150–153.
8. Shcherbenko OI, Parhomenko RA, Zelinskaya NI. Sovremennye vozmozhnosti konservativnogo lechenija neoperabel'nyh gliom golovnog mozga u detej na primere diffuznorastushhih opuholej stvola mozga. *Onkopediatrija*. 2014; 3: 85. Russian.
9. Slobina EL, Antonenko FF, Zelinskaya NI. Primenenie tehnologii VMAT v lechenii opuholej u detej. *Issledovanija i praktika v medicine*. 2017; 4 (S1): 97. Russian.
10. Rusakova AD, Velcheva AI, Lushnikova NE. Novye metody luchevogo lechenija opuholej golovnog mozga. *Universitetskaja medicina Urala*. 2021; 7 (2): 25–26. Russian.
11. Slobina E, Abbasova E, Zheludkova O, Smyslov A, Dykina A, Vasilyev V, et al. PET-CT for Radiotherapy Planning of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors. *Book of Abstracts: International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging in the Era of Theranostics (IPET-2020)*, Vienna, Austria, 2020 24–26 Nov. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2020. p. 131–132.
12. Slobina EL. Osnovy frakcionirovanija dozy luchевой terapii. *Onkologicheskij zhurnal*. 2008; 2 (6): 173–86. Russian.
13. Arnone CM, Polito VA, Mastronuzzi A, Carai A, Diomedei FC, Antonucci L, et al. Oncolytic adenovirus and gene therapy with EphA2- BITE for the treatment of pediatric high-grade gliomas.

- Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021; 9: e001930. DOI 10.1136/jitc-2020-001930.
14. Shcherbenko OL, Zheludkova OG, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; S: 97.
15. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. Eur J Cancer. 2017; 73: 38–47. DOI 10.1016/j.ejca.2016.12.007.
16. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, Hukin J, Vanan MI, Goddard K, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65 (6): e26988. DOI: 10.1002/pbc.26988.
17. Klimanov VA, Samojlov AS, Udalov YuD, Gadzhinov AE, Peshkin YA. Fizika planirovaniya protonnoj luchevoj terapii. Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2019; 64 (2): 23–32. DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700. Russian.
18. Shcherbenko OL. Uskorennyye protony v lechenii opuholej CNS u detej: obzor literatury. Prakticheskaja onkologija. 2017; 18 (3): 298–306. Russian.
19. Udalov YuD, Kryuchko DS, Slobina EL, Stepanyuchenko EM, Danilova LA, Kiselev VA, Vasileva IV, avtory: Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie «Federal'nyj nauchno-klinicheskij centr medicinskoj radiologii i onkologii» Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva (FGBU FNKCRiO FMBA Rossii), pravoobladatel'. Baza dannyh pacientov, poluchavshih protonnuju terapiju po povodu onkologicheskikh zabolevanij v sisteme FMBA Rossii. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh RF #2021620627. 02.04.2021. Russian.
20. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez AE, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. Neuro Oncol. 2015; 17 (1): 160–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou104.
21. Pierre-Aurélien B, Alexandru S, Federico DR, Justyna K, Carmine M, Didier F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat? World Neurosurg. 2016; 93: 485.e11–485.e14.
22. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. Front Oncol. 2012; 2: 205.
23. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative care options for a young adult patient with a diffuse intrinsic pontine glioma. Cureus. 2017; 9 (8): e1580.
24. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in children — what can we learn from the past? Front Oncol. 2015; 5: 237.
25. Kline C, Liu SJ, Duriseti S, Banerjee A, Nicolaides Th, Raber Sh, et al. Reirradiation and PD-1 inhibition with nivolumab for the treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: a single-institution experience. J Neurooncol. 2018; 140 (3): 629–38. DOI: 10.1007/s11060-018-2991-5.
26. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. Lancet Oncol. 2006; 7 (3): 241–8.
27. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77 (1): 113–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.031.
28. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK., Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83 (5): 1541–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
29. Tsang DS, Murray L, Ramaswamy V, Zapotocky M, Tabori U, Bartels U, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent intracranial ependymoma. Neuro Oncol. 2019 Mar 18; 21 (4): 547–57. DOI: 10.1093/neuonc/noy191. PMID: 30452715; PMCID: PMC6422429.
30. Bakst RL, Dunkel IJ, Gilheeny S, Khakoo Y, Becher O, Souweidane MM, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma. Cancer. Nov 1 2011; 117 (21): 4977–82. DOI: 10.1002/cncr.26148. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21495027.
31. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. Am J Clin Oncol. Feb 2012; 35 (1): 51–57. DOI: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7. PMID: 21297433.
32. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. J Neurooncol. Jun 2014; 118 (2): 305–12. DOI: 10.1007/s11060-014-1428-z.
33. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Correction to: Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. Journal of Neuro-Oncology. 2018; 138 (3), 679–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2893-6>.
34. Cacciotti C, Liu KX, Haas-Kogan DA, Warren KE. Reirradiation practices for children with diffuse intrinsic pontine glioma. Neurooncol Pract. 2020 Oct 6; 8 (1): 68–74. DOI: 10.1093/nop/npaa063. PMID: 33664971; PMCID: PMC7906270.

СИМУЛЬТАННАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И ДЕФЕКТА ЛОБНОЙ КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ CAD-CAM-ТЕХНОЛОГИЙ

О. В. Иванов ✉

Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск, Россия

После черепно-мозговой травмы в послеоперационный период у пациентов нередко возникают осложнения. Представлен случай ревизионной операции по поводу назальной ликвореи после тяжелой автодорожной травмы. Пациентке в ходе одной операции провели реконструкцию основания черепа, дефекта лобной кости и люмбоперитонеальное шунтирование. Реконструкцию основания черепа выполнили мышечно-апоневротическим аутоотрансплантатом, для лучшего косметического эффекта использовали имплант, изготовленный с использованием CAD-CAM-технологий. В послеоперационном периоде возник рецидив назальной ликвореи, потребовавший повторной многослойной пластической операции на основании черепа с использованием фибрин-тромбиновой клеевой композиции. Послеоперационное наблюдение составило более двух лет, рецидива ликвореи не отмечено, достигнут желаемый клинический и косметический результат.

Ключевые слова: дефекты костей черепа, реконструктивно-пластическая операция, CAD-CAM-технологии, назоликворея, фибрин-тромбиновый клей

Благодарность: авторы признательны директору ООО «ЛОГИКС медицинские системы» И. Б. Урасовскому и техническому директору А. А. Панченко за помощь в проектировании индивидуального импланта.

Финансирование: субсидия на выполнение государственного задания ФМБА по теме «Замещение дефектов костей черепа с применением материалов с памятью формы».

Соблюдение этических стандартов: пациентка подписала добровольное информированное согласие на исследование.

✉ **Для корреспонденции:** Олег Викторович Иванов
ул. Коломенская, д. 26, г. Красноярск, 660133, Россия; 2978395@mail.ru

Статья получена: 07.10.2021 Статья принята к печати: 25.10.2021 Опубликована онлайн: 08.11.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.038

SIMULTANEOUS REPAIR OF THE SKULL BASE AND THE FRONTAL LOBE DEFECT USING CAD-CAM TECHNOLOGY

Ivanov OY ✉

Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Many patients with traumatic brain injury develop complications in the postoperative period. The article describes a case of revision surgery in a female patient with cerebrospinal fluid rhinorrhea following a severe car accident. During one surgery, the skull base and the frontal bone defect were repaired and a lumboperitoneal shunt was placed. The skull base was repaired using an autologous musculoaponeurotic graft. For a better cosmetic effect, the implant was designed using CAD-CAM technologies. The patient had a relapse of the leak in the postoperative period, which required revision surgery (multilayer reconstruction using a fibrin-thrombin sponge). The patient was followed up for 2 years, with no relapse. The desired clinical and cosmetic effects were successfully achieved.

Keywords: cranial bone defect, reconstructive surgery, CAD-CAM technology, CSF leak, fibrin glue

Acknowledgments: the authors thank Urasovsky IB, Director of Logeeks Medical Systems, and Panchenko AA, Director of Engineering, for their help in creating the customized implant.

Funding: the work was part of the State Assignment on the Cranial bone defect repair with shape memory materials.

Compliance with ethical standards: the patient gave her informed consent to participate in the study

✉ **Correspondence should be addressed:** Evgeniya A. Blinova
Vorovskogo, 68, korp. 1, Chelyabinsk, 454141, Russia; blinova@urcrm.ru

Received: 07.10.2021 Accepted: 25.10.2021 Published online: 08.11.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.038

Первое описание реконструкции дефекта черепа было обнаружено в учебнике хирургии Alaim-i Cerrahin (*Wonders of Surgeons*), написанном Ибрагимом бен Абдуллой в 1505 г. [1]. Итальянский врач Fallopius Gabriele (1523–1562) описал методику замещения костного дефекта черепа с помощью пластины из золота. Подробное описание хирургического закрытия трепанационного дефекта золотой пластиной относится к 1565 г. и было сделано Petronius. В 1668 г. Van Meekeren представил случай реконструкции черепа у русского дворянина после ранения мечом. Для вмешательства была использована кость свода черепа собаки [2]. D. Simpson в 1965 г. предложил применять для реконструктивных операций титан. На сегодняшний день титан и его сплавы широко применяют в хирургии. Одной из актуальных проблем современной нейротравматологии являются диагностика и лечение краниофациальной травмы. Традиционно лечение осуществляют в несколько

этапов: на первом этапе в остром периоде травмы проводят первичную хирургическую обработку (ПХО) ран с удалением отломков лобной кости, включая верхний край и крышу орбиты, стенки лобной пазухи с максимальным сохранением костной ткани, и первичную реконструкцию черепа и лицевого скелета; на втором этапе через несколько месяцев проводятся реконструктивные операции.

Причинами травм могут быть: дорожно-транспортные происшествия — 51,3% случаев; удар по голове или лицу — 31,8%; проникающие ранения черепа, орбиты и головного мозга — 10,4%; падение с высоты — 5,4%; другие — 1,1% [3]. Краниофациальная травма составляет 6–9% от всех случаев черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и 34–52,9% среди сочетанных травм. Травму головного мозга средней и тяжелой степени наблюдают у 7% пациентов с повреждением лицевого отдела черепа [4, 5]. Сочетанная травма центральных отделов лица приводит

к формированию косметического дефекта. Переломы основания черепа, проходящие через лобную пазуху, клетки решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи, становятся наиболее частым источником ликвореи. Фактором риска формирования ликворной фистулы, требующей хирургического закрытия, является наличие перелома на границе задней стенки лобной пазухи и ситовидной пластины [5].

Представленный случай интересен решением нескольких задач в рамках одной операции и применением CAD-CAM-технологий в ревизионной хирургии краниоорбитального повреждения черепа [6, 7].

Описание клинического случая

Пациентка «У», 32 года, в январе 2019 г. после тяжелой автодорожной травмы экстренно поступила в Городскую больницу с диагнозом «открытая проникающая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, оскольчатый, вдавленный, проникающий перелом лобной кости, контузионные очаги в лобных долях, перелом скуловой кости справа со смещением».

При поступлении в больницу после травмы пациентке провели ПХО открытого вдавленного перелома, удалили отломки задней стенки лобной пазухи, лобной кости, остеосинтез скуловой кости (рис. 1, 2). Через две недели провели реконструкцию дефекта лобной кости, в ходе операции выполнили краниализацию лобной пазухи, реконструкцию основания черепа; послеоперационный период осложнился назоликвореей. Использованные методы лечения назоликвореи (люмбальные пункции, наружное люмбальное дренирование) были неэффективны.

Косметический результат операции можно считать удовлетворительным, но из-за сложной геометрии утраченного фрагмента кости остаточная деформация заметна (рис. 3). Пациентка маскирует деформацию прической. При реконструкции лобной кости предпочтительно использовать индивидуально изготовленные импланты либо тщательно моделировать пластину.

В процессе лечения необходимо было решить две основные задачи: во первых, провести пластическую операцию по реконструкции основания черепа, фронтальных синусов для купирования ликвореи; во-вторых, восстановить геометрию черепа.

Пациентке выполнили КТ-цистернографию (рис. 4) для выявления источника ликвореи. На КТ-сканах задняя стенка лобной пазухи отсутствует, в лобных синусах контраст.

При планировании хирургического лечения было решено за одну операцию провести реконструкцию основания передней черепной ямки для устранения ликвореи, повторную реконструкцию дефекта лобной кости и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Шунтирование было необходимо, поскольку на момент операции ликворея продолжалась более пяти месяцев и в связи с переломами основания черепа была высока вероятность повреждения базальных цистерн. Проектированием импланта занималась группа инженеров ООО «Логикс медицинские системы». Стандартных инструментов для проектирования было недостаточно, поскольку дефект уже был закрыт титановой сеткой, и это существенно усложняло задачу. Поэтапно с помощью CAD-программы титановую сетку «виртуально» удалили — обычно этап проектирования проводят при открытом дефекте. Имплант изготовили на 3D-принтере EOS M 290 (EOS GmbH; Германия) по технологии DMLS (прямое

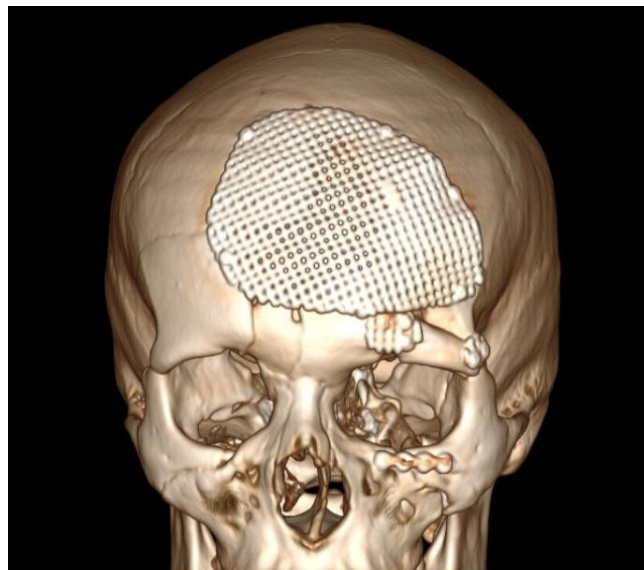


Рис. 1. Компьютерная томография: 3D-реконструкция черепа (вид спереди). Титановая сетка в проекции дефекта лобной кости. Проведен остеосинтез отломков лобной кости, формирующих верхнюю стенку орбиты

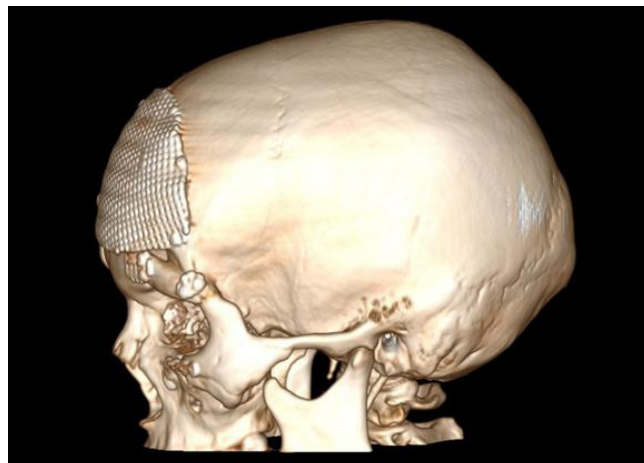


Рис. 2. Компьютерная томография: 3D-реконструкция черепа (вид сбоку)

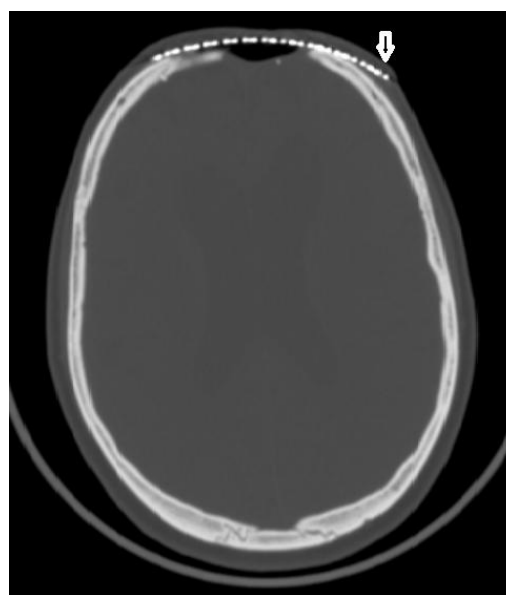


Рис. 3. Компьютерная томография: аксиальный срез. Стрелкой показан край пластины, деформирующий контур черепа. Показана разница в геометрии свода черепа и импланта

лазерное спекание металлов) из сплава VT-6 (ванадий, титан, алюминий). На рис. 1 и 4 видны множественные линии переломов со смещением на толщину кости. Фрагменты сетки, использованные для остеосинтеза верхнего края орбиты, было решено не удалять. До операции провели люмбальную пункцию и выполнили общий анализ ликвора. Признаков менингита выявлено не было. На рис. 5, 6 представлены этапы CAD-проектирования. За счет возможностей 3D проектирования точно восстановлена геометрия черепа.

В июне 2019 г. пациентке провели операцию: экстрадуральную реконструкцию основания черепа мышечно-апоневротическим аутоотрансплантатом (в качестве донорского участка выбрали четырехглавую мышцу бедра с фрагментом широкой фасции и подкожным жиром), реконструкцию сложного дефекта лобной кости с использованием 3D-импланта. Обнаруженный дефект ТМО был заклеен фибрин-тромбиновой губкой. Для снижения внутричерепного давления в послеоперационном периоде выполнили люмбоперитонеальное шунтирование (в качестве альтернативы наружному дренированию). Шунт установили пункционно иглой Туохи 16 G на уровне L3–L4, провели под кожей и вывели ниже пупка на 1,5 см; малоинвазивно через порт троакара шунт опустили в брюшную полость.

Имплант установили и адаптировали в области дефекта. Из-за множественных линейных переломов со смещением у пациентки возникли костные мозоли, которые удалили высокооборотистой алмазной фрезой; фиксацию импланта провели саморезами.

После операции пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Проведена контрольная компьютерная томография (рис. 7). На третий день появились жалобы на стекание жидкости по задней стенке глотки. После сморкания появилась головная боль. Провели повторно КТ головного мозга.

На томограммах была выявлена напряженная пневмоцефалия (рис. 8; отмечено *стрелкой*). Принято решение о повторном оперативном вмешательстве через пять дней после операции: провели ревизию, повторную реконструкцию основания передней черепной ямки. В процессе операции применена сэндвич-технология: многослойное закрытие дефекта основания передней черепной ямки с использованием мышечно-фасциального аутоотрансплантата, искусственной твердой мозговой оболочки и фибрин-тромбиновой клеевой композиции.

В послеоперационный период состояние пациентки было стабильным, возникли жалобы на умеренную головную боль. Состояние постепенно улучшалось, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, достигнут отличный косметический результат. Наблюдались признаки ликворной гипотензии (головная боль, головокружение в основном в вертикальном положении) люмбоперитонеальный шунт был удален через две недели.

На контрольных снимках после удаления шунта количество газа значительно уменьшилось (рис. 9). На момент выписки состояние удовлетворительное. Рецидива ликвореи не было.

Обсуждение клинического случая

Ликворея после нейрохирургических операций развивается в 0,9–42% случаев [8] в зависимости от многих факторов, таких как локализация хирургического доступа, хирургическая техника, общие и местные условия (иммунодепрессия, терапия кортикостероидами,

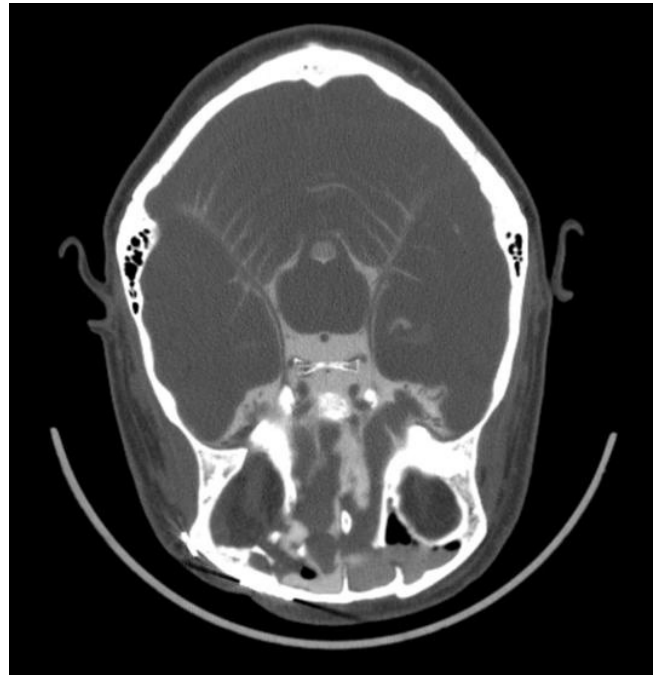


Рис. 4. КТ-цистернография: аксиальный срез

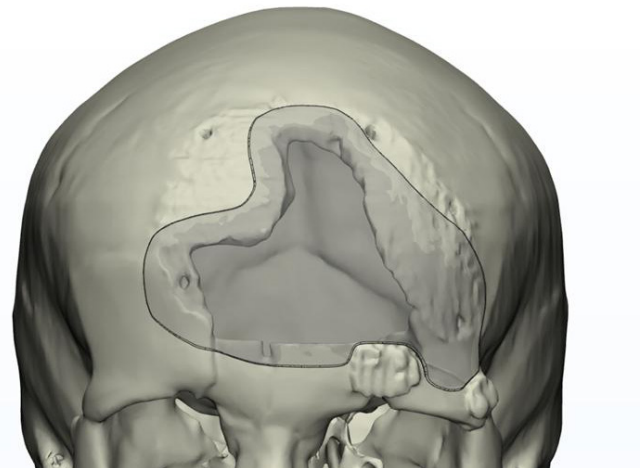


Рис. 5. 3D-реконструкция черепа: этап CAD-проектирования. Разрабатываемый имплант больше дефекта для более точного восстановления формы лобной кости

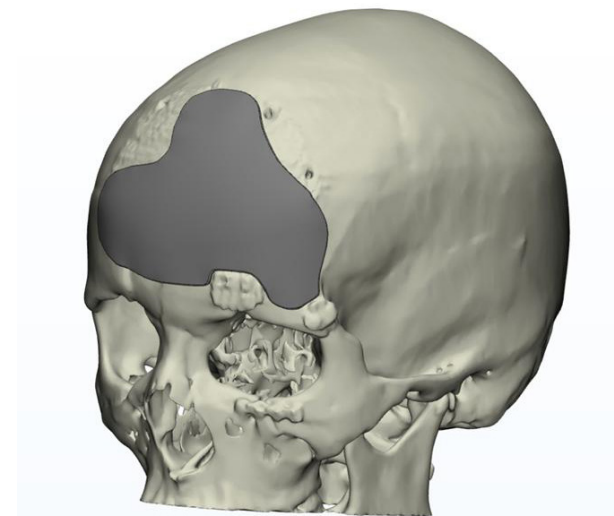


Рис. 6. 3D-реконструкция черепа: этап CAD-проектирования. Окончательный вариант импланта

неконтролируемый диабет, почечная или печеночная дисфункция и т. д.). При повреждениях основания черепа ликворею трудно контролировать консервативными методами (например, люмбальным дренажем), она может быть источником осложнений и увеличивать риск смерти [9]. Реконструкция дефектов основания черепа выполняется в целях герметизации субдурального пространства и полной изоляции его от полости носа и околоносовых пазух для профилактики таких серьезных осложнений, как пневмоцефалия, менинго- и энцефалоцеле, менингит, менингоэнцефалит [10].

Тактика реконструкции дефектов основания черепа зависит от их расположения, размеров, формы, протяженности сообщения с полостью носа и околоносовыми пазухами, близости субарахноидальных цистерн [10]. Применение аутоотрансплантатов считается предпочтительным, поскольку не вызывает биологических реакций [9, 11].

При планировании оперативного лечения необходимо уточнить, какое давление ликвореи: высокое или низкое [10, 12]. Дополнение операции наружным люмбальным дренажем или шунтом проводят только при ликворее высокого давления. Люмбальный дренаж обычно устанавливают на 3–5 дней. Частота осложнений при наружном люмбальном дренировании достигает 12,5% [9], они включают инфекционные осложнения, головную боль, раздражение нервных корешков, пневмоцефалию на фоне гипердренирования и др. При первой операции в качестве материала для пластики применяли мышечно-апоневротический аутоотрансплантат, подкожный жир и фибрин-тромбиновую губку [13]. Некоторые авторы указывают на эффективность только фибрин-тромбиновой губки как пластического материала [14]. Аллотрансплантаты не использовали. При высоком риске послеоперационной ликвореи предпочтение следует отдавать методикам многослойной пластики [15]. Многооскольчатый перелом лобной кости с переходом на переднюю черепную ямку включает повреждение базальных цистерн, поэтому было проведено люмбоперитонеальное шунтирование. Фибриновый клей не использовали, поскольку по опыту работы коллег, многослойная пластика аутоотканями совместно с фибрин-тромбиновой губкой позволяет добиться герметичного закрытия дефекта основания черепа [13, 14]. По мнению ряда авторов, использование фибрин-тромбинового клея на результаты операций не влияет, но упрощает хирургическую технику [16]. После первой операции пациентке было рекомендовано не сморкаться. Нарушение рекомендаций стало причиной развития напряженной пневмоцефалии. При ревизии использовали многослойную пластику: мышечно-апоневротический аутоотрансплантат с подкожным жиром, аллотрансплантат (искусственную твердую мозговую оболочку), фибриновый клей. В послеоперационном периоде рецидивов ликвореи не возникло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение нескольких задач за одну операцию для пациента всегда предпочтительнее, так как позволяет сократить сроки лечения, снизить уровень стресса. Однако, несмотря на значительные преимущества, планирование симультанных операций, как показывает этот клинический случай, не всегда оправдано. Длительная дооперационная ликворея и безуспешность предыдущего лечения указывают на вероятный риск рецидива в послеоперационном периоде.

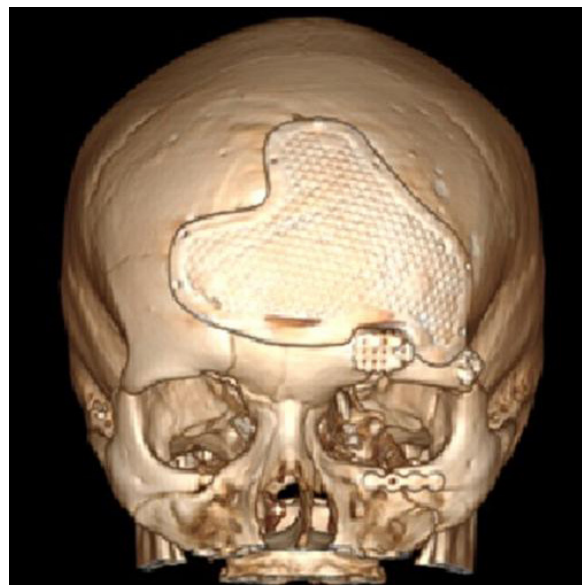


Рис. 7. 3D-реконструкция черепа после операции (вид спереди)

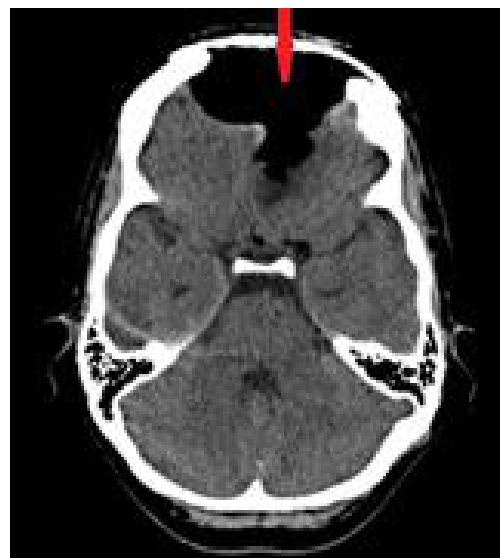


Рис. 8. Компьютерная томография после операции, аксиальный срез



Рис. 9. Компьютерная томография. Контроль после операции

При рецидивах ликвореи время выполнения ревизионных операций увеличивается в связи с необходимостью удалять имплант, кроме того, увеличивается риск развития менингита и менингоэнцефалита из-за присутствия инородного тела (импланта) на фоне продолжающейся ликвореи. Таким образом, при планировании операции необходимо учесть, как давно существует ликворея, тип ликвореи (низкое или высокое давление), какие способы лечения уже проведены и каковы их результаты. В случае, если безуспешно проводилось наружное дренирование,

и срок существующей ликвореи больше двух месяцев, оперативное лечение целесообразно разделить на два этапа: на первом этапе необходимо провести реконструкцию основания черепа, на втором (через два месяца) — закрытие дефекта лобной кости. Несмотря на существенный косметический дефект, который возникнет у пациента между операциями, такой подход обеспечит большую безопасность. Спорным остается вопрос о применении вспомогательных методов снижения внутричерепного давления: наружного люмбального дренирования и шунтирования.

Литература

1. Aciduman A, Belen D. The earliest document regarding the history of cranioplasty from the ottoman era. *Surg Neurol*. 2007; 68 (3): 349–53.
2. Sanan A, Haines S. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*. 1997; 3 (40): 588–603.
3. Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: A history and analysis. *Neurosurg Focus*. 2014; 36 (4): 19.
4. Травма назо-этмоидального комплекса: нейрохирургические и эстетические аспекты проблемы. Яковенко И. В. и др. *Нейрохирургия*. 2013; 4: 33–38.
5. Чобулов С. А., Кравчук А. Д., Потапов А.А., Лихтерман Л. Б., Маряхин А. Д., Синбухова Е. В. Современные аспекты реконструктивной хирургии дефектов черепа. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2019; 83 (2): 115–24.
6. Гольбин Д. А., Миндлин С. Н. Тактика пластического закрытия базальных дефектов после удаления срединных новообразований передних отделов основания черепа. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2017; 81 (3): 77–87.
7. Di Vitantonio H, De Paulis D, Del Maestro M, Ricci A, Dechordi SR, Marzi S, et al. Dural repair using autologous fat: Our experience and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2016; 7: S463–8. Available from: <http://surgicalneurologyint.com/Dural-repair-using-autologous-fat-Our-experience-and-review-of-the-literature/>.
8. Еолчийан С. А., Потапов А. А., Серова Н. К., Катаев М. Г., Сергеева Л. А., Захарова Н. Е., и др. Реконструктивная хирургия краниоорбитальных повреждений. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2011; 75 (2): 25–40.
9. Naik AN, Lancione PJ, Parikh AS, Lin C, Silverman DA, Carrau RL, VanKoeveering KK, Seim NB, Old MO, Kang SY. Anterior skull base reconstruction: a contemporary review. *Plast Aesthet Res*. 2021; 8: 22. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2021.05>.
10. Krishnan SS, Manuel A, Vasudevan MC. Delayed pneumoventricle following endonasal cerebrospinal fluid rhinorrhea repair with the coperitoneal shunt. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14: 325–8.
11. Крюков А. И., Туровский А. Б., Годков И. М., Кудрявцева Ю. С. Лечение риноликвореи после травм основания черепа. *Российская ринология*. 2011; 19 (2): 54–55.
12. Шиманский В. Н., Пошатаев В. К., Одаманов Д. А., Шевченко К. В. Методика применения материала ТахоКомб для пластики твердой мозговой оболочки в хирургии опухолей задней черепной ямки. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. 2016; 80 (5): 85–89. DOI: 10.17116/neiro201680585-89.
13. Калинин П. Л., Кутин М. А., Фомичев Д. В. и др. Пластика операционных дефектов центральных отделов основания черепа в хирургии опухолей хиазмально-селлярной области. *Нейрохирургия*. 2018; 20 (3): 104–10. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-104-110.
14. Corallo F, Cristina De Cola M, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trinchera A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *International Journal of Neuroscience*. 2017; 127 (8): 688–93. DOI: 10.1080/00207454.2016.1235045.
15. Калинин П. Л., Кутин М. А., Фомичев Д. В. и др. Пластика операционных дефектов центральных отделов основания черепа в хирургии опухолей хиазмально-селлярной области. *Нейрохирургия*. 2018; 20 (3): 104–10.
16. Левченко О. В. Структура челюстно-лицевых повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. В сборнике: О.В. Левченко, А.З. Шалумов, Н.Ю. Кутровская. XI Всероссийская. науч.-практ. конф. нейрохирургов «Поленовские чтения». М., 2012; с. 137.

References

1. Aciduman A, Belen D. The earliest document regarding the history of cranioplasty from the ottoman era. *Surg Neurol*. 2007; 68 (3): 349–53.
2. Sanan A, Haines S. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*. 1997; 3 (40): 588–603.
3. Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: A history and analysis. *Neurosurg Focus*. 2014; 36 (4): 19.
4. Travma nazo-jetmoidal'nogo kompleksa: nejrohirurgicheskie i jesteticheskie aspekty problemy. Jakovenko I. V. i dr. *Nejrohirurgija*. 2013; 4: 33–38.
5. Chobulov SA, Kravchuk AD, Potapov AA, Lihterman LB, Marjahin AD, Sinbuhova EV. Sovremennye aspekty rekonstruktivnoj hirurgii defektov cherepa. Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N. N. Burdenko. 2019; 83 (2): 115–24. Russian.
6. Golbin DA, Mindlin SN. Taktika plasticheskogo zakrytija bazal'nyh defektov posle udalenija sredinnyh novoobrazovaniy perednih otделov osnovaniya cherepa. Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N.N. Burdenko. 2017; 81 (3): 77–87. Russian.
7. Di Vitantonio H, De Paulis D, Del Maestro M, Ricci A, Dechordi SR, Marzi S, et al. Dural repair using autologous fat: Our experience and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2016; 7: S463–8. Available from: <http://surgicalneurologyint.com/Dural-repair-using-autologous-fat-Our-experience-and-review-of-the-literature/>.
8. Eolchijan SA, Potapov AA, Serova NK, Kataev MG, Sergeeva LA, Zaharova NE, i dr. Rekonstruktivnaja hirurgija kranioorbital'nyh povrezhdenij. Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N. N. Burdenko. 2011; 75 (2): 25–40. Russian.
9. Naik AN, Lancione PJ, Parikh AS, Lin C, Silverman DA, Carrau RL, VanKoeveering KK, Seim NB, Old MO, Kang SY. Anterior skull base reconstruction: a contemporary review. *Plast Aesthet Res*. 2021; 8: 22. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2021.05>.
10. Krishnan SS, Manuel A, Vasudevan MC. Delayed pneumoventricle following endonasal cerebrospinal fluid rhinorrhea repair with the coperitoneal shunt. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14: 325–8.

11. Krjukov AI, Turovskij AB, Godkov IM, Kudrjavceva YuS. Lechenie rinolikhvoriei posle travm osnovanija cherepa. Rossijskaja rinologija. 2011; 19 (2): 54–55. Russian.
12. Shimanskij VN, Poshataev VK, Odamanov DA, Shevchenko KV. Metodika primenenija materiala TahoKomb dlja plastiki tverdoj mozgovo obolochki v hirurgii opuholej zadnej cherepnoj jamki. Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» im. N. N. Burdenko. 2016; 80 (5): 85–89. DOI: 10.17116/neiro201680585-89. Russian.
13. Kalinin PL, Kutin MA, Fomichev DV, i dr. Plastika operacionnyh defektov central'nyh otdelov osnovanija cherepa v hirurgii opuholej hiazmal'no-selljarnoj oblasti. Neirohirurgija. 2018; 20 (3): 104–10. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-104-110. Russian.
14. Corallo F, Cristina De Cola M, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trinchera A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? International Journal of Neuroscience. 2017; 127 (8): 688–93. DOI: 10.1080/00207454.2016.1235045.
15. Kalinin PL, Kutin MA, Fomichev DV, i dr. Plastika operacionnyh defektov central'nyh otdelov osnovanija cherepa v hirurgii opuholej hiazmal'no-selljarnoj oblasti. Neirohirurgija. 2018; 20 (3): 104–10. Russian.
16. Levchenko OV. Struktura cheljustno-licevyh povrezhdenij, sochetannyh s cherepno-mozgovo travm. V sbornike: O.V. Levchenko, A.Z. Shalunov, N.Ju. Kutrovskaja. XI Vserossijskaja. nauch.-prakt. konf. neirohirurgov «Polenovskie chtenija». M., 2012; s. 137. Russian.