

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 3 2020

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авенирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА
ПО ВОПРОСАМ ТАБАКОКУРЕНИЮ**

Ключевые слова: табакокурение, студенты-медики, отношение, профилактика табакокурения.

Цель – изучить отношение студентов медицинского колледжа к вопросам курения табака. Анонимно опрошено 100 студентов (11 юношей, 89 девушек) старших курсов Чебоксарского медицинского колледжа по анкете Т. Tatakі et al., состоящей из 20 вопросов по различным аспектам табакокурения. Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики и χ^2 -распределения (таблица 2×2). Хотя бы однажды курили 37% студентов колледжа, юноши чаще, чем девушки. На момент опроса периодически курили 17%. Пассивному курению были подвержены 43%, значительно чаще представители мужского пола; каждый день сталкивались с этим 20% опрошенных, в среднем – 2,1±2,8 дня в неделю. Пребывания в общественных местах с дымом от сигарет отметили 25%, бары, дискотеки – 20%, места проживания – 10%, прочее – 11%. Юноши были больше подвержены пассивному курению в общественных местах и барах, дискотеках, чем девушки. Чаще всего (78%) курили в присутствии студентов незнакомые люди; у курящих студентов чаще курили отцы. Согласились, что студенты-медики не должны курить 77%, не считали это проблемой – 5%, могут курить, если хотят – 18%. Против курения в обществе выступали 90%, среди больных – 90% (не против 10%), среди медиков – 71% (возражали 29%). С утверждением, что работники здравоохранения должны быть примером здорового образа жизни для населения согласились 96% и отказ их от табакокурения может оказать положительное влияние на больных – в 87% случаев. Информацию о вреде курения во время учебы получили 98% студентов. Считали, что могут дать исчерпывающий совет курящим людям – 97%. Сравнение ответов студентов медицинского колледжа и будущих врачей показало схожесть мнений по большинству задаваемых вопросов. Курение у студентов-медиков во многом обусловлено близким окружением курящих людей из числа родных, близких и друзей. Они чаще подвергаются пассивному курению в домашних условиях (местах проживания). Эти студенты более терпимо относятся к курению других людей, включая больных и медработников, что снижает эффективность антитабачных мероприятий.

Табакокурение (ТК) остается серьезной проблемой здравоохранения, которая негативно влияет на показатели здоровья населения и продолжительность жизни [1]. Россия относится к странам с высокой распространенностью ТК [10]. Доля смертей, связанных с табакокурением, составила в России 23% у мужчин и 2% у женщин. Видно, что эти пропорции на порядок ниже у женщин, однако тенденция к росту ТК среди них в последние годы является серьезной проблемой. Исследование также подтверждает тенденцию к увеличению смертности от курения среди российских женщин.

Хотя потребление табака среди взрослого населения России в последние годы значительно снизилось: с 39,4% (2009) до 30,9% (2016) [4], доля курящих превышает показатели ТК в мире (средняя распространенность курения в 126 странах составила 24,73±10,32%) [6]. Кроме того, помимо обычных сигарет кальян в нашей стране постоянно курили 2,8% взрослых (мужчины – 4,1%, женщины – 1,7%), а электронные сигареты употребляли 3,5% (мужчины – 5,4%, женщины – 1,9%) [4].

Не исключено, что этому способствует высокая доля курящих среди врачей и медработников, являющихся примером для подражания [2, 7–9]. Так, метаанализ 46 исследований (1973–2018) из разных стран мира показал, что общая распространенность ТК среди медработников среднего звена составила 26,6% (95% ДИ: 22,9–30,4%), в то время как 34 исследования за 2004–2018 г. – 15,5% (11,8–19,3%). Лица мужского пола курили в 39% случаев, а женщины – в 25,2% [12]. В Италии 40,9% студентов специальности «сестринское дело» курили на момент опроса, а 10,1% – в не далеком прошлом; 57,2% постоянно употребляли электронные сигареты, 4,4% – в дополнение к обычному ТК. Их использование опрошенные объясняли желанием бросить курить или сократить ТК, но полностью бросили курить на фоне использования электронных сигарет только три человека [5]. Сравнение количества курящих студентов вузов г. Чебоксары показало негативные тенденции, проявляющиеся в более раннем начале ТК (по сравнению со старшекурсниками), а медики не отличались более редким курением от учащихся других специальностей [3]. Краткий обзор литературы показал актуальность изучения вопросов ТК для студентов-медиков.

Цель – изучить отношение студентов медицинского колледжа к вопросам курения табака.

Объект исследования и методы. Анонимно опрошено 100 студентов (11 юношей, 89 девушек) старших курсов Чебоксарского медицинского колледжа по анкете Т. Tamaki et al. [11], состоящей из 20 вопросов по различным аспектам ТК. Учитывались также место жительства студента (общежитие, съемная или собственная жилплощадь) и самооценка здоровья (отличное, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое).

Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (среднее значение – M , стандартное отклонение – SD) и χ^2 -распределения (таблица 2×2). Когда один или несколько показателей были четыре и меньше, использовали поправку Йейтса.

Результаты исследования. Хотя бы однажды курили 37% студентов колледжа, юноши чаще, чем девушки (90,9% vs 30,3% девушек; $\chi^2 = 15,409$; $df = 1$; $p < 0,001$). Начинали это делать в возрасте 14–17 лет (в среднем – $15,0 \pm 2,0$ года). На момент опроса периодически курили 17%. Пассивному курению были подвержены 43%, значительно чаще представители мужского пола (72,7% vs 39,3% девушек; $\chi^2 = 5,922$; $df = 1$; $p = 0,03$); каждый день сталкивались с этим 20% опрошенных, в среднем – $2,1 \pm 2,8$ дня в неделю. Пребывания в общественных местах с дымом от сигарет отметили 25%, бары, дискотеки – 20%, места проживания – 10%, прочее – 11%. Юноши были больше подвержены пассивному курению в общественных местах (45,5% vs 19,1% девушек; $\chi^2 = 3,962$ $df = 1$; $p = 0,04$) и барах, дискотеках (45,5% vs 16,9% девушек; $\chi^2 = 5,005$; $df = 1$; $p = 0,025$).

Чаще всего (78%) курили в присутствии студентов незнакомые люди (54,5% по ответам юношей и 16,9% – девушек; $\chi^2 = 6,945$; $df = 1$; $p = 0,008$). У курящих студентов чаще курили отцы (40,5% vs 23,8% девушек; $\chi^2 = 11,503$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Согласились, что студенты-медики не должны курить 77%, не считали это проблемой – 5%, могут курить, если хотят – 18%. Против курения в обществе выступали 90%, среди больных – 90% (не против 10%), среди медиков – 71% (возражали 29%). С утверждением, что работники здравоохранения должны

быть примером здорового образец жизни для населения согласились 96% и отказ их от ТК может оказать положительное влияние на больных – в 87% случаев. Информацию о вреде курения во время учебы получили 98% студентов. Считали, что могут дать исчерпывающий совет курящим людям 97%.

Как видно из таблицы, сравнение ответов студентов медицинского колледжа и будущих врачей показало схожесть мнений по большинству задаваемых вопросов, за исключением ответов о подверженности пассивному курению (56,8% vs 43% у студентов колледжа; $\chi^2 = 5,264$; $df = 1$; $p = 0,02$) и свободе курения врача (медицинского работника), если хочется (27% vs 40,5% у будущих врачей; $\chi^2 = 5,285$; $df = 1$; $p = 0,02$).

Положительные ответы опрошенных студентов, %

Вопрос	Студенты колледжа	Будущие врачи [2]
Отказ медработника (врача) от курения как пример для больных, чтобы прекратить ТК	69,0	72,3
Допущение курения медработника (врача), как и людей других профессий	27,0	40,5
Предоставление информации о вреде курения в учебном заведении	86,0	86,4
Согласие с тем, что студенты-медики не должны курить	74,0	66,4
ТК отцов в семьях студентов	30,0	33,5
ТК братьев в семьях студентов	17,0	19,1
Пассивное курение	43,0	56,8
Число дней нахождения в среде курящих людей в неделю, M \pm SD	2,1 \pm 2,8	2,0 \pm 1,9

Курящие студенты реже выступали против ТК (40,5% vs 79,4% среди некурящих; $\chi^2 = 15,487$; $df = 1$; $p < 0,001$). Только они возражали против ограничений курения среди медиков (48% vs 0%; $\chi^2 = 20,249$; $df = 1$; $p < 0,001$). У них также чаще курили друзья (37,8% vs 17,5% среди некурящих; $\chi^2 = 5,162$; $df = 1$; $p = 0,02$), кто-то из близких родственников (81,1% vs 33,3%; $\chi^2 = 21,266$; $df = 1$; $p < 0,001$). Находясь в своей квартире, они чаще подвергались пассивному курению (48,6% vs 17,5%; $\chi^2 = 11,012$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Описанные факты подтверждают наблюдения о том, что ТК пока еще достаточно распространено среди студентов-медиков Чувашии, получающих среднее специальное и высшее образование [3]. Они начинают курить раньше, чем жители республики (в среднем в 17,8 года vs 15 лет у студентов) и продолжают курить наравне с населением (16,7%, у студентов – 17,0%)¹. Курящие студенты более терпимы к табачному дыму, ТК больных и других людей. Они чаще выражают недовольство по ограничению курения. Определенное влияние на приобщение и продолжение ТК оказывает влияние лиц из их ближайшего окружения [2, 9]. Хотя табачная зависимость не выявляется у опрошенных по сравнению с таковой среди населения Чувашии, ее формирование вполне вероятно в самое ближайшее время. У них подтвердилось более раннее начало курения, хотя и с потреблением меньшего числа выкуриваемых сигарет в день, чем у населения в целом [1]. Достаточно высоким остается доля респондентов, подвергающихся пассивному курению, в первую очередь в домашних условиях [2, 9].

¹ Итоги опроса взрослого населения «О потребления табачных изделий в Чувашской Республике»; данные опроса GATS 2019 г.

Наши наблюдения совпадают с выводами М. Pingak, С. Miller о том, что большинство учащихся хорошо информированы о различных вопросах ТК и поддерживают рекомендации по его прекращению, несмотря на это, продолжают курить [8]. Последнее обстоятельство является препятствием для общения к здоровому образу жизни с отказом от ТК среди пациентов и населения в целом [9]. Кроме того, знания и умения студентов-медиков требуют улучшения и более широкого внедрения активных методов обучения (тренингов) для повышения готовности к работе с курящими больными [2]. В основу проведения мероприятий по прекращению ТК среди своих пациентов должен быть положен принцип, включающий пять шагов (спросить, дать совет, оценить, помочь, организовать). Их реализация у медицинских сестер тесно связана с положительным отношением к прекращению курения [7].

Для последующих исследований определенным интересом представляет доля потребителей электронных сигарет и курителей кальянов. Число таких любителей в среде учащейся молодежи по сравнению с другими группами населения сохраняется на довольно высоком уровне. Актуальными вопросами остаются мотивация ТК, особенности формирования табачной зависимости и ее лечение у студентов-медиков.

Таким образом, проведенное исследование показало отношение студентов медицинского колледжа к ТК. Нередкое курение у студентов-медиков во многом обусловлено близким окружением курящих людей из числа родных, близких и друзей. Они чаще подвергаются пассивному курению в домашних условиях (местах проживания). Эти студенты более терпимо относятся к курению других людей, включая больных и медработников, что снижает эффективность антитабачных мероприятий.

Литература

1. *Голенков А.В.* Социально-психологические особенности табачной зависимости у жителей Чувашии // *Наркология*, 2013. Т. 12, № 1(133). С. 28–32.
2. *Голенков А.В.* Отношение студентов-медиков к табакокурению и их готовность к оказанию помощи курильщикам // *Наркология*, 2015. Т. 14, № 7(163). С. 80–83.
3. *Козлов В.А., Голенкова В.А., Деомидов Е.С.* Никотиновая зависимость у студентов вузов [Электронный ресурс] // *Acta Medica Eurasica*, 2016. № 2. С. 12–17. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/2/3/>
4. *Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О.* Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016 // *Медицина*, 2017. Т. 5, № 2(18). С. 64–72.
5. *Canzan F., Finocchio E., Moretti F., Vincenzi S., Tchepnou-Kouaya A., Marognoli O., Poli A., Verlatto G.* Knowledge and Use of E-Cigarettes Among Nursing Students: Results From a Cross-Sectional Survey in North-Eastern Italy. *BMC Public Health*, 2019, Jul. 22, vol. 19, no. 1, p. 976. DOI: 10.1186/s12889-019-7250-y.
6. *Gravelly S., Giovino G.A., Craig L., Commar A., D'Espaignet E.T., Schotte K., Fong G.T.* Implementation of Key Demand-Reduction Measures of the WHO Framework Convention on Tobacco Control and Change in Smoking Prevalence in 126 Countries: An Association Study. *Lancet Public Health*, 2017, Apr., vol. 2, no. 4, e166-e174. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30045-2.
7. *Mak Y.W., Loke A.Y., Wong F.K.Y.* Nursing Intervention Practices for Smoking Cessation: A Large Survey in Hong Kong. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, vol. 15, p. 1046. DOI: 10.3390/ijerph15051046.
8. *Pingak M.S., Miller C.L.* Smoking Perceptions and Practice Among Nursing Students in Kabupaten Kupang, Indonesia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2019, Jun. 1, vol. 20, no. 6, pp. 1709–1716. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1709.
9. *Provenzano S., Santangelo O.E., Grigis D., Giordano D., Firenze A.J.* Smoking behaviour among nursing students: attitudes toward smoking cessation. *Prev. Med. Hyg.*, 2019, Sep. 30, vol. 60, no. 3, E203-E210. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1049.

10. Stefler D., Murphy M., Irdam D., Horvat P., Jarvis M., King L., McKee M., Bobak M. Smoking and Mortality in Eastern Europe: Results From the PrivMort Retrospective Cohort Study of 177 376 Individuals. *Nicotine Tob. Res.*, 2018, May 3, vol. 20, no. 6, pp. 749–754. DOI: 10.1093/ntr/ntx122.

11. Tamaki T., Kaneita Y., Ohida T., Yokoyama E., Osaki Y., Kanda H, Takemura S., Hayashi K. Prevalence of and factors associated with smoking among Japanese medical students. *J. Epidemiol.*, 2010, vol. 20, no. 4, pp. 339–345.

12. Zeng L., Zong Q., Zhang J., An F.R., Xiang Y.F., Ng C.H., Ungvari G.S., Yang F.Yu., Hong Y., Chen L.G., Hu X., Xiang Yu.T. Prevalence of Smoking in Nursing Students Worldwide: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nurse Educ. Today*, 2020, Jan., vol. 84, 104205. DOI: 10.1016/j.nedt.2019.104205.

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

ТАВИНОВА НИНА АЛЕКСАНДРОВНА – методист, Чебоксарский медицинский колледж, Россия, Чебоксары (medcol@med.cap.ru).

Andrei V. GOLENKOV, Nina A. TAVINOVA

RESULTS OF INTERVIEWING MEDICAL COLLEGE STUDENTS ON TOBACCO SMOKING

Key words: tobacco smoking, medical students, attitude, prevention of tobacco smoking.

The aim is to study the attitude of medical college students to the issues of tobacco smoking. 100 students (11 boys, 89 girls) of senior courses of Cheboksary Medical College were anonymously surveyed using the questionnaire developed by Tamaki et al., consisting of 20 questions on various aspects of tobacco smoking. Mathematical and statistical processing was carried out with the help of descriptive statistics and χ^2 -distribution (table 2×2). 37% of college students smoked at least once, young men did it more often than girls. At the time of the survey, 17% smoked periodically. 43% were exposed to passive smoking, significantly more frequent these were men; 20% of respondents faced it every day, on average – 2.1±2.8 days a week. Staying in public places with smoke from cigarettes was marked by 25%, bars, discos – by 20%, places of residence – by 10%, others – by 11%. Young men were more exposed to secondhand smoking in public places and bars, discos than girls. Most commonly (78%) unfamiliar people smoked in the presence of students; as for smoking students their fathers smoked more often. 77% agreed that medical students shouldn't smoke, 5% didn't consider it a problem, 18% thought that they could smoke if they wanted. 90% were against smoking in society, 90% were against smoking among patients (10% didn't object), 71% were against smoking among medical professionals – (29% did not object). 96% agreed with the statement that health workers should be an example of healthy lifestyle for the population agreed and 87% agreed that their freedom from tobacco smoking can have a positive influence on patients. 98% of students received information about the harm of smoking during their studies. 97% believed they could give comprehensive advice to smoking people. Comparing the responses of medical college students and prospective physicians showed a similarity of opinions on most of the questions asked. Smoking among medical students is largely due to the close environment of smoking people from among relatives and friends. They are more often subjected to secondhand smoke at home (residence). These students are more tolerant of other people's smoking, including patients and health workers, which reduces the effectiveness of anti-smoking interventions.

References

1. Golenkov A.V. *Sotsial'no-psikhologicheskie osobennosti tabachnoi zavisimosti u zhitelei Chuvashii* [Socio-psychological characteristics of tobacco dependence among residents of Chuvashia]. *Narkologiya*, 2013, vol. 12, no. 1(133), pp. 28–32.

2. Golenkov A.V. *Otnoshenie studentov-medikov k tabakokureniiu i ikh gotovnost' k okazaniyu pomoshchi kuril'shchikam* [Attitude of medical students to smoking and their willingness to help smokers]. *Narkologiya*, 2015, vol. 14, no. 7(163), pp. 80–83.

3. Kozlov V.A., Golenkova V.A., Deomidov E.S. *Nikotinovaya zavisimost' u studentov vuzov* [Nicotine addiction in university students]. *Acta Medica Eurasica*, 2016, no. 2, pp. 12–17. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/2/3>.

4. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagai O.O. *Monitoring rasprostranennosti potrebleniya tabaka v Rossiiskoi Federatsii: global'nyi opros vzroslogo naseleniya v 2009 i 2016* [Monitoring tobacco prevalence in the Russian Federation: global adult survey in 2009 and 2016]. *Meditsina*, 2017, vol. 5(2), no. 18, pp. 64-72.
5. Canzan F., Finocchio E., Moretti F., Vincenzi S., Tchepnou-Kouaya A., Marognolli O., Poli A., Verlatto G. Knowledge and Use of E-Cigarettes Among Nursing Students: Results From a Cross-Sectional Survey in North-Eastern Italy. *BMC Public Health*, 2019, Jul. 22, vol. 19, no. 1, p. 976. DOI: 10.1186/s12889-019-7250-y.
6. Gravely S., Giovino G.A., Craig L., Commar A., D'Espaignet E.T., Schotte K., Fong G.T. Implementation of Key Demand-Reduction Measures of the WHO Framework Convention on Tobacco Control and Change in Smoking Prevalence in 126 Countries: An Association Study. *Lancet Public Health*, 2017, Apr., vol. 2, no. 4, e166-e174. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30045-2.
7. Mak Y.W., Loke A.Y., Wong F.K.Y. Nursing Intervention Practices for Smoking Cessation: A Large Survey in Hong Kong. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, vol. 15, p. 1046. DOI: 10.3390/ijerph15051046.
8. Pingak M.S., Miller C.L. Smoking Perceptions and Practice Among Nursing Students in Kabupaten Kupang, Indonesia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2019, Jun. 1, vol. 20, no. 6, pp. 1709–1716. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1709.
9. Provenzano S., Santangelo O.E., Grigis D., Giordano D., Firenze A.J. Smoking behaviour among nursing students: attitudes toward smoking cessation. *Prev. Med. Hyg.*, 2019, Sep. 30, vol. 60, no. 3, E203-E210. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1049.
10. Stefler D., Murphy M., Irdam D., Horvat P., Jarvis M., King L., McKee M., Bobak M. Smoking and Mortality in Eastern Europe: Results From the PrivMort Retrospective Cohort Study of 177 376 Individuals. *Nicotine Tob. Res.*, 2018, May 3, vol. 20, no. 6, pp. 749–754. DOI: 10.1093/ntr/ntx122.
11. Tamaki T., Kaneita Y., Ohida T., Yokoyama E., Osaki Y., Kanda H, Takemura S., Hayashi K. Prevalence of and factors associated with smoking among Japanese medical students. *J. Epidemiol.*, 2010, vol. 20, no. 4, pp. 339–345.
12. Zeng L., Zong Q., Zhang J., An F.R., Xiang Y.F., Ng C.H., Ungvari G.S., Yang F.Yu., Hong Y., Chen L.G., Hu X., Xiang Yu.T. Prevalence of Smoking in Nursing Students Worldwide: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nurse Educ. Today*, 2020, Jan., vol. 84, 104205. DOI: 10.1016/j.nedt.2019.104205.

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru).

NINA A. TAVINOVA – Methodist, Cheboksary Medical College, Russia, Cheboksary (medcol@med.cap.ru).

Л.М. КАРЗАКОВА, А.Л. ИВАНОВА,
С.И. КУДРЯШОВ, Е.В. СОКОЛОВА, Т.С. ЛУТКОВА

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, врожденный иммунитет, цитокины.

Гепаторенальный синдром является жизнеугрожающим осложнением цирроза печени. 90% больных циррозом печени умирают в течение 2 месяцев от момента развития гепаторенального синдрома. Долгие годы принималась как единственно верная гипотеза гемодинамического механизма возникновения гепаторенального синдрома, согласно которой компенсаторная системная вазодилатация в ответ на портальную гипертензию обуславливает ишемию почек и развитие функционального специфического острого повреждения почек, так называемого «гепаторенального синдрома – острого повреждения почек». В последние годы появились работы, в которых обосновывается роль в развитии гепаторенального синдрома системной воспалительной реакции, связанной с активизацией клеток врожденного иммунитета в ответ на бактериальную инфекцию, в том числе на микрофлору соседнего с печенью кишечника. Получены данные, свидетельствующие об участии Toll-подобных рецепторов (TLR), в частности, TLR4 и TLR9, в развитии гепаторенального синдрома.

Изменения представлений о циррозе печени. Цирроз печени (ЦП), который поражает миллионы людей во всем мире, зачастую вызывает жизнеугрожающие осложнения. Благодаря новым данным по изучению патофизиологических механизмов ЦП и его осложнений произошли коренные изменения в представлениях о данной патологии печени. Во-первых, ЦП больше не считается необратимым прогрессирующим заболеванием. Действительно, декомпенсированный цирроз может вернуться к компенсированному циррозу, если причина заболевания устранена. Во-вторых, список дисфункций органов или систем при ЦП (печеночной, почечной, мозговой и кровеносной) был расширен и включает иммунную систему, кишечник, сердце, легкие, надпочечники, мышцы и щитовидную железу. В-третьих, были признаны такие новые механизмы, участвующие в патогенезе осложнений ЦП, как дисбактериоз микробиоты [32, 55] и системное воспаление [25]. Наконец, становится все более очевидным, что пациенты редко умирают вследствие терминальной стадии необратимого разрушения печени. Скорее всего, у большинства пациентов причиной смерти является острое ухудшение их клинического состояния, вызванное острым повреждением почек на фоне гепаторенального синдрома (ГРС-ОПП), или полиорганной недостаточностью. Данное состояние называют «острая-на-хроническую» печеночной недостаточностью (ОХПН) в соответствии с англоязычным термином «acute-on-chronic liver failure» (ACLF), предложенным Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени (APASL) [23]. У трети пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации, ОХПН присутствует при поступлении или развивается во время госпитализации. ОХПН часто возникает в связи с бактериальной инфекцией или гепатитом различной этиологии (алкогольной, лекарственной или вирусной).

Гепаторенальный синдром при циррозе печени: классификация, диагностика. ЦП приводит в 20–70% случаев к развитию почечной дисфункции,

наиболее тяжелым проявлением которой является гепаторенальный синдром (ГРС), возникающий у пациентов с прогрессирующим ЦП с портальной гипертензией и асцитом, характеризующийся клиническими проявлениями острого повреждения почек – ГРС-ОПП [50]. ГРС встречается у 10% пациентов, госпитализированных по поводу ЦП и асцита, формируется у 18% пациентов с декомпенсацией ЦП в течение первого года и в среднем у 39% на пятом году течения декомпенсированного ЦП [15]. Нередко ГРС возникает и при компенсированной форме ЦП при наличии таких провоцирующих факторов, как бактериальная инфекция или сепсис (57%), высокообъемный парацентез (15%), желудочно-кишечное кровотечение (36%), применение нефротоксичных препаратов, гиповолемия на фоне интенсивной терапии диуретиками [4].

На протяжении почти века совершенствовались критерии диагностики ГРС. Международный клуб асцита (International Ascites Club) в 2011 г. определил новые критерии установления и стратификации стадий ОПП при ЦП. Так, ОПП стадия 1 характеризуется повышением уровня сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л менее чем за 48 часов, или на 50% от исходного уровня, за период менее чем 3 месяца. При повышении уровня креатинина в 2 раза устанавливают стадию 2, в 3 раза – стадию 3. ГРС соответствует ОПП стадии 2 или 3. ОПП, установленная по приведенным критериям, отмечается как ГРС 1-го типа (специфическая форма ГРС, обозначаемая как ГРС-ОПП). ЦП может способствовать развитию специфической формы хронической болезни почек (ХБП) – ГРС 2-го типа, для которого характерно снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в течение 3 месяцев и более. И, наконец, может развиваться так называемая острая-на-ХБП форма, при которой повышается уровень сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л в течение менее чем за 48 часов, или на 50% от исходного уровня, за период менее 3 месяцев у пациентов с ЦП, у которых наблюдалось до этого клубочковая фильтрация менее 60 мл/мин в течение 3 месяцев и более [50]. Развитие ГРС 1-го типа в большинстве случаев провоцирует бактериальная инфекция, в том числе спонтанный бактериальный перитонит (СБП), при этом возникает тяжелая полиорганная недостаточность. ГРС 2-го типа возникает без видимых провоцирующих факторов и представляет собой результат крайней степени нарушения гемодинамики, проявляющейся артериальной гипотонией, при этом на первый план выходит рефрактерный асцит [18].

Патофизиологические механизмы ГРС. Среди почечных дисфункций, развивающихся у больных ЦП в стадии декомпенсации при развитии ОХПН, наиболее опасным является ГРС-ОПП, обуславливающий высокую летальность при ЦП. Долгие годы принималась как единственно верная – гипотеза гемодинамического механизма возникновения ГРС-ОПП, в соответствии с которой компенсаторная экстрапеченочная вазодилатация, развивающаяся рефлекторно в ответ на портальную гипертензию [51], вызывает уменьшение эффективного объема циркулирующей крови и, как следствие, артериальную гипотонию, на которую реагируют барорецепторы и включается защитный механизм – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – одной из основных вазоконстрикторных систем организма. В результате развивается стойкая вазоконстрикция почек, так как включается механизм почечного круга, когда дефицит кровоснабжения почек вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов и относительную ишемию почек и, как следствие, уменьшаются почечная перфузия, скорость клубочковой фильтрации, возникает азотемия, повышается содержание креатинина в сыворотке крови, и в

итоге формируется функциональная почечная недостаточность [9]. В условиях активации РААС усиливается повреждение гепатоцитов, усугубляется печеночная недостаточность.

Ранее считали, что морфологические изменения в почечных клубочках и канальцах при ГРС минимальны и неспецифичны [21], и почечную недостаточность расценивали как сугубо функциональную. В последние годы были обоснованы новые взгляды на патогенез ГРС, в соответствии с которыми ГРС-ОПП связана с повреждением клеток почечных канальцев. Свидетельством тому является обнаружение у больных ГРС-ОПП повышения уровней маркеров повреждения канальцев: молекулы-1 почечного повреждения (KIM-1), $\alpha 1/\beta 2$ -микроглобулина, нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина, цистатина С и др. [19]. На модели ЦП у животных подтверждено с помощью световой и электронной микроскопии развитие некроза проксимальных канальцев при развитии почечной дисфункции [29]. В других исследованиях обнаружена гиперцеллюлярность мезангиального матрикса клубочков на ранних стадиях ГРС, на поздних стадиях – гидropическая дегенерация эпителия проксимальных и дистальных канальцев [34]. На модели лабораторных крыс с ЦП продемонстрировано, что имитация инфекционного процесса путем введения бактериальных липополисахаридов вызывает повышение экспрессии каспазы-3 и индукцию апоптоза в клетках почечных канальцев [39].

К настоящему времени установлена важная роль в развитии ГРС-ОПП иммунных дисфункций, касающихся как врожденного, так и приобретенного компонентов иммунитета.

Нарушение Т-клеточного звена иммунитета в развитии ГРС-ОПП. Результаты исследования McGovern В.Н. и соавт., включающие 60 пациентов с ЦП, показали, что по мере прогрессирования ЦП возникает абсолютный дефицит Т-хелперных клеток ($CD4^+$), связанный с развитием спленомегалии [30]. В другом исследовании изучалась функция Т-клеток у пациентов с алкогольным ЦП [38]. Полученные данные свидетельствовали о снижении Т-клеточного иммунного ответа на такие антигены, как столбнячный анатоксин, кандидозный антиген, по сравнению с аналогами у пациентов в здоровых контрольных группах. Кроме того, у пяти из восьми пациентов, прошедших вакцинацию против вирусного гепатита В, нарушался процесс сероконверсии. Приведенные факты свидетельствуют о развитии у больных с тяжелыми заболеваниями печени количественной недостаточности клеточного звена адаптивного иммунитета, а также – о нарушении функции Т-клеток *in vivo*. Точные механизмы, стоящие за этим наблюдением расщепления иммунологической толерантности, остаются неизвестными [14].

Бактериальный перитонит и ГРС. Развитие ГРС в большинстве случаев связано со СБП, встречающимся у 10–30% больных ЦП с асцитом [41]. Критериями установления СБП являются: 1) обнаружение более 250 полиморфноядерных клеток в 1 мм^3 асцитной жидкости, 2) выявление бактериальной микрофлоры в асцитной жидкости в отсутствие признаков внутрибрюшной инфекции [37]. СБП ассоциируется с высокой смертностью. Так, смертность в течение одного года после первого эпизода СБП колеблется от 30% до 90% [17]. В эксперименте было показано, что меченная радиоактивной меткой *Escherichia coli*, введенная перорально лабораторным крысам с ЦП, обнаруживается не только в кишечнике, но и в асцитной жидкости и брыжеечных лимфатических узлах [45]. Это явление известно как бактериальная

транслокация – миграция бактерий из просвета кишечника через брыжеечные лимфатические узлы и воротную вену в системный кровоток. Бактериальная транслокация способствует развитию СБП. Брыжеечные лимфатические узлы являются наиболее распространенным местом транслокации, куда перемещаются такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококки и другие микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae* [48]. Бактериальная транслокация может усиливаться у пациентов с ЦП в условиях расстройства врожденного и адаптивного иммунитета, нарушения моторики и повышенной проницаемости кишечника [6]. Развитию СБП у пациентов с декомпенсированным ЦП способствует нарушение иммунореактивности из-за нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, а также вследствие недостаточной активации комплемента. В этих условиях бактерии могут распространяться из лимфатических узлов в кровоток, легкие или мочевыводящие пути и впоследствии обнаруживаться в асцитной жидкости. Помимо нарушения протективных иммунологических механизмов способствуют развитию СБП такие дополнительные факторы, как чрезмерный рост бактерий в кишечнике и нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника [47]. У пациентов со СБП обнаруживаются изменения в микробиоте кишечника, проявляющиеся избыточным ростом патогенных штаммов бактерий [54]. При этом наибольший вклад в развитие СБП вносит избыточный рост бактерий в тонкой кишке (число колониеобразующих единиц более 10^5 в 1 мл аспирата тощей кишки) [7], чему способствуют сниженная перистальтика кишечника, гипохлоргидрия и нарушение секреции желчи [11]. *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* часто обнаруживаются при СБП или инфекциях мочевыводящих путей, а *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* ассоциированы с легочными инфекциями. Смертность у инфицированных пациентов с ЦП в 4 раза выше, чем у пациентов без инфекций. Значимость избыточного роста бактерий в развитии СБП подтверждается тем, что его отсутствие при СБП встречается только у 0–11% пациентов [15].

Транслокация бактерий через слизистую оболочку кишечника обусловлена повышенной проницаемостью кишечника. ЦП обуславливает изменение структуры и функции слизистой оболочки кишечника. Механизмы влияния ЦП на слизистую кишечника до конца не выяснены, но исследования на животных свидетельствуют об отрицательном влиянии на слизистую кишечника окислительного стресса, связанного с ЦП [33]. В исследованиях, проведенных Chiva M. с соавт., установлено, что ЦП действует отрицательно на митохондриальную функцию энтероцитов, усиливает перекисное окисление липидов и окислительный стресс у крыс с ЦП, что вызывает повреждение энтероцитов [12]. В другом экспериментальном исследовании обнаружено у крыс с ЦП повышение уровня малонового диальдегида, маркера перекисного окисления липидов и окислительного стресса [33]. Кроме того, было показано, что развитие СБП может быть связано со снижением способности клеток Панета к образованию природных антимикробных веществ [12]. Провоспалительные цитокины также способны нарушать проницаемость эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника [8].

Toll-подобные рецепторы, цитокины и ГПС. В последние годы получила распространение гипотеза дисрегуляции иммунного ответа как основного механизма развития ГПС [10]. В соответствии с данной гипотезой, основная причина ГПС – системная гиперцитокинемия, обусловленная активацией кле-

ток врожденного иммунитета, в первую очередь макрофагов. Последние способны распознавать с помощью патогенраспознающих рецепторов (ПРР) патогенассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (PAMP – от англ. *Pathogen-associated molecular patterns*) [31] и в результате перейти в состояние активности. Наиболее значимой разновидностью ПРР являются так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR активируются в ответ на распознавание не только PAMP, но и молекул, освобождающихся при повреждении или воспалении собственных клеток организма – DAMP (от англ. *Danger-associated molecular patterns*), в роли которых выступают ДНК-связывающий белок – HMGB1, S100, белки теплового шока, отрицательно заряженный гликозаминогликан – гиалуронан, фибронектин, желчная кислота [24]. Источником PAMP при декомпенсированном ЦП может служить микрофлора, которая проникает в асцитическую жидкость, системный кровоток через брыжеечные лимфатические узлы в результате повышенной проницаемости сосудов и кишечного барьера для микроорганизмов кишечника. У человека описано 10 видов патогенраспознающих рецепторов, относящихся к семейству TLR (TLR1 – TLR10) [44]. На модели ЦП у животных обнаружена повышенная экспрессия на клетках проксимальных канальцев почек TLR4. Данные рецепторы реагируют на липополисахариды клеточных мембран грамотрицательных бактерий, выступающие в роли лигандов TLR4 [40]. В экспериментах показано, что у мутантных TLR4-дефицитных мышей наблюдается снижение фиброгенеза при попытке создать билиарный и токсический фиброз печени. У TLR9-дефицитных мышей также подавляется процесс фиброобразования печени [20]. Результаты исследования Shah N. и соавт. показывают, что при развитии почечной дисфункции у больных алкогольным декомпенсированным ЦП повышается экспрессия на клетках почечных канальцев TLR4 и увеличивается экскреция TLR4 с мочой, при этом обнаруживаются значительные повреждения канальцев и активация апоптоза. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации повреждения почек с TLR4 [40]. Данные о роли TLR2 в развитии печеночного фиброза противоречивы. Так, по данным Hartmann P. и соавт., у TLR2-дефицитных нарушался процесс фиброобразования после перевязки желчного протока [22]. В другой серии экспериментов с использованием такой же модели фиброза печени дефицит TLR2 существенно не влиял на процесс фиброобразования [12]. При ЦП, вызванных вирусами HCV и HBV, обнаруживали повышенную экспрессию TLR9, лигандом которых, как известно, выступают ДНК и РНК вирусов и, возможно, DAMP (HMGB1, S100, белки теплового шока, гиалуронан, фибронектин) [24]. У больных ЦП алкогольной этиологии продемонстрировано повреждающее влияние TLR2- и TLR9-опосредованной активации клеток врожденного иммунитета на гепатоциты [35]. Приведенные данные свидетельствуют о несомненной связи развития ЦП с активностью TLR4 и TLR9, в то время как данные по влиянию TLR1, TLR2, TLR3 на процессы фиброобразования печени противоречивы [56], а TLR5 способствуют очищению печени от бактерий и предотвращают повреждение гепатоцитов и фиброобразование печени [16].

После взаимодействия TLR с соответствующим лигандом наступает следующий этап активации клеток врожденного иммунитета – индукция каскада сигнального пути, по которому запускается продукция провоспалительных цитокинов. У больных ЦП описано повышение уровней таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6, IL-8, способных оказывать цито-

токсическое и профиброгенное действие на печень [1, 2, 53, 57]. Возможно, эти же цитокины, участвующие в разрушении гепатоцитов, попадая в кровь и почки, могут обуславливать и повреждение канальцев почек с последующим развитием ГРС. Подтверждением тому является обнаружение у больных ГРС-ОПП повышенных уровней IL-6, IL-8, а также фактора некроза опухоли (TNF)- α , по сравнению с аналогами у больных ЦП, у которых отсутствовали нарушения функций почек [13].

Установление повышенной экспрессии ряда TLR у больных ГРС подтверждает важную роль воспаления, врожденного иммунитета в развитии ГРС у больных ЦП. Активация TLR и врожденного иммунитета является важным механизмом защиты млекопитающих от патогенов. Однако чрезмерная или длительно существующая активация способна вызвать функциональные и морфологические изменения (например, путем включения апоптоза и процесса фиброобразования), а также индуцировать компенсаторное снижение активности иммунной системы при хронической активации (например, через IL-10 или растворимые рецепторы цитокинов), тем самым повышая восприимчивость к инфекциям [43]. Например, хроническое воздействие липополисахаридов грамотрицательных бактерий может индуцировать толерантность к эндотоксину по TLR4-зависимым путям, в результате нарушается презентация антигена, снижается образование провоспалительных медиаторов на фоне чрезмерной экспрессии противовоспалительных сигнальных молекул [26].

Роль воспаления, апоптоза и гибели гепатоцитов в развитии ГРС-ОПП. Воспалительный процесс является основным компонентом инициации и прогрессирования повреждения печени [36, 42]. Триггерами воспалительного процесса печени и повреждения гепатоцитов при хронических заболеваниях печени могут выступать системная инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, алкоголь, вирусная инфекция. Активация купферовских клеток (резидентные макрофаги печени), выполняющих роль клеток врожденного иммунного ответа, приводит к запуску сигнального пути индукции образования провоспалительных цитокинов и хемокинов. Последние, выступая в роли хемоаттрактантов, обуславливают рекрутирование моноцитов и нейтрофилов крови, происходящих из костного мозга и поступление их в печень [5]. Предполагается, что преобладание провоспалительного каскада является фоном развития ОПП. Однако функциональное перепрограммирование как активированных макрофагов, так и активированных моноцитов может ослабить воспалительный процесс, что способствует разрешению и заживлению ткани печени [52].

Дисбаланс воспалительного ответа на локальном уровне в печени способствует развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) различной степени выраженности и впоследствии переходит в синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) [3]. В то время как SIRS относится к чрезмерному воспалению печени и внепеченочной дисфункции органов, CARS является контррегуляторным механизмом против неадекватного гиперовоспалительного процесса. Преобладание активированной функции моноцитов может способствовать развитию ОПП, аналогичной септическому ОПП (ОПП, связанному с воспалением).

Предполагают, что развитие SIRS и CARS зависит от фенотипа активирующихся купферовских клеток. Если последние в процессе активации приобретают фенотип макрофагов M1, способных, как известно, продуцировать провоспалительные цитокины, цитотоксические молекулы и участвовать в

клеточных реакциях, опосредованных Т-хелперными клетками – Th1, формируется SIRS. Если же купферовские клетки поляризуются по типу фенотипа макрофагов M2, выполняющих фагоцитарные функции и участвующих в реакциях, опосредованных Th2-клетками, развивается CARS [5]. Ингибирование купферовских клеток, предотвращение рекрутирования моноцитов в печень и содействие правильной поляризации макрофагов могут быть новыми стратегиями ослабления повреждения печени [46].

Системный окислительный стресс и ряд воспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) выше у пациентов с ОХПН по сравнению с таковыми у больных ЦП без ОХПН [13]. Выраженность ГРС связана с апоптозом гепатоцитов, определяемым индексом апоптоза: расщепленный каспазой кератин плазмы 18 (сK18; биомаркер апоптоза)/кератин 18 (K18; индикатор общей гибели клеток) [28], что подтверждает влияние системного воспаления и апоптоза на развитие ГРС. В крупном когортном исследовании показано, что у больных ЦП при возникновении ОХПН уровни провоспалительных цитокинов становились существенно выше, чем у пациентов с ЦП с отсутствием ОХПН. При этом выраженность почечной дисфункции была связана с увеличением маркеров воспаления – IL-6 и IL-8, но не с концентрацией ренина или копептина в плазме крови [13], что является свидетельством связи развития ГРС-ОПП с системным воспалением, а не с гемодинамической дисфункцией ОПП, как считали ранее. Кроме того, все больше данных, демонстрирующих сходство природы воспаления при ГРС-ОПП с ОПП, развивающимся на фоне хронических системных заболеваний, в частности волчаночного нефрита [42].

В лечении ГРС-ОПП широко используют инфузии альбумина, что продиктовано наличием у него противовоспалительного и антиоксидантного действий, а также объемно-расширяющих и эндотелиостабилизирующих свойств. Однако у больных ЦП нередко обнаруживаются аутоантитела к альбумину. Проведенные рядом авторов исследования позволяют рассматривать аутоантитела к альбумину как естественные антитела [27]. Высокая частота встречаемости комплексов аутоантитела к альбумину/альбумин у пациентов с заболеваниями печени может отражать ограниченную клиренсную функцию из-за обхода портальной циркуляции. Антиальбуминовые иммунные реакции возникают в связи с заболеваниями печени, однако патофизиологическая значимость этого явления остается неясной [49].

Заключение. Изучение патофизиологических механизмов дисфункции иммунной системы у больных ЦП позволило установить, что иммунологические нарушения происходят в разных звеньях иммунного ответа, обуславливая ухудшение механизмов распознавания, представления и элиминации микробных антигенов купферовскими клетками и циркулирующими моноцитами. Бактериальная транслокация поддерживает неконтролируемую активацию иммунных клеточных реакций и/или потерю толерантности к TLR, способствующую трансформации воспалительных реакций в системное воспаление. Бактериальные липополисахариды и эндотоксины усиливают системную воспалительную активность за счет активации TLR4- и TLR9-зависимых путей активации макрофагов и способствуют массивной продукции провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, IL-8, обладающих профиброгенным действием. Это, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода, что еще больше повышает кишечную гиперпроницаемость и, таким образом, поддерживает порочный круг событий, широко известный

как «дырявый кишечник». Описанные патофизиологические механизмы можно рассматривать как основополагающие в патогенезе ГРС-ОПП у больных ЦП. Хотя изучение патофизиологических механизмов ГРС привлекает внимание многих исследователей, по сей день многие вопросы возникновения ГРС остаются нерешенными. Большинство данных, свидетельствующих об участии TLR и провоспалительных цитокинов в развитии ГРС, получены на моделях лабораторных животных или *in vitro*. Необходимо продолжить исследования по изучению особенностей функционирования врожденного иммунитета у пациентов с ЦП и декомпенсированным ЦП, осложненным ГРС-ОПП. В частности, требуется уточнить особенности экспрессии TLR различных видов и их генов на моноцитах периферической крови у пациентов с ГРС. Понимание роли факторов врожденного иммунитета в патогенезе ГРС позволит найти лабораторные маркеры прогрессирования ЦП, показатели прогноза развития почечной дисфункции и эффективности проводимого лечения, а в последующем разработать новые подходы к лечению и профилактике ГРС.

Литература

1. Булатова И.А., Щёктова А.П., Долгих О.В., Падучева С.В. Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24755> (дата обращения: 13.08.2020).
2. Тонеева М.А., Куликов В.Е. Взаимосвязь между количественными параметрами печени и уровнями цитокинов у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 5S. С. 173а.
3. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.*, 2014, vol. 61, pp. 1385–1396.
4. Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.*, 2008, vol. 48, Suppl 1, pp. S93–S103.
5. Antoniaades C.G., Khamri W., Abeles R.D., Taams L.S., Triantafyllou E., Possamai L.A. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 2014, vol. 59, pp. 1564–1576.
6. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 940–947.
7. Bauer T.M., Steinbruckner B., Brinkmann F.E., Ditzen A.K., Schwacha H., Aponte J.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, pp. 2962–2967.
8. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T., Parkos C.A., Madara J.L., Hopkins A.M., Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 6164–6172.
9. Busk T.M., Bendtsen F., Møller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 10, no. 10, pp. 1153–1161.
10. Chanchaonthana W., Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand?. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 28, pp. 3684–3703.
11. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, vol. 54, pp. 562–572.
12. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gomez G., Soriano G. et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 15, pp. 145–150.
13. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1249–1264.
14. Colino J., Duke L., Snapper C. M. Autologous albumin enhances the humoral immune response to capsular polysaccharide covalently coattached to bacteria-sized latex beads. *European Journal of Immunology*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1433–1443.
15. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.*, 2001, vol. 49, no. 5, pp. 729–737.
16. Etienne-Mesmin L., Vijay-Kumar M., Gewirtz A.T., Chassaing B. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 2, pp. 584–604.

17. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 140–148.
18. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 605–613.
19. Francoz C., Nadim M.K., Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 65, no. 4, pp. 809–824.
20. Gäbele E., Mühlbauer M., Dorn C., Weiss T.S., Froh M., Schnabl B. et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 376, no. 2, pp. 271–276.
21. Ginès A., Salmerón J.M., Ginès P., Arroyo V., Jiménez W., Rivera F., Rodésat J. et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J. Hepatol.*, 1993, vol. 17, no. 2, pp. 220–226.
22. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor 1 contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 5, pp. 1330–1340.e1.
23. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 541–553.
24. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 13, pp. 88–110.
25. Lange C.M. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome – A target for novel treatment strategies?. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1199–1201.
26. Liu D., Cao S., Zhou Y., Xiong Y. Recent advances in endotoxin tolerance. *J. Cell Biochem.*, 2019, vol. 120, pp. 56–70.
27. Lutz H. U., Binder C. J., Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 2009, vol. 30, no. 1, pp. 43–51.
28. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*, 2018, vol. 67, pp. 989–1002.
29. Mandal A.K., Lansing M., Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1982, vol. 2, no. 3, pp. 363–374.
30. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G. et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437.
31. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 240–273.
32. Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y., Shao L. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, vol. 513, no. 7516, pp. 59–64.
33. Ramachandran A., Prabhu R., Thomas S., Reddy J.B., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: Role of oxygen free radicals. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 622–629.
34. Rivera-Huizar S., Rincón-Sánchez A.R., Covarrubias-Pinedo A., Islas-Carbajal M.C., Gabriel-Ortiz G., Pedraza-Chaverrí J. et al. Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2006, vol. 58, no. 2-3, pp. 185–195.
35. Roh Y.S., Zhang B., Loomba R., Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, vol. 309, no. 1, pp. 30–41.
36. Rolando N., Wade J., Davalos M., Wendon J., Philpott-Howard J., Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*, 2000, vol. 32, pp. 734–739.
37. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology*, 2013, vol. 57, pp. 2087–2107.
38. Schirren, C.A., Jung, M.C., Zachoval R., Diepolder H., Hoffmann R., Riethmüller G., Pape G.R. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. *Clinical and Experimental Immunology*, 1997, vol. 108, no. 1, pp. 144–150.
39. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., Habtesion A., Davies N.A., Jover-Cobos M. et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, no. 5, pp. 1047–1053.
40. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., Macnaughtan J., Davies N., Moreau R. et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 398–409.
41. Singal A. K., Salameh H., Kamath P. S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 40, pp. 105–112.

42. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1246–1255.
43. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J. Pathol.*, 2008, vol. 214, pp. 211–223.
44. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 3–9.
45. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 1154–1163.
46. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadou C.G., Possamai L.A. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2948.
47. Weist R., Garcia-Tsao G. Bacterial Translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 41, pp. 422–433.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, pp. 297–310.
49. Wilde B., Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm.*, 2019, p. 7537649.
50. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016, vol. 62, no. 3, pp. 253–266.
51. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 9, no. 7, pp. 382–391.
52. Woolbright B.L., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury. *J. Clin. Transl. Res.*, 2017, vol. 3, pp. 170–188.
53. Yakut M., Özkan H.F., Karakaya M., Erdal H. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 23–30.
54. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., Torralba M., Schott E. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2011, vol. 53, pp. 96–105.
55. Youssef Al-Okbi S., Abdou Mohamed D., El-Sayed Hamed T., Bayoumi Abd El Khalek A., Elsayed Mohammed S. Role of Probiotic Mixture with and Without Green Tea Extract in Prevention of Hepatorenal Syndrome in Rat Model. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 21–27.
56. Zhangdi H.J., Su S.B., Wang F., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 33, pp. 4835–4849.
57. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N., Nattermann J., Luedde T., Trautwein C., Tacke F. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, p. e21381.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА – аспирант кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (gkb1@med.cap.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

СОКОЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАСИЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (ev.v.sokolova@yandex.ru).

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

Louise M. KARZAKOVA, Antonina L. IVANOVA, Sergey I. KUDRYASHOV, Evgeniya V. SOKOLOVA, Tatyana S. LUTKOVA

IMMUNE MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF HEPATORENAL SYNDROME IN LIVER CIRRHOSIS

Key words: hepato-renal syndrome, cirrhosis of the liver, innate immunity, cytokines.

Hepatorenal syndrome is a life-threatening complication of liver cirrhosis. 90% of patients with liver cirrhosis die within 2 months since the onset of hepatorenal syndrome development. For many years the hypothesis of the hemodynamic mechanism of hepatorenal syn-

drome development was accepted as the only true one, according to this hypothesis compensatory systemic vasodilation in response to portal hypertension causes renal ischemia and the development of functional specific acute kidney damage, the so-called "hepatorenal syndrome – acute kidney damage". In recent years some works were published that substantiate the role of a systemic inflammatory reaction in the development of hepatorenal syndrome; this inflammatory reaction being associated with activation of innate immunity cells in response to a bacterial infection, including that to the microflora of the intestine which is adjacent to the liver. Data has been obtained which indicated that Toll-like receptors (TLRs), in particular TLR4 and TLR9 are involved in the development of hepatorenal syndrome.

References

1. Bulatova I.A., Shhokotova A.P., Dolgih O.V., Paducheva S.V. *Citokinovy status u bol'nykh tsirrozami pecheni raznoi etiologii* [Cytokine status in patients with cirrhosis of the liver of different etiology]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2016, no. 3. Available at: www.science-education.ru/ru/article/view?id=24755 (Accessed 13.08.2020).
2. Toneeva M.A., Kulikov V.E. *Vzaimosvyaz' mezhdru kolichestvennymi parametrami pecheni i urovnuyami tsitokinov u pacientov s cirrozami pecheni virusnoi etiologii* [Relationship between quantitative parameters of the liver and cytokine levels in patients with cirrhosis of the liver of viral etiology]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2015, no. 5S, p. 173a.
3. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.*, 2014, vol. 61, pp. 1385–1396.
4. Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.*, 2008, vol. 48, Suppl 1, pp. S93–S103.
5. Antoniadis C.G., Khamri W., Abeles R.D., Taams L.S., Triantafyllou E., Possamai L.A. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 2014, vol. 59, pp. 1564–1576.
6. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 940–947.
7. Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E., Ditzen A.K., Schwacha H., Aponte J.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, pp. 2962–2967.
8. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T., Parkos C.A., Madara J.L., Hopkins A.M., Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 6164–6172.
9. Busk T.M., Bendtsen F., Möller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 10, no. 10, pp. 1153–1161.
10. Chanchaonthana W., Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand?. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 28, pp. 3684–3703.
11. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, vol. 54, pp. 562–572.
12. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gomez G., Soriano G. et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 15, pp. 145–150.
13. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1249–1264.
14. Colino J., Duke L., Snapper C. M. Autologous albumin enhances the humoral immune response to capsular polysaccharide covalently coattached to bacteria-sized latex beads. *European Journal of Immunology*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1433–1443.
15. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.*, 2001, vol. 49, no. 5, pp. 729–737.
16. Etienne-Mesmin L., Vijay-Kumar M., Gewirtz A.T., Chassaing B. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 2, pp. 584–604.
17. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 140–148.
18. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 605–613.
19. Francoz C., Nadim M.K., Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 65, no. 4, pp. 809–824.

20. Gäbele E., Mühlbauer M., Dorn C., Weiss T.S., Froh M., Schnabl B. et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 376, no. 2, pp. 271–276.
21. Ginès A., Salmerón J.M., Ginès P., Arroyo V., Jiménez W., Rivera F., Rodésat J. al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J. Hepatol.*, 1993, vol. 17, no. 2, pp. 220–226.
22. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 5, pp. 1330–1340.e1.
23. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 541–553.
24. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 13, pp. 88–110.
25. Lange C.M. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome – A target for novel treatment strategies?. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1199–1201.
26. Liu D., Cao S., Zhou Y., Xiong Y. Recent advances in endotoxin tolerance. *J. Cell Biochem*, 2019, vol. 120, pp. 56–70.
27. Lutz H. U., Binder C. J., Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 2009, vol. 30, no. 1, pp. 43–51.
28. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*, 2018, vol. 67, pp. 989–1002.
29. Mandal A.K., Lansing M., Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1982, vol. 2, no. 3, pp. 363–374.
30. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G. et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437.
31. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 240–273.
32. Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y., Shao L. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, vol. 513, no. 7516, pp. 59–64.
33. Ramachandran A., Prabhu R., Thomas S., Reddy J.B., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: Role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2002, vol. 35, pp. 622–629.
34. Rivera-Huizar S., Rincón-Sánchez A.R., Covarrubias-Pinedo A., Islas-Carbajal M.C., Gabriel-Ortiz G., Pedraza-Chaverrí J. et al. Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2006, vol. 58, no. 2-3, pp. 185–195.
35. Roh Y.S., Zhang B., Loomba R., Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, vol. 309, no. 1, pp. 30–41.
36. Rolando N., Wade J., Davalos M., Wendon J., Philpott-Howard J., Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*, 2000, vol. 32, pp. 734–739.
37. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology*, 2013, vol. 57, pp. 2087–2107.
38. Schirren, C.A., Jung, M.C., Zachoval R., Diepolder H., Hoffmann R., Riethmüller G., Pape G.R. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. *Clinical and Experimental Immunology*, 1997, vol. 108, no. 1, pp. 144–150.
39. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., Habtesion A., Davies N.A., Jover-Cobos M. et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, no. 5, pp. 1047–1053.
40. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., Macnaughtan J., Davies N., Moreau R. et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 398–409.
41. Singal A. K., Salameh H., Kamath P. S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 40, pp. 105–112.
42. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1246–1255.
43. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J. Pathol.* 2008, vol. 214, pp. 211–223.
44. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 3–9.

45. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 1154–1163.
46. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadis C.G., Possamai L.A. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2948.
47. Weist R., Garcia-Tsao G. Bacterial Translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 41, pp. 422–433.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, pp. 297–310.
49. Wilde B., Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm.*, 2019, 2019, p. 7537649.
50. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 253–266.
51. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 9, no. 7, pp. 382–391.
52. Woolbright B.L., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury. *J. Clin. Transl. Res.*, 2017, vol. 3, pp. 170–188.
53. Yakut M., Özkan H.F., Karakaya M., Erdal H. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 23–30.
54. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., Torralba M., Schott E. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2011, vol. 53, pp. 96–105.
55. Youssef Al-Okbi S., Abdou Mohamed D., El-Sayed Hamed T., Bayoumi Abd El Khalek A., Elsayed Mohammed S. Role of Probiotic Mixture with and Without Green Tea Extract in Prevention of Hepatorenal Syndrome in Rat Model. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 21–27.
56. Zhangdi H.J., Su S.B., Wang F., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 25, no. 33, pp. 4835–4849.
57. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N., Nattermann J., Luedde T., Trautwein C., Tacke F. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, p.e21381.

LOUISE M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru).

ANTONINA L. IVANOVA – Post-Graduate Student of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (gkb1@med.cap.ru).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

EVGENIYA V. SOKOLOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow (ev.v.sokolova@yandex.ru).

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).

УДК 378.126
ББК 88.8

А.В. ХУДЯКОВ, А.С. МОРОЗОВА, Д.А. БАЛЫЧЕВА,
Д.А. ШУНЕНКОВ, И.Е. ВЕРНИДУБ, А.Е. БОРЗОВ

САМООЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ ВРАЧЕЙ-ПСИХИАТРОВ И НАРКОЛОГОВ

Ключевые слова: врачи-психиатры, врачи-наркологи, удовлетворенность работой, взаимодействие специалистов, эмоциональное выгорание.

Данная статья рассматривает актуальную проблему медицины – эмоциональное выгорание среди персонала. Среди всех профессий именно медицинские работники больше всех подвержены развитию данного феномена. Авторами проанализированы уровень удовлетворенности выбранной специальностью врачей-психиатров и врачей-наркологов Ивановской и Ярославской областей, оценка их условий труда, особенности взаимодействия со смежными специалистами, мотивы работы по совместительству, а также связь данных параметров с эмоциональным истощением, деперсонализацией и редукцией профессиональных достижений. Результаты исследования обнаруживают достоверную связь между негативным восприятием условий труда и индивидуальной перспективой в профессии с феноменом эмоционального выгорания. Работа по совместительству характерна больше для врачей-психиатров, чем для врачей-наркологов, чаще причинами совместительства является финансовая неудовлетворенность, реже – желание новизны. Все врачи заинтересованы в направлении пациентов на дополнительные консультации к смежным специалистам, особенно к психотерапевтам и психологам. Обнаруживаются достоверные различия в субъективной оценке условий труда между областями, где позитивно лидирует Ярославская область. Сожаление о выборе специальности связано со всеми параметрами эмоционального истощения и чаще наблюдается у врачей-психиатров Ивановской области.

Введение. Взаимодействие психиатров и смежных специалистов до настоящего времени вызывает трудноразрешимые коллизии [4–10]. Более 30 лет назад из психиатрии была выделена специальность психиатр-нарколог. Само название вносит путаницу. Неосведомленные люди считают, что оно отражает право специалиста работать в области психиатрии и наркологии, хотя источником такого названия было стремление сохранить психиатрические льготы для наркологов. Право работы по двум специальностям появляется в том случае, когда обучение проходит в два этапа – сначала в ординатуре по психиатрии, а потом на профессиональной переподготовке по наркологии. Вопросы повышения эффективности подготовки специалистов затрагивались нами ранее [2, 3].

На протяжении многих лет ведутся дискуссии, инициированные психологами, требующими расширения их прав на занятие не только психокоррекцией, но и психотерапией. При этом грань между этими понятиями остается размытой. В ряде стран психотерапия является самостоятельной дисциплиной вне медицины [10].

Если взаимодействие психиатров и психологов в основном достаточно устоялось, по крайней мере в сфере диагностики, то взаимодействие их с наркологами оставляет желать лучшего. Для этого есть как субъективные, так и объективные причины. Наркологи в своем большинстве «заточены» на решении проблем, связанных с синдромом зависимости, часто игнорируют пси-

хопатологическую симптоматику, не вписывающуюся в созданную ими картину болезни. При этом не обращается внимание на высокую степень коморбидности болезней зависимости с другими психическими расстройствами как пограничного, так и психотического уровня [7, 8].

Цель исследования – провести анализ самооценки отдельных сторон профессиональной деятельности психиатров и наркологов, а также их взаимодействия со смежными специалистами; оценить связь эмоционального выгорания с изученными характеристиками.

Выборка исследования. В исследовании приняли участие 110 врачей, из которых 35 врачей-психиатров (32%) и 33 врача-нарколога (30%) из Ивановской области, а также 42 врача-психиатра (38%) из Ярославской области, основным местом работы которых являются государственные медицинские организации (МО).

Методы исследования. Респондентам было предложено заполнить специально разработанную анонимную анкету с указанием общих характеристик (пол, возраст, стаж, специальность, квалификационная категория), а также ответить на вопросы, касающиеся особенностей профессиональной деятельности (в частности, удовлетворенности профессиональной деятельностью, работы по совместительству, взаимодействия со смежными специалистами). Далее предлагалось заполнить опросник эмоционального выгорания Maslach Burnout Inventory (MBI) [10] в адаптации Н.Е. Водопьяновой [1].

Методы анализа результатов. Обработка полученных статистических показателей осуществлялась в программе «Statistica 10.0». Были использованы методы описательной статистики и непараметрические методы. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В стационарном звене работало 55% врачей-наркологов Ивановской области, эта доля составила среди врачей-психиатров Ярославской области – 76%, а среди врачей-психиатров Ивановской области она была значительно ниже – 34%.

По возрасту респонденты распределились следующим образом (доля каждого возраста указана в следующей последовательности: психиатры Ивановской области, наркологи Ивановской области, психиатры Ярославской области): до 30 лет – 9%, 17%, 12%, 30-39 лет – 30%, 17%, 31%, 40-49 лет – 18%, 14%, 36%, 50-59 лет – 21%, 29%, 10%, 60 лет и старше – 21%, 23%, 12%.

Стаж работы по текущей специальности у подавляющего большинства опрошенных был более 10 лет. При этом врачи со стажем 30 и более лет составили среди врачей-наркологов 24%, среди психиатров Ивановской области – 49%, среди психиатров Ярославской области – 19%.

Подавляющее большинство психиатров Ярославской области имело квалификационную категорию (81%), в то время как в Ивановской области квалификационную категорию имели 63% психиатров и только 42% наркологов.

В опрошенном контингенте преобладали женщины, особенно среди психиатров: в Ивановской и Ярославской областях по 69%, в числе наркологов они составили 54,5%.

Большая часть психиатров обеих областей дополнительно работала по совместительству: в Ивановской области 80% и в Ярославской области 67%, в то время как среди врачей-наркологов таковых было только 30% ($p < 0,05$). Большинство опрошенных врачей имели совместительство по основному месту работы, в учреждениях коммерческой медицины – 12% наркологов, 9%

психиатров Ивановской области и 19% психиатров Ярославской области. Характерно, что часть респондентов воздержались от ответа на этот вопрос: 3% наркологов Ивановской области и 7% психиатров Ярославской области.

Причиной совместительства 66% врачей-психиатров Ивановской области назвали низкую зарплату, при этом 34% опрошенных воздержались от ответа, 3% связали совместительство с желанием новизны. Большинство врачей-психиатров Ярославской области свое совместительство связали с желанием новизны – 74% и только 19% оказались недовольны своей заработной платой, 71% воздержались от ответа. Причины совместительства в группе наркологов Ивановской области остались до конца неизвестны, так как 67% опрошенных воздержались от ответа, 22% остались недовольны заработной платой, 6% высказались о желании новизны в работе, 6% указали на другие причины без конкретных уточнений. Таким образом, совместительство по специальности для респондентов Ивановской области в большей степени связано с финансовым недовольством, тогда как у врачей Ярославской области этот мотив оказался менее значимым, а лидирующим было желание новизны.

Для всех групп врачей оказалось характерно направление пациентов для консультации к смежным специалистам: наркологи Ивановской области – 85%, врачи-психиатры Ивановской области – 94%, психиатры Ярославской области – 93%.

Около половины респондентов хотели бы расширить возможности в направлении больных на консультации к смежным специалистам: преимущественно к психологам и психотерапевтам, несколько реже к сексологам, наркологами и психиатрам. Часть врачей были готовы направить больных к врачам своей специальности. Следует заметить, что каждый четвертый врач не дал ответа на этот вопрос.

Большинство врачей полагают, что не нуждается в повышении квалификации по своей специальности: наркологи Ивановской области – 88%, врачи-психиатры Ивановской области – 77%, психиатры Ярославской области – 81%. В отношении смежных специальностей наблюдается та же картина. Исключение составляют врачи-наркологи, 55% которых хотели бы повысить квалификацию по специальности «психотерапия».

Психиатры Ивановской области достаточно часто направляют пациентов на платные консультации к смежным специалистам: ежегодно 54%, ежеквартально 3%, ежемесячно 23%, еженедельно 3%, воздержались от ответа 17%. Ярославские психиатры делают это реже: ежегодно 10%, ежеквартально 5%, ежемесячно направляют 24%, еженедельно 5%, воздержались от ответа 10%. Ивановские наркологи почти не используют платные консультации смежных специалистов: ежегодно направляют 9%, ежеквартально 6%, еженедельно 3% опрошенных, 21% воздержались от ответа. Таким образом, направление пациентов на платные консультации более популярно у врачей-психиатров, чем у врачей-наркологов.

Соответствие врачебной нагрузки нормативу самым благоприятным оказалось у группы наркологов Ивановской области, где 52% оценили соответствие нагрузки нормативу, у 30% нагрузка незначительно превышала норматив, у 10% была ниже нормы, у 10% значительно выше нормы. У врачей-психиатров Ярославской области в 38% случаев нагрузка соответствовала нормативу, у 33% она была незначительно выше норматива, у 26% значительно выше норматива, у 2% ниже нормы. Большинство врачей-психиатров

Ивановской области (83%) работало со значительной перегрузкой, только 9% врачей оценили ее как соответствующую нормативу, у 9% нагрузка была незначительно выше нормы.

Оценка степени удовлетворенности специальностью показала следующие результаты. В группе психиатров Ярославской области 83% полностью удовлетворены выбором, 14% иногда сожалели о выборе, 2% хотели бы сменить специализацию. В группе наркологов Ивановской области 70% не жалеют о выборе специальности, 24% иногда сожалеют, 3% часто жалеют о выборе специальности, 3% хотели бы ее сменить. В группе психиатров Ивановской области 66% полностью удовлетворены сделанным выбором, 17% иногда сожалеют, 11% часто сожалеют, 6% хотели бы сменить специальность, 3% воздержались от ответа.

Исследование уровня эмоционального выгорания позволило выявить следующие различия между исследуемыми группами, которые оказались значимыми только по уровню деперсонализации (критерий Краскела–Уоллиса: $H(2, N=110) = 25,83761$; $p < 0,001$). При этом при сравнении по критерию Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение обнаружено, что деперсонализация более выражена у врачей-психиатров Ивановской области по сравнению с аналогичным показателем среди врачей-наркологов Ивановской области ($U = 211,5$; $p < 0,001$) и врачей-психиатров Ярославской области ($U = 338,5$; $p < 0,001$) (рис. 1).

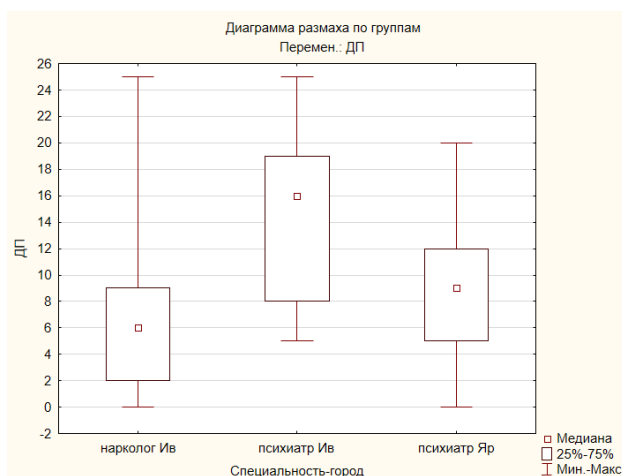


Рис. 1. Уровень деперсонализации в зависимости от специальности и города работы

При анализе эмоционального выгорания по специальностям было выявлено, что деперсонализация более выражена у врачей-психиатров, чем у врачей-наркологов ($U = 750,0$ $p < 0,001$) (рис. 2).

Уровень редукции профессиональных достижений различался в зависимости от того, совмещают ли врачи работу в государственных МО с работой в коммерческих МО ($U = 441,5$; $p = 0,029$) (рис. 3). При этом врачи, которые не совмещали работу в нескольких МО, оказались более благополучны по данному показателю.

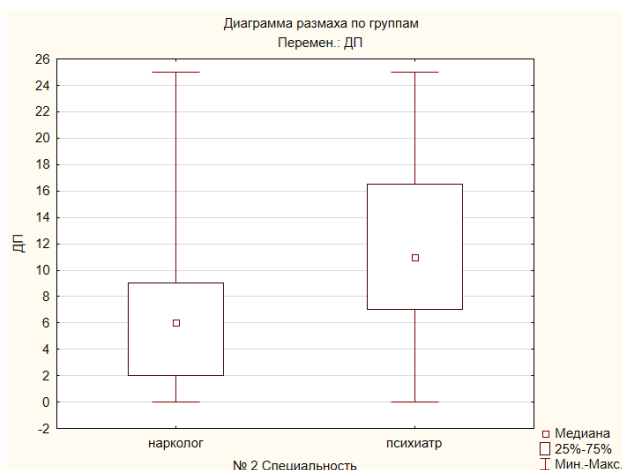


Рис. 2. Уровень деперсонализации в зависимости от специальности

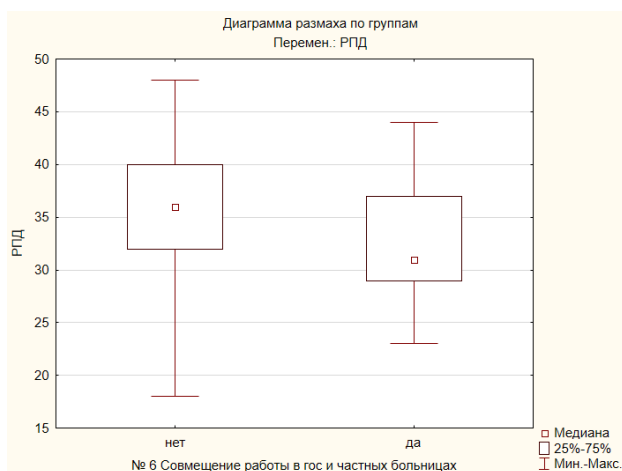


Рис. 3. Редукция профессиональных достижений в зависимости от совместительства

Уровень деперсонализации зависит от частоты направления специалистами пациентов на платные консультации к другим специалистам (критерий Краскела–Уоллиса: $H(4, N=93) = 12,95681$; $p = 0,001$) (рис. 4). Деперсонализация меньше выражена у тех, кто практически не направляет пациентов на платные консультации.

Уровень деперсонализации и эмоционального истощения зависит от уровня удовлетворенности выбором специальности (критерий Краскела–Уоллиса $H(3, N=109) = 15,25893$; $p = 0,002$), (критерий Краскела–Уоллиса $H(3, N=109) = 28,21405$; $p < 0,001$) (рис. 5, 6). Чем больше врач сожалеет о выборе специализации, тем выше уровень деперсонализации и эмоционального истощения.

Редукция профессиональных достижений также зависит от удовлетворенности выбором специальности (критерий Краскела–Уоллиса: $H(3, N=109) = 8,037001$; $p = 0,05$) (рис. 7). Чем больше сожаление о выборе специальности, тем выше уровень редукции профессиональных достижений.

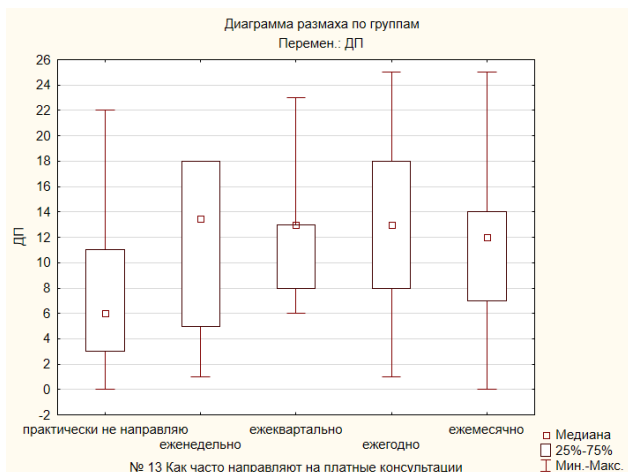


Рис. 4. Уровень деперсонализации в зависимости от частоты направления на платные консультации к другим специалистам

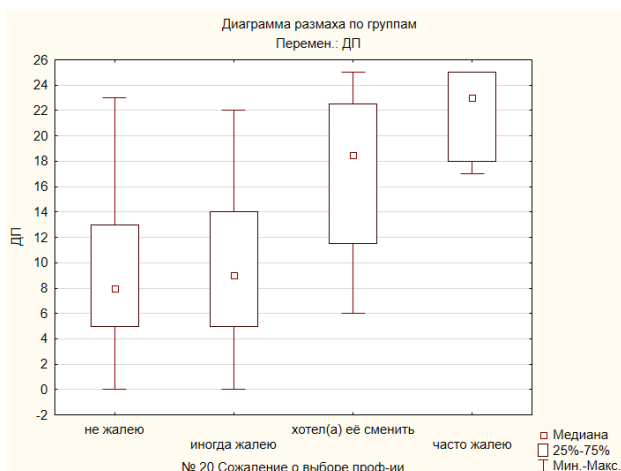


Рис. 5. Уровень деперсонализации в зависимости от уровня удовлетворенности выбором специальности

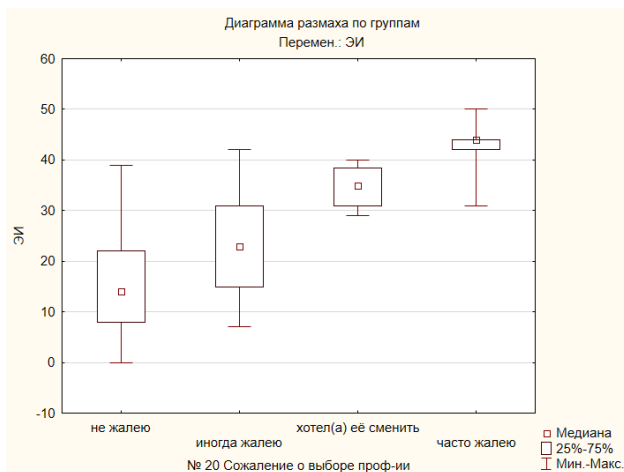


Рис. 6. Уровень эмоционального истощения в зависимости от уровня удовлетворенности выбором специальности

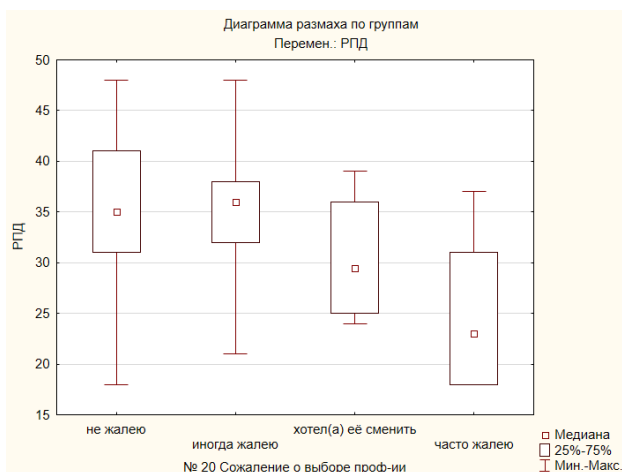


Рис. 7. Уровень редуции профессиональных достижений в зависимости от уровня удовлетворенности выбором специальности

Таким образом, исследование трех релевантных групп (психиатров и наркологов Ивановской области, а также психиатров Ярославской области) позволило сделать следующие выводы.

1. Большая часть психиатров дополнительно работает по совместительству: в Ивановской области – 80%, в Ярославской – 67%, в то время как наркологи берут на себя дополнительную нагрузку реже – 30%. Совместительство преимущественно осуществляется по основному месту работы. Учреждения коммерческой медицины для этой цели выбрал каждый десятый врач Ивановской области и каждый пятый Ярославской области. Основным мотивом совместительства респондентов Ивановской области (как психиатров, так и наркологов) является финансовая неудовлетворенность, в то время как психиатры Ярославской области указывают на желание новизны в работе. Следует заметить, что более половины наркологов этот вопрос оставили без ответа.

2. Психиатры Ивановской области, по сравнению с двумя другими группами, в меньшей степени удовлетворены условиями своей работы: каждый шестой респондент сожалеет о выборе специальности или хотел бы ее сменить. Этому способствует не только недостаточный уровень финансового благополучия, но и нагрузка на работе, превышающая нормативы. На значительную перегрузку по работе указали 83% психиатров Ивановской области, 26% психиатров Ярославской области и только 9% наркологов Ивановской области.

3. В то же время психиатры по сравнению с наркологами чаще имеют квалификационную категорию, чаще выражают желание повысить свою квалификацию и чаще направляют больных на платные консультации к смежным специалистам. Последнее, видимо, связано с отсутствием мотивации у наркологических больных на продолжительное и глубинное терапевтическое вмешательство. Наиболее востребованными консультантами во всех группах оказались психотерапевт и психолог.

4. Уровень деперсонализации, эмоционального истощения и редуции профессиональных достижений ожидаемо выше у тех врачей, которые сожалеют о выборе специальности. Поскольку доля таковых оказалась больше

среди психиатров Ивановской области, то и уровень деперсонализации у них оказался выше, чем в двух других группах.

5. Уровень редукации профессиональных достижений выше у тех врачей, которые совмещают работу в государственных и коммерческих МО. Можно предположить, что дополнительная работа в частных структурах (мотивируемая преимущественно материальными потребностями) на фоне перегрузки по основному месту работы не способствует ориентации на профессиональные достижения.

6. Уровень деперсонализации выше у тех врачей, которые чаще направляют пациентов на платные консультации к смежным специалистам. Видимо, такое поведение – не причина, а следствие деперсонализации, которая является ответом на выгорание, выражающееся в отстраненном общении с пациентами, соответственно, специалистам с данным компонентом синдрома эмоционального выгорания проще отправить человека на консультацию к другому, нежели самому разбираться в его проблемах.

Литература

1. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С., Наследов А.Д. Стандартизированный опросник «Профессиональное выгорание» для специалистов социономических профессий // Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология. 2013. № 4. С. 17–27.
2. Худяков А.В., Смирнова О.Ю. Размышления о подготовке психиатров-наркологов // Материалы XV съезда психиатров России. М.: Медпрактика-М., 2010. 406 с.
3. Худяков А.В., Урсу А.В., Шуненков Д.А. Новые и старые проблемы последипломного обучения по психиатрии и смежным специальностям // Материалы Междунар. науч.-практ. конф. и пятого научного российско-хорватского психиатрического симпозиума. М., 2019. С. 334–336.
4. Clough B.A., Hill M., Delaney M., Casey L.M. Development of a measure of stigma towards occupational stress for mental health professionals. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 2020, Jan. 2, pp. 1-11. DOI: 10.1007/s00127-019-01820-9.
5. Elbarazi I., Loney T., Yousef S., Elias A. Prevalence of and factors associated with burnout among health care professionals in Arab countries: a systematic review. *BMC Health Serv. Res.*, 2017, Jul. 17, vol. 17, no. 1. p. 491. DOI: 10.1186/s12913-017-2319-8.
6. McFarland D.C., Hlubocky F., Riba M. Update on Addressing Mental Health and Burnout in Physicians: What Is the Role for Psychiatry? *Curr. Psychiatry Rep.*, 2019, Oct. 15, vol 21, no. 11, p. 108. DOI: 10.1007/s11920-019-1100-6.
7. O'Connor K., Muller Neff D., Pitman S. Burnout in mental health professionals: A systematic review and meta-analysis of prevalence and determinants. *Eur. Psychiatry.*, 2018, Sep., vol. 53, pp. 74–99. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.06.003.
8. Nimmawitt N., Wannarit K., Pariwatcharakul P. Thai psychiatrists and burnout: A national survey. *PLoS One.*, 2020, apr. 21, vol. 15, no. 4, e0230204. DOI: 10.1371/journal.pone.0230204. eCollection 2020.
9. Parola V., Coelho A., Cardoso D., Sandgren A., Apóstolo J. Prevalence of burnout in health professionals working in palliative care: a systematic review. *JBI. Database System Rev. Implement. Rep.*, 2017, Jul., vol. 15, no. 7, pp. 1905–1933. DOI: 10.11124/JBISIRIR-2016-003309.
10. Rotstein S., Hudaib A.R., Facey A., Kulkarni J. Psychiatrist burnout: a meta-analysis of Maslach Burnout Inventory means. *J. Australas Psychiatry*, 2019, Jun., vol. 27(3), pp. 249–254. DOI: 10.1177/1039856219833800.

ХУДЯКОВ АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии, Ивановская государственная медицинская академия, Россия, Иваново (app237110@yandex.ru).

МОРОЗОВА АННА СЕРГЕЕВНА – врач-лечебник, врач-ординатор по специальности «Психиатрия», кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии, Ивановская государственная медицинская академия, Россия, Иваново (anna_morozzova@rambler.ru).

БАЛЫЧЕВА ДАРИЯ АНДРЕЕВНА – врач-лечебник, врач-ординатор по специальности «Психиатрия», кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии, Ивановская государственная медицинская академия, Россия, Иваново (d.balycheva95@mail.ru).

ШУНЕНКОВ ДЕНИС АНДРЕЕВИЧ – аспирант, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии, Ивановская государственная медицинская академия; врач-психиатр, Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Россия, Иваново (voksined@yandex.ru).

ВЕРНИДУБ ИЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВИЧ – главный врач, Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Россия, Иваново (vernidub@icloud.com).

БОРЗОВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – заместитель главного врача по экспертной работе, Ивановский областной наркологический диспансер, Россия, Иваново (ae.borzov@gmail.com).

Alexey V. KHUDYAKOV, Anna S. MOROZOVA, Daria A. BALYCHEVA,
Denis A. SHUNENKOV, Ilya E. VERNIDUB, Alexey E. BORZOV.

SELF-ASSESSMENT OF PROFESSIONAL ACTIVITY AND EMOTIONAL BURNOUT AMONG PSYCHIATRISTS AND NARCOLOGISTS

Key words: psychiatrists, narcologists, job satisfaction, interaction of specialists, emotional burnout.

The present article deals with an actual problem of medicine – emotional burnout among the staff. Among all professions, it is medical workers that are the most exposed to the development of this phenomenon. The authors analyzed the level of satisfaction with the chosen specialty among psychiatrists and narcologists of Ivanovo and Yaroslavl regions, assessed their working conditions, peculiarities of interaction with related specialists, the motives for multiple jobholding as well as correlation of these parameters with emotional exhaustion, depersonalization and reduction of professional achievements. The results of the study find a significant connection between negative perception of working conditions and individual prospects in the profession with the phenomenon of emotional burnout. Multiple jobholding is typical more for psychiatrists than for narcologists, more often the reasons for multiple jobholding are financial dissatisfaction, less often – desire for novelty. All doctors are interested in referring the patient to additional consultations with related specialists, especially psychotherapists and psychologists. Significant differences in subjective assessing the working conditions between regions are revealed, Yaroslavl region is positively leading. Regret about choosing a specialty is connected with all parameters of emotional exhaustion and is more often observed in psychiatrists of Ivanovo region.

References

1. Vodop'yanova N.E., Starchenkova E.S., Nasledov A.D. *Standartizirovannyi oprosnik «Professional'noe vygoranie» dlya spetsialistov sotsionomicheskikh professii* [Standardized questionnaire "Professional burnout" for specialists of socio-nomical professions]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Sotsiologiya*, 2013, no. 4, pp. 17–27.
2. Khudyakov A.V., Smirnova O.Yu. *Razmyshleniya o podgotovke psikhiatrov-narkologov* [Reflections on the training of narcologists]. In: *XV s'ezd psikhiatrov Rossii (Materialy s'ezda)* [XV Congress of psychiatrists of Russia (Proceedings of the Congress)]. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2010, 406 p.
3. Khudyakov A.V., Ursu A.V., Shunenkov D.A. *Novye i starye problemy posle diplomnogo obucheniya po psikhii i smezhnym spetsial'nostyam* [New and old problems of postgraduate education in psychiatry and allied trades]. In: *Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii i pyatogo nauchnogo rossiisko-khorvatskogo psikhiatricheskogo simpoziuma* [Proc. of the Int. Sci. and Pract. Conf. and the fifth scientific Russian-Croatian psychiatric symposium]. Moscow, 2019, pp. 334–336.
4. Clough B.A., Hill M., Delaney M., Casey L.M. Development of a measure of stigma towards occupational stress for mental health professionals. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 2020, Jan. 2, pp. 1-11. DOI: 10.1007/s00127-019-01820-9.
5. Elbarazi I., Loney T., Yousef S., Elias A. Prevalence of and factors associated with burnout among health care professionals in Arab countries: a systematic review. *BMC Health Serv. Res.*, 2017, Jul. 17, vol. 17, no. 1. p. 491. DOI: 10.1186/s12913-017-2319-8.
6. McFarland D.C., Hlubocky F., Riba M. Update on Addressing Mental Health and Burnout in Physicians: What Is the Role for Psychiatry? *Curr. Psychiatry Rep.*, 2019, Oct. 15, vol 21, no. 11, p. 108. DOI: 10.1007/s11920-019-1100-6.
7. O'Connor K., Muller Neff D., Pitman S. Burnout in mental health professionals: A systematic review and meta-analysis of prevalence and determinants. *Eur. Psychiatry.*, 2018, Sep., vol. 53, pp. 74–99. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.06.003.

8. Nimmawitt N., Wannarit K., Pariwatcharakul P. Thai psychiatrists and burnout: A national survey. *PLoS One.*, 2020, apr. 21, vol. 15, no. 4, e0230204. DOI: 10.1371/journal.pone.0230204. eCollection 2020.

9. Parola V., Coelho A., Cardoso D., Sandgren A., Apóstolo J. Prevalence of burnout in health professionals working in palliative care: a systematic review. *JBI. Database System Rev. Implement. Rep.*, 2017, Jul., vol. 15, no. 7, pp. 1905–1933. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016-003309.

10. Rotstein S., Hudaib A.R., Facey A., Kulkarni J. Psychiatrist burnout: a meta-analysis of Maslach Burnout Inventory means. *J. Australas Psychiatry*, 2019, Jun., vol. 27(3), pp. 249–254. DOI: 10.1177/1039856219833800.

ALEXEY V. KHUDYAKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, Ivanovo State Medical Academy, Russia, Ivanovo (app237110@yandex.ru).

ANNA S. MOROZOVA – Medical Practitioner, Intern at the Specialty «Psychiatry», Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation, (anna_morozzova@rambler.ru).

DARIA A. BALYCHEVA – Medical Practitioner, Intern at the Specialty «Psychiatry», Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, Ivanovo State Medical Academy, Russia, Ivanovo, (d.balycheva95@mail.ru).

DENIS A. SHUNENKOV – Post-Graduate Student, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, Ivanovo State Medical Academy; Psychiatrist, Regional Clinical Psychiatric Hospital «Bogorodskoye», Russia, Ivanovo (voksined@yandex.ru).

ILYA E. VERNIDUB – Chief, Regional Clinical Psychiatric Hospital «Bogorodskoye», Russia, Ivanovo (vernidub@icloud.com).

ALEXEY E. BORZOV – Deputy Chief for Expert Work, Ivanovo Regional Narcological Dispensary, Russia, Ivanovo, (ae.borzov@gmail.com).

**РЕАКЦИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ
БЕЛЫХ МЫШЕЙ НА АМИЛОИДОГЕНЕЗ**

Ключевые слова: экспериментальный амилоидогенез, селезенка, белая пульпа, красная пульпа, мышцы, лимфатический фолликул, конго красный.

Изучена реакция лимфоидной ткани селезенки мышей с альбуминовой моделью системного амилоидоза (подопытная группа, $N = 5$) по сравнению с аналогичным показателем интактных мышей ($N = 5$). Парафиновые срезы селезенки, окрашенные гематоксилином и эозином и конго красным, микроскопировали в проходящем светодиодном белом свете на микроскопе «Люмам-4». На полученных с помощью видеоокуляра Levenhuk C800 NG 8M микрофотографиях в программе LevenhukLite измеряли абсолютную площадь лимфатических фолликулов (ЛФ), их диаметры и площадь амилоидного поражения. Полученные данные использовали для вычисления показателей: относительные площади амилоидного поражения ($S_{\text{отнА}}$), красной ($S_{\text{отнКБ}}$) и белой ($S_{\text{отнБП}}$) пульпы, индекса красной/белой пульпы, индекса овальности ЛФ. Число ЛФ подсчитывали в поле зрения при увеличении 100. Полученные данные обработаны методами дескриптивной и вариативной статистики и представлены в виде $M \pm t$, где M – средняя, t – стандартное отклонение. Различия средних определены с помощью z-теста.

Морфологический паттерн селезенки интактных мышей соответствовал гистологической норме. Влажная масса селезенки интактных животных – $0,75 \pm 0,01$ г, признаков амилоидоза не обнаружено. В подопытной группе влажная масса селезенки увеличилась до $2,2 \pm 0,06$ г ($p = 0,000$), $S_{\text{отнА}}$ составила $33,85 \pm 3,39\%$. Среднее число ЛФ в поле зрения не менялось. Диаметры по большой и малым осям различались на 18% у интактных животных и на 6,6% – у опытных ($p = 0,000$). Соответственно, на 11,2% уменьшалась площадь ЛФ и на 10,3% увеличивался индекс овальности ($p = 0,0066$) у опытных мышей. $S_{\text{отнКБ}}$ и $S_{\text{отнБП}}$ при формировании амилоидоза не менялись. Но индекс красная/белая пульпа увеличивался на 59,2% ($p = 0,008$). Моделирование амилоидоза у подопытных животных сопровождалось существенным увеличением площади красной пульпы и сокращением площади белой пульпы.

Таким образом, расчетные относительные морфометрические показатели более информативны, чем непосредственно измеряемые исходные данные; влажная масса селезенки при формировании экспериментального амилоидоза значительно увеличивается; лимфоидная ткань селезенки чутко реагирует на амилоидогенез изменением соотношения красной и белой пульпы, а также формы и площади лимфатических фолликулов.

Амилоидоз относится к белковым дистрофиям, может развиваться как первичное врожденное заболевание или приобретенное вторичное – в ответ на гиперактивацию иммунного ответа, вызванную хроническим воспалительным заболеванием. С точки зрения современных химических представлений, амилоидогенез – это неферментативная супрамолекулярная реакция, некая, недостаточно изученная и осмысленная, саногенетическая реакция иммунной системы, в неблагоприятных условиях переходящая в самостоятельный патологический процесс, когда саногенез становится избыточным [5]. Амилоид может откладываться локально в сердце, почках, нервной системе, печени, селезенке, кишечнике, однако при системных формах могут поражаться практически все ткани [10].

Особый интерес представляет селезенка как орган иммунитета, поскольку иммунная система человека и животных является одной из наиболее чувствительных систем организма, быстро реагирующей на любые воздействия [12]. Амилоидное поражение селезенки может приводить к временной или постоянной ее гипофункции, увеличению ее размеров, в редких случаях – разрыву органа. Амилоидоз селезенки имеет три степени развития. При начальном поражении (первая степень амилоидоза) микроскопически амилоидоз обнаруживается в стенках отдельных мелких сосудов, чаще в центральной артерии. При дальнейшем развитии заболевания – второй степени – можно обнаружить амилоид в стенках многих сосудов и в виде ободка по периферии большинства фолликулов или во всех фолликулах в виде амилоидного венчика. И, наконец, третья степень характеризуется заполнением амилоидом большей части фолликула. При этом свободной остается только его центральная часть либо же весь фолликул занят амилоидом [7]. Селезенка одинаково часто вовлекается в процесс как при первичном, так и вторичном амилоидозе. Амилоид может определяться только в лимфатических фолликулах (саговая селезенка) или диффузно (сальная селезенка) [9].

Несмотря на наличие многочисленных современных исследований, посвященных строению селезенки под влиянием различных внешних факторов [1, 4, 8], вопросы морфофункциональных изменений лимфоидных образований селезенки при амилоидозе остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучение реакции лимфоидной ткани селезенки на формирование экспериментального системного амилоидоза.

Материалы и методы исследования. В качестве материала исследовали селезенки десяти белых мышей 30-дневного возраста, массой 20,0–25,0 г. Содержание и кормление животных соответствовали правилам, принятым в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», рекомендациям Национального совета по исследованиям, законодательству Российской Федерации, принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Мыши были разделены по пять особей на интактную и подопытную группы. Интактная группа находилась на обычном содержании вивария. Мышам подопытной группы моделировали амилоидоз с помощью парентерального введения водного раствора соевого заменителя сливок [6]. Животных выводили из эксперимента путем декапитации на 30-й день от начала эксперимента. Селезенку фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин по обычному протоколу. Из полученных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на предметные стекла, обработанные белково-глицериновой смесью. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для общегистологической характеристики структур селезенки. Амилоидные отложения выявляли окрашиванием конго красным. Срезы микроскопировали в проходящем светодиодном белом свете на микроскопе «Люам-4». Полученные с помощью цифровой камеры Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0 микрофотографии использовали для морфометрического анализа срезов при помощи программного приложения LevenhukLite с вычислением ряда относительных (безразмерных) показателей. Абсолютную площадь лимфоидных фолликулов, а также их диаметры измеряли в той же программе. Число лимфатических фолликулов считали в поле зрения при увеличении в 100 раз.

По гистограмме распределения цветов вычисляли относительную площадь амилоидного поражения по формуле

$$S_{\text{отна}} = \frac{S_1}{S_0} \times 100\%,$$

где $S_{\text{отна}}$ – относительная площадь амилоидных отложений, %; S_1 – площадь среза, окрашенная конго красным, пиксели; S_0 – полная площадь поля зрения, пиксели.

Аналогичным способом находили относительную площадь красной ($S_{\text{отнКП}}$) и белой пульпы органа ($S_{\text{отнБП}}$). За 100% принимали площадь всего поля зрения в пикселях, с которой сравнивали площадь окрашенных гематоксилином и эозином белой и красной пульпы:

$$S_{\text{отнКП}} = \frac{S_1}{S_0} \times 100\%,$$

где $S_{\text{отнКП}}$ – относительная площадь красной пульпы, %; S_1 – площадь красной пульпы, пиксели; S_0 – полная площадь поля зрения, пиксели;

$$S_{\text{отнБП}} = \frac{S_1}{S_0} \times 100\%,$$

где $S_{\text{отнБП}}$ – относительная площадь белой пульпы, %; S_1 – площадь белой пульпы, пиксели; S_0 – полная площадь поля зрения, пиксели.

Кроме того, значения площади красной и белой пульпы использовали для вычисления индекса красной / белой пульпы – частное от деления площади красной пульпы на площадь белой пульпы:

$$I_{\text{КБ}} = \frac{S_{\text{К}}}{S_{\text{Б}}} \times 100\%,$$

где $I_{\text{КБ}}$ – индекс красной / белой пульпы; $S_{\text{К}}$ – площадь красной пульпы, пиксели; $S_{\text{Б}}$ – площадь белой пульпы, пиксели.

Форму лимфоидных фолликулов оценивали по индексу овальности:

$$I_0 = \frac{D_{\text{min}}}{D_{\text{max}}},$$

где I_0 – индекс овальности; D_{min} – диаметр лимфатического фолликула по малой оси, мкм; D_{max} – диаметр лимфатического фолликула по большой оси, мкм.

Полученный численный материал обработан методами вариативной и дескриптивной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя; m – стандартное отклонение. Различия средних определены с помощью z-теста.

Результаты и их обсуждение. Морфологический паттерн селезенки интактных мышей соответствовал гистологической норме. Снаружи она была покрыта капсулой из плотной соединительной ткани. От капсулы внутрь селезенки отходили трабекулы. Паренхима селезенки образована лимфоидной тканью в виде лимфоидных фолликулов и периартериальными лимфоидными муфтами, составляющими белую пульпу. Между ними находилась красная пульпа, представленная ретикулярной стромой и эритроцитами.

Морфометрические показатели белой пульпы селезенки интактных и опытных животных представлены в таблице. Влажная масса селезенки интактных животных составила $0,75 \pm 0,01$ г. Относительная площадь амилоидного поражения по причине отсутствия амилоидоза – 0%.

По сравнению с интактными мышами у животных подопытной группы к окончанию эксперимента произошло увеличение влажной массы селезенки почти в 3 раза ($2,2 \pm 0,06$ г, $p = 0,000$). Вокруг лимфоидных фолликулов обнаруживались отложения конго-положительного вещества. Красная пульпа в небольшом количестве состояла из ретикулярной стромы и эритроцитов. Относительная площадь амилоидного поражения составила $33,85 \pm 3,39\%$ (таблица).

Морфометрические показатели селезенки мышей интактной и опытной групп, $M \pm m$

Показатели	Группы животных		Величина и направленность изменений, %
	интактная, N = 5	опытная, N = 5	
Влажная масса органа, г	0,75±0,01	2,2±0,06 $p=0,000$	+193,3
$S_{отнА}$, %	0	33,85±3,39 $p=0,0000$	–
Число лимфатических фолликулов в поле зрения	2,1±0,2	2,26±0,25 $p=0,2962$	+7,61%
D_{max} , мкм	433,0±26,6	382,53±19,9 $p=0,0094$	–11,65%
D_{min} , мкм	355,3±20,6	357,15±19,6 $p=0,8879$	+0,52 %
l_0	0,78±0,16	0,86±0,11 $p=0,0066$	+10,3%
S лимфатического фолликула, $\times 10^5$ мкм ²	1,34±0,1	1,19±0,1 $p=0,0266$	–11,2%
$S_{отнБП}$, %	22,65±2,3	21,43±3,6 $p=0,5409$	–5,39%
$S_{отнКП}$, %	77,35±4,2	78,57±3,1 $p=0,6154$	+1,58%
$I_{КБ}$, %	6,67±1,39	10,62±2,1 $p=0,0080$	+59,2%

Примечание. В столбце три в верхнем индексе показаны значения p по отношению к интактной группе, значимые различия выделены жирным шрифтом.

В поле зрения селезенки интактных животных в среднем наблюдалось два лимфатических фолликула. На фоне амилоидогенеза среднее число лимфоидных фолликулов нестатистично увеличивается. Следует отметить, что форма лимфатических фолликулов селезенки интактных мышей была немного вытянутая. Так диаметры по большой и малым осям различались на 18% у интактных животных и только на 6,6% – у опытных. То есть при амилоидогенезе происходило изменение формы фолликула в сторону уменьшения овальности в основном за счет уменьшения диаметра по большой оси. Более наглядно это демонстрирует индекс овальности, который тем меньше, чем больше различается размер осей. Соответственно, в эксперименте произошло его увеличение на 10,3%. В соответствии с изменением формы на 11,2% уменьшалась площадь лимфатических фолликулов в селезенке опытных мышей. Наблюдаемые изменения можно объяснить уменьшением заселенности фолликулов селезенки клетками, что нами отмечено ранее [4, 11].

Несмотря на изменение формы и площади лимфатических фолликулов, относительная площадь белой и красной пульпы при формировании амилоида не меняется. Но происходит статистичное увеличение индекса красная/белая пульпа на 59,2%. То есть моделирование амилоидоза у подопытных животных сопровождается изменением соотношения функциональных зон селезенки – существенным увеличением площади красной пульпы и, соответственно, сокращением площади белой пульпы.

Исходя из наших данных следует вывод, что расчетные относительные морфометрические показатели более информативны, чем непосредственно измеряемые исходные данные. Они позволяют дать объективное суждение о том, что именно произошло в процессе экспериментального воздействия.

Из полученных данных следует, что иммунная система реагирует на любые изменения в организме. Амилоидогенез не является исключением. Формирование амилоидного поражения селезенки сопровождается сокращением относительной площади и изменением формы лимфатических фолликулов. Эти процессы являются следствием цитотоксического действия амилоида, вытесняющего органоспецифичные клетки из связи с соединительнотканым матриксом. Известно, что белая пульпа состоит из периартериальных муфт, содержащих Т-лимфоциты, и лимфатических фолликулов, содержащих, преимущественно, В-лимфоциты. Уменьшение относительной площади белой

пульпы и фолликулов может свидетельствовать об угнетении амилоидом иммунного ответа. В ответ на это, как мы показали в предыдущей работе [3], при экспериментальном амилоидозе тучные клетки селезенки реагируют увеличением степени зрелости гепарина, дегрануляции и численности клеток. Возможно, что тучные клетки реагируют на выделение погибающими лимфоцитами в интерстициальное пространство органа содержащихся в них медиаторных веществ. То есть замещение анатомически естественного местобитания клеток амилоидом делает его непригодным для заселения функционально специфичными клетками.

Выводы. 1. Расчетные относительные морфометрические показатели более информативны, чем непосредственно измеряемые исходные данные.

2. Влажная масса селезенки при формировании экспериментального амилоидоза значительно увеличивается.

3. Лимфоидная ткань селезенки чутко реагирует на амилоидогенез изменением соотношения красной и белой пульпы, а также формы и площади лимфатических фолликулов.

Литература

1. Арлашкина О.М., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н. Морфологические характеристики белой пульпы и дендритных клеток селезенки при экспериментальном канцерогенезе // Иммунология. 2019. № 40(2). С. 17–22. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12003;
2. Войцеховский В.В., Гоборов Н.Д. Спленомегалия в клинической практике // Амурский медицинский журнал. 2019. № 2(26). С. 61–77
3. Ильина Л.Ю., Сапожников С.П., Козлов В.А. Тучные клетки и амилоидоклазия при экспериментальном амилоидозе // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 4. С. 94–98.
4. Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В. Изменение клеточного состава селезенки мышей при экспериментальном амилоидозе // Морфологические науки и клиническая медицина: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения доцента Бриллиантовой Анны Николаевны. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2015. С. 82–84.
5. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В., Шептухина А.И., Николаева О.В. Амилоид – это плохо? Амилоид с точки зрения супрамолекулярной химии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2016. № 1. С. 50–60. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/1/7>.
6. Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В. Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527.
7. Лысенко Л.В., Рамеев В.В. Диагностика и лечение АА-и AL-амилоидоза: клинические рекомендации. М.: 2014. 31 с.
8. Мельникова О. В. Морфофункциональная характеристика селезенки крыс при экспериментальной гиперкальциемии // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21, № 2. С. 20–24.
9. Прокопчик Н. И. Характеристика амилоидоза печени и других органов по данным аутопсий // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. № 1. С. 80–84.
10. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // Клиницист. 2006. № 4. С. 35–41
11. Фуфаева А.И., Козлов В.А., Сапожников С.П. Клеточная реакция на алкоголь в условиях формирования модели амилоидоза [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. 2020. № 1. С. 29–36. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2020/1/4>.
12. Чава С.В., Буклис Ю.В. Структурная характеристика иммунных образований селезенки мышей после воздействия радиационного фактора низкой интенсивности // Морфологические ведомости. 2011. № 4. С. 65–69.

ИЛЬИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lileaseae@rambler.ru).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

ГЕРАЕВ РУСЛАН АХМЕТОВИЧ – студент II курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (rus_94.00@mail.ru).

Liliya Yu. ILYINA, Vadim A. KOZLOV, Sergey P. SAPOZHNIKOV, Ruslan A. GERAEV

REACTION OF THE LYMPHOID SPLENIC TISSUE IN WHITE MICE ON AMYLOIDOGENESIS

Key words: experimental amyloidogenesis, spleen, white pulp, red pulp, mice, lymphatic follicle, Congo red.

The reaction of lymphoid splenic tissue of mice on albumin model of systemic amyloidosis (case group, $N = 5$) was studied and compared to a similar indicator of intact mice ($N = 5$). Paraffin sections of the spleen, stained with hematoxylin and eosin and Congo red, were microscopied in a regredient LED white light on "Lumam-4" microscope. The absolute area of lymphatic follicles (LFs), their diameters and the area of amyloid lesion were measured on microphotos obtained with the help of video-eyepiece Levenhuk C800 NG 8M in LevenhukLite program. The obtained data were used for calculating the indicators: the relative areas of amyloid lesion (S_{relA}), the red (S_{relKB}) and the white (S_{relBP}) pulp, the red/white pulp index, LFs' ovality index. The number of LFs was counted in the field of vision at magnification of 100. The obtained data were processed using the methods of descriptive and variative statistics and presented in the form of $M \pm m$, where M is the mean, m is the standard deviation. Differences of the means were determined using z-test.

The morphological pattern of the spleen in intact mice corresponded to the histological norm. The wet mass of the spleen in intact animals was 0.75 ± 0.01 g, no signs of amyloidosis were found. In the case group, the wet mass of the spleen increased to 2.2 ± 0.06 g ($p=0.000$), S_{relA} was $33.85 \pm 3.39\%$. The average number of LFs in the field of vision did not change. The diameters by the large and small axes differed by 18% in intact animals and by 6.6% in experimental ones ($p=0.000$). Respectively, the area of LFs decreased by 11.2% and the ovality index increased by 10.3% ($p = 0.0066$) in experimental mice. S_{relKB} and S_{relBP} did not change during the formation of amyloidosis. But the Red/White Pulp Index increased by 59.2% ($p=0.008$). Simulation of amyloidosis in experimental animals was accompanied by a significant increase in the area of the red pulp and by a reduction in the area of white pulp.

Thus, the calculated relative morphometric indicators are more informative than the directly measured initial data; the wet mass of the spleen during experimental amyloidosis formation significantly increases; the lymphoid tissue of the spleen readily responds to amyloidogenesis by the change in the ratio of the red and white pulp, as well as by the change in the shape and the area of the lymph follicles.

References

1. Arlashkina O.M., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Mikhailova M.N. *Morfologicheskie kharakteristiki beloi pul'py i dendritnykh kletok selezenki pri eksperimental'nom kantserogeneze* [Morphological characteristics of white pulp and spleen dendritic cells in experimental carcinogenesis]. *Immunologiya*, 2019, no. 40(2), pp. 17–22. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12003.
2. Voitsekhovskii V.V., Gonorov N.D. *Splenomegaliya v klinicheskoi praktike* [Splenomegaly in clinical practice]. *Amurskii meditsinskii zhurnal*, 2019, no. 2(26), pp. 61–77.
3. Il'ina L.Yu., Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A. *Tuchnye kletki i amiloidoklaziya pri eksperimental'nom amiloidoze* [Mast cells and amyloidoses in experimental amyloidosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2019, vol. 26, no. 4, pp. 94–98.
4. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Izmenenie kletochnogo sostava selezenki myshei pri eksperimental'nom amiloidoze* [Changes in the cell composition of the mouse spleen in experimental amyloidosis]. *Morfologicheskie nauki i klinicheskaya meditsina: materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyash. 100-letiyu so dnya rozhdeniya dotsenta Brilliantovoi Anny Nikolaevny* [Proc. of Rus. Sci. Conf. «Morphological Sciences and clinical medicine»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2015, pp. 82–84.
5. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Amiloid – eto plokh? Amiloid s tochki zreniya supramolekulyarnoi khimii* [Amiloid – it is Bad? Amiloid from the Point

of View of Supramolecular Chemistry]. *Acta medica Eurasica*, 2016, no. 1, pp. 50–60. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/1/7>.

6. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Model' sistemnogo amiloidoza u molodykh myshei* [Model of systemic amyloidosis in young mice]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527.

7. Lysenko L.V., Rameev V.V. *Diagnostika i lechenie AA-i AL-amiloidoza* [Diagnosis and treatment of AA – and AL-amyloidosis]. Moscow, 2014, 31 p.

8. Mel'nikova O.V. *Morfofunktsional'naya kharakteristika selezenki krys pri eksperimental'noi giperkal'tsiemii* [Morphofunctional characteristics of the rat spleen in experimental hypercalcemia]. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 20–24.

9. Prokopchik N.I. *Kharakteristika amiloidoza pecheni i drugikh organov po dannym autopsii* [Characteristics of amyloidosis of the liver and other organs according to autopsies]. *Gepatologiya i gastroenterologiya*, 2017, no. 1, pp. 80–84.

10. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Sarkisova I.A. *Amiloidoz: voprosy diagnostiki i lecheniya* [Amyloidosis: issues of diagnosis and treatment]. *Klinitsist*, 2006, no. 4, pp. 35–41.

11. Fufaeva A.I., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Kletochnaya reaktsiya na alkogol' v usloviyakh formirovaniya modeli amiloidoza* [Cellular response to alcohol in the conditions of amyloidosis model formation]. *Acta Medica Eurasica*, 2020, no. 1, pp. 29–36. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2020/1/4>.

12. Chava S.V., Buklis Yu.V. *Strukturnaya kharakteristika immunnykh obrazovaniy selezenki myshei posle vozdeistviya radiatsionnogo faktora nizkoi intensivnosti* [Structural characteristics of immune formations of the spleen of mice after exposure to low-intensity radiation factor]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2011, no. 4, pp. 65–69.

LILIYA Yu. ILINA – Senior Lecturer, Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (lileaceae@rambler.ru).

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

RUSLAN A. GERAEV – 2nd year Student of the Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (rus_94.00@mail.ru).

УДК 616-093/-098:312
ББК Р190

В.А. КОЗЛОВ, Л.Н. ВОРОНОВ, С.П. САПОЖНИКОВ,
Н.В. СМИРНОВА, Л.Ю. АГАФОШКИНА, Н.Б. ЕФЕЙКИНА, И.М. ДЬЯЧКОВА
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСКАРИДОЗА В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ключевые слова: аскаридоз, распространённость, Чувашская Республика, регрессионный анализ, картография.

За период 1997–2017 гг. проведен анализ распространённости аскаридоза в Чувашской Республике в зависимости от природных и антропогенных факторов среды. В результате множественного регрессионного анализа из 61 фактора, включенного в матрицу для регрессионного анализа, было отобрано 19, статистически значимо связанных с заболеваемостью аскаридозом в зависимости от административно-территориального деления республики. Выбранные факторы подразделяются на шесть групп: 1-я группа – факторы, отражающие особенности водного баланса и распределение водных масс на территории района: а) средний годовой сток (коэффициент = 0,761), определяющий количество воды, протекающее по руслам рек за год; б) количество буровых скважин (коэффициент = 0,5133); в) средняя высота снежного покрова (коэффициент = 0,2940); г) 4) среднее количество осадков за зимний период (коэффициент = 0,0073); д) среднее число источников, не соответствующих санитарным правилам и нормам (коэффициент = -0,3309); е) густота речной сети в км на км² (коэффициент = -0,0152), т.е. водный баланс и распределение водных масс на территории района определяют прямое влияние на заболеваемость аскаридозом; 2-я группа – факторы, создаваемые сельскохозяйственной деятельностью человека, связанные с почвой: а) среднегодовое поголовье птицы на 100 га посевов зерновых культур (коэффициент = 0,2265); б) удельный вес сельскохозяйственных районов по животноводству во всей площади сельскохозяйственных угодий, % (коэффициент = 0,2537); в) поголовье овец на 100 га сельскохозяйственных угодий (коэффициент = 0,1838), как известно, животноводческие объекты продолжительно сохраняют жизнеспособные яйца гельминтов; 3-я группа – эколого-климатические факторы: а) колебания в пределах фонового радиационного фона (коэффициент = -0,2537); б) среднегодовая температура (коэффициент = -0,1103); в) глубина промерзания почвы (коэффициент = -0,0412) – эта группа факторов является сдерживающей в распространении аскаридоза, поскольку прямо влияет на замедление сроков созревания яиц и способствует скорейшей утрате жизнеспособности. В результате проведения картографии замечено, что высокая заболеваемость аскаридозом встречается в районах с преимущественным распространением типично-серых лесных почв в сочетании с светло-серыми и темно-серыми лесными, местами с серыми, дерново-слабоподзолистыми почвами. Это Красночетайский – 171,17±108,36 случая на 100 тыс. населения, Аликовский – 118,5±74,4 и Шумерлинский – 70,5±47,8 районы. Минимальная заболеваемость – в Яльчикском районе – 12,10±9,14. Выводы: 1) заболеваемость аскаридозом на территории Чувашской Республики носит мозаичный характер. Преобладает заболеваемость аскаридозом в административно-территориальных районах, расположенных в западной части Республики Чувашия; 2) статистически доказано, что такая гидрогеологическая особенность территории, как годовой сток, в том числе и весенний паводок, оказывает значительное негативное влияние на заболеваемость; 3) такие эколого-климатические факторы, как среднегодовая температура и глубина промерзания почвы, оказывают сдерживающее на заболеваемость аскаридозом влияние.

Во введении работы, посвященной стратегии борьбы с паразитарными заболеваниями, приводятся данные о том, что примерно 1,45 млрд человек во всем мире инфицированы гельминтами, передаваемыми через почву [13]. Одним из наиболее распространенных геогельминтов является *Ascaris lumbricoides*. Данный паразит вызывает заболевание разной степени тяжести: от бессимптомных до состояний, приводящих к смерти. Заражение аскаридо-

зом происходит при проглатывании яиц, в которых находится инвазионная личинка. Яйца могут попасть в организм с водой, продуктами питания, частичками пыли. Уровень заболеваемости в странах мира различается в десятки раз, а большие потоки туристов, трудовых мигрантов, сезонные переезды из города в село и обратно, глобализация рынка сельскохозяйственной продукции создают условия незащищенности людей, проживающих даже на благополучных по аскаридозу территориях. Повышает вероятность инвазии и длительная сохранность жизнеспособных яиц в почве – от 2 до 10 лет [4, 14].

Таким образом, можно предположить, что аскаридоз еще длительное время будет создавать ощутимые проблемы здравоохранению многих стран, а значит, и сохранится высокая актуальность исследования этой проблемы.

Цель исследования – изучить уровни заболеваемости аскаридозом в различных административно-территориальных районах Чувашской Республики и её возможную связь с некоторыми природно-климатическими и экологическими факторами.

Материал и методы исследования. Для анализа были использованы статистические отчеты ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике – Чувашии» и Министерства природных ресурсов и экологии Чувашской Республики [3]. Была проанализирована абсолютная заболеваемость аскаридозом и относительная на 100 тыс. населения за 1997–2017 гг. Учтены такие показатели, как запасы гумуса, фосфора, азота, калия в перегнойных горизонтах почв, общая площадь лесов, в том числе хвойных, твердо- и мягколиственных, площадь пахотных и пастбищных полей, площадь водного зеркала прудов, количество буровых скважин и другие характеристики. Всего в регрессионную матрицу включен 61 показатель по каждому административно-территориальному району. Рассчитывали средние значения и ошибку средней за каждый год анализируемого периода среди сельского и городского населения ($M \pm m$). Собранный материал обработан статистически методами корреляционного анализа, однофакторного ANOVA и множественной регрессии. Рассчитан коэффициент вариации по среднемноголетним значениям заболеваемости с $95 \pm 8,4\%$ интервалом. Применен метод картографирования.

Результаты исследования и их обсуждение. Среднемноголетний показатель заболеваемости аскаридозом в Чувашии составил $37,39 \pm 22,34$ на 100 тыс. населения. Самая высокая заболеваемость в республике была отмечена в 1997 г. – 71,00, а самая низкая в 2016 г. – 4,61 случая на 100 тыс. населения. Примерно такую заболеваемость с тенденцией к снижению отметил А.А. Козловский (2016) при анализе заболеваемости гельминтозами в Гомельской области [7]. В период с 1999 по 2009 г. заболеваемость аскаридозом в разных областях Украины менялась от 6,56‰ в Запорожской области до 698,72‰ во Львовской [5].

Среди сельского и городского населения среднемноголетний показатель равнялся $41,49 \pm 17,33$ и $20,16 \pm 11,13$ случая, соответственно ($p = 0,0688$). Следует заметить, что за весь анализируемый период заболеваемость сельского населения значительно превышала заболеваемость людей, проживающих в городах. Тем не менее, проводя анализ заболеваемостью аскаридозом в России, исследователи делают вывод, что в современных социально-экономических условиях России аскаридоз перестал быть болезнью преимущественно сельского населения. Заражение городского населения (удельный вес до 70%) происходит на дачных и загородных садовых участках и связано

При сопоставлении результатов проведенного картирования с сельскохозяйственными картами [3] замечено, что высокая заболеваемость аскаридозом встречается в районах с преимущественным распространением типично-серых лесных почв в сочетании с светло-серыми и темно-серыми лесными, местами – с серыми дерново-слабоподзолистыми почвами. Но следует признать, что эти же почвы встречаются и на территории с низкой заболеваемостью, например, в Канашском районе. Зависимость уровня заболеваемости с типом почв отмечали и другие авторы [6], которые в своем исследовании установили, что высокая заболеваемость аскаридозом наблюдалась на территории, где преобладали лесные и луговые, лугово-болотные, буроземные и дерново-буроземные породы почв, а в областях с минимальной заболеваемостью преобладают черноземы и их разновидности. Связь заболеваемости аскаридозом с почвой объясняется тем фактом, что структура и механический состав почв оказывают разное влияние на сроки развития и выживаемости яиц аскарид. Так, при изучении разных типов почв было установлено, что максимально (до 60% проб) обсеменены яйцами аскариды тяжелые суглинки, торфы – на 50%, легкие (песчаные, супесчаные) – только на 12% [12]. Разный процент обсемененности почв объясняется тем фактом, что они неодинаково адсорбируют яйца одного и того же геогельминта и по-разному сохраняют воду, необходимую для развития личинки. Показано, что суглинистая и глинистая почвы в большей степени и прочнее удерживают яйца аскарид, нежели песчаная почва [8].

Для поиска факторов, повышающих возможный риск инвазии, нами был проведен регрессионный анализ. Из 61 фактора, включенного в регрессионную матрицу, 19 обнаружили достоверный регрессионный коэффициент разной степени значимости и направленности (таблица). Для дальнейшего статистического анализа были выбраны только факторы, вошедшие в уравнение регрессии. Величина связи этих факторов с заболеваемостью аскаридозом была проверена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Сумма наименьших квадратов получилась равной 1600,952, поэтому неудивительно, что значение фактора Фишера $F = 8887300$ при $p = 0,000264$. Полученный статистический результат свидетельствует об очень высоком влиянии факторов, перечисленных в таблице на показатели заболеваемости аскаридозом. Из данных таблицы следует вывод, что вклад зависимых переменных в заболеваемость аскаридозом различается, о чем свидетельствует стандартизированный коэффициент регрессии «В».

Не закрашены районы, входящие в 95% интервал вариативности. Малиновый цвет – районы, в которых заболеваемость аскаридозом превышает 95% интервал. Зеленый цвет – районы, в которых заболеваемость аскаридозом менее 95% интервала вариативности.

Представленные факторы отражают разные экологические компоненты и сельскохозяйственные виды деятельности, которые можно объединить в несколько групп. В первую группу можно объединить факторы водной среды:

1) средний годовой сток (коэффициент = 0,761), который определяется количеством воды, протекающим по руслам рек за год. На режим стока оказывают влияние такие факторы, как осадки, испарение, влажность и температура воздуха, рельеф местности, форма и размеры речных бассейнов и особенности растительного покрова [7];

2) количество буровых скважин (коэффициент = 0,5133);

- 3) средняя высота снежного покрова (коэффициент = 0,2940);
 4) среднее количество осадков за зимний период (коэффициент = 0,0073);
 5) среднее число источников, не соответствующих санитарным правилам и нормам (коэффициент = -0,3309);
 6) густота речной сети в км на км² (коэффициент = -0,0152).

То есть 6 факторов из 19, отражающие особенности водного баланса и распределение водных масс на территории района, определяют преимущественно прямое, значимое влияние на заболеваемость аскаридозом.

Результаты регрессионного анализа заболеваемости аскаридозом среди жителей разных административно-территориальных районов и природно-климатических и экологических факторов среды обитания

№	Регистрируемый параметр	B*	M	B	m	t[1]	p
	Intercept			-88,17	0,005	-16946,82	0,000
1	Средний годовой сток, мм	0,761	0,000	0,333	0,000	49662,708	0,000
2	Среднегодовое поголовье птицы на 100 га посевов зерновых культур	0,227	0,000	0,076	0,000	12443,976	0,000
3	Удельный вес животноводческих хозяйств во всей площади сельскохозяйственных угодий, %	0,254	0,000	0,269	0,000	15557,587	0,000
4	Выбросы загрязняющих веществ в атмосферу	-0,259	0,000	-0,980	0,000	-14563,481	0,000
5	Количество буровых скважин	0,513	0,000	0,433	0,000	31905,903	0,000
6	Средняя высота снежного покрова, см	0,294	0,000	1,293	0,000	19874,044	0,000
7	Среднее число источников, не соответствующих санитарным правилам и нормам	-0,331	0,000	-0,240	0,000	-26691,671	0,000
8	Валовой сбор меда в колхозах и совхозах, ц	-0,206	0,000	-0,012	0,000	-19163,532	0,000
9	Радиационный фон	-0,207	0,000	-0,262	0,000	-14314,08	0,000
10	Поголовье овец на 100 га сельскохозяйственных угодий	0,184	0,000	0,692	0,000	11953,650	0,000
11	Сельскохозяйственные земли, требующие осушения, тыс. га	-0,144	0,000	-1,936	0,000	-10791,69	0,000
12	Сельскохозяйственные угодья в общей земельной площади, %	-0,121	0,000	-0,087	0,000	-7440,084	0,000
13	Среднегодовая температура, °С	-0,110	0,000	-4,183	0,001	-5907,159	0,000
14	Глубина промерзания почвы, см	-0,041	0,000	-0,026	0,000	-1803,779	0,000
15	Твёрдолиственные леса	-0,014	0,000	-0,009	0,000	-1122,747	0,001
16	Густота речной сети, км на км ²	-0,015	0,000	-1,133	0,001	-1224,772	0,001
17	Использование органических удобрений, т на 1 га общей площади посевов	-0,018	0,000	-0,330	0,000	-1024,188	0,001
18	Среднее количество осадков за зимний период, мм	0,007	0,000	0,004	0,000	473,602	0,001
19	Общая площадь лесных насаждений	0,002	0,000	0,001	0,000	120,933	0,005

Примечание. *m* – стандартная ошибка.

Влияние водного фактора на заболеваемость аскаридозом установлено и в другом исследовании. Так, Г.Р. Байрамовой (2010) выявлено, что путями поступления яиц аскарид в почву является вода поверхностных водоемов, сточные воды, осадки сточных вод, фекалии людей [2]. Показано, что на подтопленных территориях обсемененность почвы яйцами аскарид увеличивается в два раза [9].

Во вторую группу можно включить факторы, создаваемые сельскохозяйственной деятельностью человека, связанные с почвой:

1) среднегодовое поголовье птицы на 100 га посевов зерновых культур (коэффициент = 0,2265);

2) удельный вес сельскохозяйственных районов по животноводству во всей площади сельскохозяйственных угодий, % (коэффициент = 0,2537);

3) поголовье овец на 100 га сельскохозяйственных угодий (коэффициент = 0,1838) и другие. Всего – 9.

Некоторые исследователи также указывают на то, что потенциально опасным для людей и животных являются животноводческие объекты, где продолжительное время сохраняются жизнеспособные яйца гельминтов [2].

Третья группа факторов – эколого-климатические:

1) колебания в пределах фонового радиационного фона (коэффициент = –0,2537);

2) среднегодовая температура (коэффициент = –0,1103);

3) глубина промерзания почвы (коэффициент = –0,0412).

Данная группа факторов является сдерживающими в распространении аскаридоза, так как напрямую оказывает влияние на замедление сроков созревания яиц и способствует скорейшей утрате жизнеспособности. Было отмечено, что нахождение в почве солей тяжелых металлов и пестицидов на уровне 2–5 предельно допустимых концентраций в 1,5 раза сокращает сроки выживаемости яиц, тем самым сокращая эпидемиологически опасный по заболеваемости аскаридозом сезон [11]. В другом исследовании установлена тесная обратная корреляционная связь ($r = -0,9$) между температурой почвы и сроками развития яиц аскарид [2].

Исходя из наших данных допустимо проведение еще одной группировки выявленных факторов, а именно:

1) контролируемые – могут быть исправлены санитарно-гигиеническими и административно-управленческими мероприятиями;

2) неуправляемые – естественные природные факторы, которые не могут быть отрегулированы современными технологиями.

К первой группе можно отнести 2-й, 3-й, 5-й и 10-й факторы таблицы. Как следует из величин коэффициентов регрессии B , в совокупности они вносят максимальный вклад в заболеваемость аскаридозом.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

– заболеваемость аскаридозом на территории Чувашской Республики носит мозаичный характер. Преобладает заболеваемость аскаридозом в административно-территориальных районах, расположенных в западной части Республики Чувашия;

– статистически доказано, что такая гидрогеологическая особенность территории, как годовой сток, в том числе и весенний паводок, оказывает значительное негативное влияние на заболеваемость;

– такие эколого-климатические факторы, как среднегодовая температура и глубина промерзания почвы, оказывают сдерживающее на заболеваемость аскаридозом влияние.

Литература

1. Атлас земель сельскохозяйственного назначения Чувашской Республики: атлас-монография / авт.-сост.: Т.А. Ильина, О.А. Васильев, М.А. Ершов, В.И. Балясный, Н.Н. Попова, А.В. Димитриев; гл. ред. С.Э. Дринёв. Чебоксары: [Б.и.], 2007. 184 с.

2. Байрамова Г.Р. Биозокологические аспекты эпидемиологии, эпизоотологии, профилактики кишечных инвазий человека и животных в Республике Башкортостан: автореф. ... дис. д-ра биол. наук. Тюмень, 2010. 38 с.
3. Государственный лесной реестр [Электронный ресурс]. URL: <http://minpriroda.cap.ru/act-on/activity/gosudarstvennij-lesnoj-reestr/gosles-reestr> (дата обращения: 19.02.2020).
4. Гузеева Т.М. Состояние диагностики паразитарных заболеваний в Российской Федерации // Медицинская паразитология. 2011. № 4. С. 44–45.
5. Иванько О.М., Кожокару А.А., Колос Л.А., Филипенко Л.И., Мельник А.В. Особенности эпидемиолого-географического районирования гельминтозов на территории Украины // Медицинский алфавит. 2012. № 4. С. 19–23.
6. Козловский А.А. Гельминтозы у детей Гомельской области // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016. № 1. С. 68–83.
7. Речной сток и его характеристики. [Электронный ресурс]. URL: <http://industrial-wood.ru/transport-lesa/6199-rechnoy-stok-i-ego-harakteristiki.html> (дата обращения: 19.02.2020).
8. Романенко Н.А., Падченко И.К., Чебышев Н.В. Санитарная паразитология. М.: Медицина, 2000. 320 с.
9. Солдатова М.В. Эколого-социальные основы профилактики аскаридоза на юге Европейской части России (на примере Ставропольского края): автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.
10. Супряга В.Г., Турбабина Н.А., Морозова Л.Ф., Сергиев В.П., Кондрашин А.В., Степанова Е.В., Максимова М.С., Ракова В.М., Морозов Е.Н. Современная эпидемиологическая ситуация по аскаридозу в Российской Федерации // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2018. № 1. С. 8–12.
11. Токарева М.К. Экологические особенности возбудителя аскаридоза в условиях воздействия техногенных и аномальных природных факторов (на примере Курской области): автореф. ... дис. канд. биол. наук. М., 2007. 24 с.
12. Шевченко Г.Н. Особенности распространения геогельминтозов в Ровенской области // Медицинская паразитология. 2004. № 3. С. 51–52.
13. Becker S.L., Liwanag H.J., Snyder J.S., Akogun O., Belizario. V.Jr, Freeman MC, Gyorkos T.W., Imtiaz R., Keiser J., Krolewiecki A., Levecke B., Mwandawiro C., Pullan R.L., Addiss D.G., Utzinger J. Toward the 2020 goal of soil-transmitted helminthiasis control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2018, vol. 12, no. 8, e0006606. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006606>.
14. Lai Y.S. Bayesian geostatistical modelling of soil-transmitted helminth survey data in the People's Republic of China. *Parasit. Vectors.*, 2013, vol. 6, p. 359.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (rooh12@yandex.ru)

ВОРОНОВ ЛЕОНИД НИКОЛАЕВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Invorgonov@mail.ru).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

СМИРНОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadyas05@mail.ru).

АГАФОШКИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ag.lidiya@gmail.com).

ЕФЕЙКИНА НАДЕЖДА БОРИСОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadezhdaefeykina@yandex.ru).

ДЯЧКОВА ИРАИДА МИХАЙЛОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (iraida-djachkova@rambler.ru).

Vadim A. KOZLOV, Leonid N. VORONOV, Sergey P. SAPOZHNIKOV, Nadezhda V. SMIRNOVA, Liliya Yu. AGAFOSHKINA, Nadezhda B. EFEYKINA, Iraida M. DYACHKOVA

PREVALENCE OF ASCARIASIS IN THE CHUVASH REPUBLIC

Key words: ascariasis, prevalence, the Chuvash Republic, regression analysis, cartography.

The analysis of ascariasis prevalence in the Chuvash Republic for the period 1997-2017 was carried out depending on natural and anthropogenic environmental factors. As a result of multiple regression analysis including 61 factors integrated into the matrix for regression analysis, 19 factors were selected which were statistically significantly associated with the incidence of ascariasis depending on the administrative-territorial structure of the Republic. The chosen factors are divided into six groups: group 1 – factors reflecting the characteristics of water balance and the distribution of water masses in the area: (a) average annual flow (coefficient = 0.761), determining the amount of water flowing along river beds per year; b) the number of drilled wells (coefficient = 0.5133); c) the average snow cover height (coefficient = 0.2940); d) 4) the average amount of precipitation for the winter period (coefficient = 0.0073); e) the average number of sources which do not conform to sanitary standards and regulations (coefficient = -0.3309); f) drainage network density in km per km² (coefficient = -0.0152), i.e. water balance and distribution of water masses in the territory of the region determine the direct impact on the incidence of ascariasis; group 2 – factors created by agricultural human activities related to soil: (a) the average annual number of poultry per 100 hectares of crops (coefficient = 0.2265); b) the specific weight of agricultural livestock areas in the entire area of agricultural land,% (coefficient = 0.2537); c) sheep stock per 100 hectares of agricultural land (coefficient = 0.1838), as it is known, livestock objects maintain viable helminth eggs for a long time; group 3 – ecological-climatic factors: a) fluctuations within the limits of baseline radiation background (coefficient = -0.2537); b) average year-round temperature (coefficient = -0,1103); c) depth of soil freezing (coefficient = -0.0412) – this group of factors is a deterrent in the spread of ascariasis because it directly affects to slow down the maturation of eggs and contributes to the early loss of vitality. As a result of cartography, a high incidence of ascariasis is noted in areas with prevalence of typical gray forest soils in combination with light gray and dark gray forest soils, in areas with gray cespitose- cryptopodzol soils. It is Krasnochetaysky region – 171,17±108,36 cases per 100 thousand population, Alikovsky region – 118,5±74.4 and Shumerlinsky region – 70,5±47,8. The minimum morbidity is in Yalchiksky region – 12,10±9,14. Conclusions: 1) the incidence of ascariasis in the territory of the Chuvash Republic is of a mosaic character. The incidence of ascariasis prevails in administrative-territorial regions located in the western part of the Chuvash Republic; 2) it is statistically proved that such a hydro-geological feature of the territory as annual runoff, including spring flooding, has a significant negative impact on morbidity; 3) such environmental and climatic factors as annual average temperature and the depth of soil freezing, have a deterrent effect on the incidence of ascariasis.

References

1. Drinev S.E., ed.; Il'ina T.A., Vasilev O.A., Ershov M.A., Balyasnyi V.I., Popova N.N., Dimitriev A.V. *Atlas zemel' sel'skokhozyaistvennogo naznacheniya Chuvashskoi respubliki: atlas-monografiya* [Atlas of agricultural lands of the Chuvash Republic: Atlas-monograph]. Cheboksary, 2007, 184 p.
2. Bairamova G.R. *Bioekologicheskie aspekty epidemiologii, epizootologii, profilaktiki kishhechnykh invazii cheloveka i zhivotnykh v Respublike Bashkortostan: avtoref. ... diss. d-ra biol. nauk* [Bioecological aspects of epidemiology, epizootology, prevention of intestinal infestations of humans and animals in the Republic of Bashkortostan. Abstract of Doct. Diss.]. Tyumen, 2010, 38 p.
3. *Gosudarstvennyi lesnoj reestr* [State forest register]. Available at: <http://minpriroda.cap.ru/action/activity/gosudarstvennij-lesnoj-reestr/gosles-reestr>.
4. Guzeeva T.M. *Sostoyanie diagnostiki parazitarnykh zabolevanii v Rossiiskoi Fedeatsii* [State of diagnostics of parasitic diseases in the Russian Federation]. *Meditsinskaya parazitologiya*, 2011, no. 4, pp. 44–45.
5. Ivanko O.M., Kozhokaru A.A., Kolos L.A., Filipenko L.I., Melnik A.V. *Osobennosti epidemiologo-geograficheskogo raionirovaniya gel'mintozov na territorii Ukrainy* [Features of epidemiologist-geographical zoning of helminthiasis on the territory of Ukraine]. *Meditsinskii al'favit*, 2012, no. 4, pp. 19–23.
6. Kozlovskii A.A. *Gelmintozy u detei Gomelskoi oblasti* [Helminthiasis in children of the Gomel region]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*, 2016, no. 1, pp. 68–83.

7. *Rechnoi stok i ego kharakteristiki* [River flow and its characteristics]. Available at: <http://industrial-wood.ru/transport-lesa/6199-rechnoy-stok-i-ego-harakteristiki.html>.

8. Romanenko N.A., Padchenko I.K., Chebyshev N.V. *Sanitarnaya parazitologiya* [Sanitary Parasitology]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, 320 p.

9. Soldatova M.V. *Ekologo–sotsialnye osnovy profilaktiki askaridoza na Yuge Evropeiskoi chasti Rossii (na primere Stavropolskogo kraja): avtoref. ... dis. kand. biol. nauk* [Ecological and social bases of ascariasis prevention in the South of the European part of Russia (on the example of the Stavropol territory). Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 26 p.

10. Supryaga V.G., Turbabina N.A., Morozova L.F., Sergiev V.P., Kondrashin A.V., Stepanova E.V., Maksimova M.S., Rakova V.M., Morozov E.N. *Sovremennaya epide-miologicheskaya situatsiya po askaridozu v rossiiskoi federatsii* [Modern epidemiological situation of ascariasis in the Russian Federation]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*, 2018, no. 1, pp. 8–12.

11. Tokareva M.K. *Ekologicheskie osobennosti vozбудitelya askaridoza v usloviyakh vozdeystviya tekhnogennykh i anomal'nykh prirodnykh faktorov (na primere Kurskoi oblasti): avtoref. ... dis. kand. biol. nauk* [Environmental features of the ascariasis pathogen under the influence of technogenic and abnormal natural factors (on the example of the Kursk region). Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2007, 24 p.

12. Shevchenko G.N. *Osobennosti rasprostraneniya geogel'mintozov v Rovenskoj oblasti* [The features of propagation of geohelminthoses in Rivne region]. *Meditsinskaya parazitologiya*, 2004, no. 3, pp. 51–52.

13. Becker S.L., Liwanag H.J., Snyder J.S., Akogun O., Belizario. V.Jr, Freeman MC, Gyorkos T.W., Imtiaz R., Keiser J., Krolewiecki A., Levecke B., Mwandawiro C., Pullan R.L., Addiss D.G., Utzinger J. Toward the 2020 goal of soil-transmitted helminthiasis control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2018, vol. 12, no. 8, e0006606. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006606>.

14. Lai Y.S. Bayesian geostatistical modelling of soil–transmitted helminth survey data in the People's Republic of China. *Parasit. Vectors.*, 2013, vol. 6, p. 359.

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

LEONID N. VORONOV – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Invoronov@mail.ru).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

NADEZHDA V. SMIRNOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (efeykina@mail.ru).

LILIYA Yu. AGAFOSHKINA – Senior Lecturer, Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ag.lidiya@gmail.com).

NADEZHDA B. EFEYKINA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (efeykina@mail.ru).

IRAIDA M. DYACHKOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (iraida-djachkova@rambler.ru).

Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.Д. УХТЕРОВА,
Н.В. ЖУРАВЛЁВА, Н.П. АНДРЕЕВА, С.И. КУДРЯШОВ

ОПИСАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА У РЕБЕНКА

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, компоненты системы комплемента, ингибитор С1-эстеразы.

Врожденный дефицит ингибитора С1-компонента системы комплемента, или наследственный ангионевротический отек, является редким аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в гене ингибитора С1-эстеразы. Вызванное дефицитом С1 нерегулируемое расщепление высокомолекулярного кининогена плазмы приводит к избыточной выработке медиатора с вазодилатирующим действием – брадикинина. Наследственный ангионевротический отек 1-го типа возникает в результате дефицита ингибитора С1, в то время как тип 2 вызван снижением активности ингибитора С1. Заболевание проявляется в детском или подростковом возрасте в виде рецидивирующих эпизодов отека в коже, подкожной клетчатке и слизистых оболочках. Угрозу для жизни представляет локализация отеков в подслизистом слое гортани, что может привести к развитию стеноза гортани и острой дыхательной недостаточности. В статье приведено описание случая наследственного ангионевротического отека у девочки, который проявился в раннем детском возрасте. В диагностике заболевания не возникло больших сложностей, так как больные с этой патологией уже были выявлены ранее в семье. У пациентки было обнаружено значительное снижение содержания С1-ингибитора, что позволило уточнить тип наследственного ангионевротического отека и отнести его к 1-му типу. В лечении и профилактике приступов отеков у больной успешно использовалось синтетическое антифибринолитическое средство, обладающее способностью блокировать кинины и ангионевротические отеки. Анализ рассматриваемого случая показывает, что наследственный ангионевротический отек остается достаточно сложной для практического врача проблемой, требующей тщательного сбора анамнеза, оценки динамики развития болезни и назначения лабораторно-генетического обследования. В большинстве случаев только проведение дифференциальной диагностики может позволить своевременно заподозрить у пациента опасную патологию, требующую немедленной госпитализации и оказания адекватной заболеванию помощи.

В последнее десятилетие в связи с успешным развитием клинической иммунологии значительно улучшилась диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД). В структуре ПИД принято выделять патологическое состояние с дефектом генов, отвечающих за синтез ингибитора С1-компонента комплемента, которое получило название наследственного ангионевротического отека (НАО) [1, 6]. Эта патология является редким, но опасным для жизни человека заболеванием [9]. НАО отнесен к орфанным заболеваниям с распространенностью в мире от 1,1 до 1,6 случая на 100 тыс. населения [4]. К сожалению, достоверных данных по его распространённости в России нет по причине низкой информированности врачей об этом заболевании [1, 2].

НАО – заболевание, отличающееся большим разнообразием патогенетических форм, ассоциированных с различными провоцирующими факторами. Впервые этиология НАО была описана в 1963 г. учеными В.Г. Дональдсоном и Р.Р. Эвансом. Стало известно, что при НАО происходит местное повышение проницаемости капилляров вследствие увеличения вазоактивных медиаторов,

приводящее к быстро развивающемуся ангионевротическому отеку с различной локализацией [1,9]. Причиной заболевания является снижение функции и/или количества белка, ингибирующего С1-эстеразу, который регулирует активность системы комплемента, свертывающей, фибринолитической и кинин-генерирующей систем в плазме крови. Нерегулируемое расщепление высокомолекулярного кининогена плазмы приводит к избыточной выработке брадикинина, вызывающего развитие приступов ангионевротического отека [10, 11]. НАО передается по аутосомно-доминантному типу наследования [5, 9]. Клинические проявления болезни могут начинаться в детском или подростковом возрасте в виде рецидивирующих эпизодов отека в коже, слизистых оболочках и подкожной клетчатке лица, верхних и нижних конечностей, туловища, промежности. Очень опасной для жизни является локализация отеков в подслизистом слое гортани, урогенитальном тракте и кишечнике. Приступ НАО нередко начинается с острой боли в животе и жидкого стула, причиной которых могут стать любые заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, инфекционные процессы, а у женщин – гинекологическая патология [16, 17]. Именно поэтому заболевание может напоминать такую острую хирургическую патологию, как кишечная непроходимость или острый аппендицит. НАО не купируется, в отличие от аллергического отека Квинке, адреналином, глюкокортикоидами или антигистаминными препаратами.

Клиническое наблюдение. Девочка П., 6 лет 5 мес., поступила в детское отделение стационара повторно с жалобами на слабость, вялость, многократную рвоту; появление отека в области лица, болей в животе. Начало заболевания – с 3 лет, когда без каких-либо причин впервые возник отек кисти левой руки. Принимала антигистаминные препараты в течение недели без положительной динамики. Улучшение состояния ребенка наступило спонтанно после отмены терапии. В 2017 г. было несколько кратковременных эпизодов появления отеков на конечностях, повторяющихся болей в животе, рвоты, проходящих без лечения в течение 1-2 дней.

Ребенок рожден от третьей беременностью, протекавшей на фоне анемии, хронического гепатита, TORCH-инфекции. Роды срочные, вторые, оперативные, масса плода при рождении 2740 г при длине тела 49 см, по шкале Апгар 8-9 баллов. Закричала сразу, к груди приложена в родильном блоке, вакцинация БЦЖ проведена в роддоме на 3-й день жизни. В периоде новорожденности отмечалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР). С трех месяцев переведена на искусственное вскармливание. К 1-му году жизни нервно-психическое развитие (НПР) соответствовало возрасту. В возрасте 1,5 года перенесла ветряную оспу в легкой форме, вакцинация проведена по календарю, отрицательных реакций не отмечено. Эпидемиологический и фармакологический анамнезы без особенностей. Аллергологический анамнез не отягощен. Условия жизни удовлетворительные, животных в квартире нет. Гемотрансфузий не было.

Наследственность отягощена по отцовской линии: бабушка, прабабушка и тетя девочки страдают НАО.

В марте 2018 г. в связи с подозрением на наследственное заболевание системы комплемента девочка была обследована в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Результаты лабораторного исследования компонентов системы комплемента от 13.03.2018: С4-компонент системы комплемента – 0,0551 мг/мл (норма – 0,200–0,550); функциональная активность С1-ингибитора – 3,3% (норма – 70–130%); ингибитор С1-эстеразы общий – 4,4 мг/дл (норма – 15–35). С учетом приведенных лабора-

торных показателей и клинико-anamnestических данных был выставлен клинический диагноз: наследственный ангионевротический отек 1-го типа (шифр по МКБ: D 84.1) и назначена транексамовая кислота в дозе 20 мг/кг/сут и рекомендовано избегать механических травм. Предписано вводить при отеках с локализацией в области головы и шеи концентрат С1-ингибитора (Беринерт) в дозе 20 МЕ/кг внутривенно медленно, при необходимости повторяя инъекцию через 6 ч. Обозначена возможность использования Фиразира (1 шприц-ручка) при приступе НАО. При отсутствии Беринерта и Фиразира показано введение нативной плазмы 100 мл, лазикса 1 мг/кг, 5% раствора ε-аминокапроновой кислоты 100 мл.

При поступлении в стационар состояние девочки тяжелое, обусловленное абдоминальным синдромом и отеком в области лица. Ребенок вялый, при попытке приема жидкости отмечается рвота. Сознание ясное. Питание пониженное. Телосложение правильное. Кожа чистая, бледная. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых деформаций. Носовое дыхание свободное, выделений нет. В зеве – чисто, миндалины не увеличены. Язык сухой, густо обложен белым налетом. Грудная клетка симметрична, межреберные промежутки не расширены. При сравнительной перкуссии ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Число дыхательных движений – 21 в мин. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений – 92 в мин, верхушечный толчок определяется в пятом межреберье слева, не усилен. Пульс ритмичный, хорошего наполнения. Живот доступен глубокой пальпации, болезненный во всех отделах, слегка вздут, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание безболезненное. Стул был утром, оформлен.

Проведено лечение: режим стационарный, полупостельный, стол 15. Из-за отсутствия концентрата С1 ингибитора (Беринерта), Фиразира, для оказания неотложной помощи и продолжения терапии была использована ε-аминокапроновая кислота (ЭАКК) 5%-100 мг внутривенно капельно, ежедневно. В связи с сохраняющимися отеками в области лица в комплекс лечения была добавлена транексамовая кислота 250 мг/сут.

В процессе лечения наблюдалась положительная динамика показателей общего анализа крови (ОАК): уменьшение исходно увеличенного числа лейкоцитов с $19,7 \times 10^9/\text{л}$ до $13,5 \times 10^9/\text{л}$ на 3-й день и до $6,5 \times 10^9/\text{л}$ на момент выписки (таблица).

Динамика показателей общего анализа крови у пациентки П. в процессе лечения

Показатели ОАК в динамике болезни	1-й день	3-й день	5-й день	Норма у детей от 1 до 7 лет
Лейкоциты (WBC)	$19,7 \times 10^9/\text{л}$	$13,510 \times 9/\text{л}$	$6,5 \times 10^9/\text{л}$	$(4,0-9,0) \times 10^9/\text{л}$
Эритроциты (RBC)	$5,13 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,42 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,42 \times 10^{12}/\text{л}$	$(3,90-5,00) \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	146 г/л	125 г/л	129 г/л	115–148 г/л
Средний объем эритроцитов (MCV)	84,8 фл	84,8 фл	82,6 фл	80,0–100 фл
Среднее количество гемоглобина в эритроците (MCH)	28,5 пг	28,4 пг	29,2 пг	28,0–32,0 пг
Гематокрит	43,6%	37,9%	36,5%	36,0–48,0
Тромбоциты	$319 \times 10^9/\text{л}$	$296 \times 10^9/\text{л}$	$201 \times 10^9/\text{л}$	$(150-320) \times 10^9/\text{л}$
Палочкоядерные нейтрофилы	2%	1%	1,8%	1,1–7,0%
Сегментоядерные нейтрофилы	89%	74%	40,3%	(28,0–78,0)%
Лимфоциты	7%	22%	44,4%	(17,0–57,0)%
Моноциты	2%	3%	7,4%	(0,0–10,0)%
СОЭ	18 мм/ч	8 мм/ч	8 мм/ч	2–8 мм/час

В других лабораторных анализах крови и мочи патологических изменений не обнаружено. Ультразвуковое обследование органов малого таза выявило характерные для НАО эхо-признаки наличия свободной жидкости в полости малого таза в незначительном количестве. На четвертый день пребывания в стационаре наметилась положительная динамика: общее состояние больной средней тяжести, девочка активна, аппетит сохранен, жалобы на боли в животе и рвоту отсутствуют. Кожные покровы чистые, отмечается легкая бледность. На лице справа обнаруживается небольшая, холодная на ощупь, отёчность щеки, при пальпации болезненная. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание остается свободным, выделений нет. При осмотре зева отмечается зернистость задней стенки глотки, миндалины рыхлые, увеличены до 2-й степени. Язык чистый, влажный. При сравнительной перкуссии ясный легочный звук над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные. Пульс ритмичный, хорошего наполнения, 90 ударов в мин. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах, нижний край печени пальпируется по краю реберной дуги справа, селезенка не увеличена. Мочеиспускание безболезненное. Стул 1 раз в день, оформлен. В ОАК – возрастные показатели (см. таблицу), показатели общего анализа мочи не изменены.

Выписана на пятый день заболевания без жалоб в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 1-го типа.

Рекомендации при выписке: 1) продолжить прием транексамовой кислоты – таблетки (0,25 г) – по 1/4 части 4 раза в день внутрь до 10 дней; 2) избегать механического воздействия (давление, ушиб) на мягкие ткани и слизистые оболочки; 3) при появлении отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести концентрат С1-ингибитора (Беринерт) 20 МЕ/кг внутривенно медленно; 4) по жизненным показаниям использовать Фиразир – 1 шприц-ручка; 5) продолжить лечение под наблюдением врача аллерголога-иммунолога и педиатра.

Несомненно, одной из серьезных медицинских проблем всех редковстречающихся заболеваний, к которым относится и угрожающее жизни патология – НАО, остается их поздняя диагностика [6]. Так, например, в литературе описаны случаи, когда диагноз НАО устанавливался на 5–8-м году заболевания, а в отдельных наблюдениях был впервые выставлен лишь через 30 лет [3]. Причины, по-видимому, в том, что почти каждый пациент, имея многочисленные и разнообразные жалобы, в анамнезе своего заболевания уже обращался к врачам разных специальностей. А это, как правило, способствует формированию у самого больного определенного взгляда на свою болезнь. При встрече с таким пациентом врачу следует самому, независимо от мнения больного и других врачей, объективно оценить жалобы и течение болезни, выяснить, в каком возрасте и в связи с чем впервые возникали отеки. А если это ребенок, необходимо уточнить все обстоятельства болезни у родителей и других ближайших родственников.

Первые проявления НАО могут быть связаны с посещением стоматолога, экстракцией зубов и даже легкими бытовыми травмами. Такие больные нередко наблюдаются по поводу непереносимости анестетиков или других лекарственных препаратов. Родителей детей не всегдастораживают отеки в области ушибов, возникающих во время активных игр. Врач любой специ-

альности при осмотре пациента должен обратить внимание на наличие холодных, умеренно болезненных и медленно нарастающих в течение 12–36 ч отеков, исчезающих лишь к 3–5-му дню, в отличие от быстро регрессирующих гистаминовых отеков.

Больные, особенно с длительным анамнезом заболевания, могут неправильно оценивать положительный эффект от применения глюкокортикостероидных и антигистаминовых препаратов. Необходимо также принять во внимание то, что часть пациентов перед приступом НАО могут отмечать общую слабость, иногда предвестником НАО выступает кольцевидная эритема. Клиническая картина чаще всего характеризуется отеками лица, конечностей, промежности. Обычно НАО встречается в нескольких поколениях семьи, но всегда есть случаи проявления заболевания впервые. К тому же картина течения самой болезни у пациента может меняться.

Периферические отеки наблюдаются примерно у 97%, отеки гортани, приводящие к асфиксии, встречаются реже, но могут заканчиваться без своевременной помощи в 40 % случаев летальным исходом [9]. Большие сложности для диагностики НАО всегда возникают при абдоминальных атаках, тогда очень значимым исследованием является проведение компьютерной томографии с выявлением отека стенки кишечника. В случаях, когда пациент отрицает наследственную отягощенность по НАО, врачу следует уточнить наличие возможных родственников, страдающих в той или иной степени от повторяющихся болей в животе, тошноты, рвоты, многократного жидкого стула. Боль в животе чаще носит распространенный характер и может сопровождаться тахикардией. В таких ситуациях возрастает риск диагностических ошибок, так как течение НАО напоминает острую хирургическую патологию с характерными изменениями в общем анализе крови в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоформулы влево и ускорения СОЭ.

Решающее значение в диагностике НАО имеют результаты исследования системы комплемента, в частности определение концентраций компонентов комплемента – C1, C4, ингибитора C1-эстеразы, а также определение функциональной активности C1-ингибитора. В большинстве случаев НАО является результатом мутаций в гене SERPING1, который кодирует C1-ингибитор. НАО 1 типа возникает в результате дефицита ингибитора C1-эстеразы, в то время как тип 2 вызван снижением активности ингибитора C1-эстеразы [14].

В рассматриваемом клиническом случае у пациентки было выявлено значительное снижение содержания C1-ингибитора и более чем в 20 раз была снижена его функциональная активность, что и позволило уточнить тип НАО и отнести его к 1-му типу.

В лечении больной успешно использовался достаточно безопасный препарат из группы антифибринолитических средств – транексамовая кислота, обладающая способностью блокировать кинины и ангионевротические отеки. В исследованиях данный препарат показал эффективность в профилактике эпизодов развития ангионевротических отеков у детей, в то время как у взрослых пациентов положительный результат чаще наблюдался при использовании ослабленных андрогенов [8, 14]. Однако для неотложной терапии приступа НАО, по мнению большинства исследователей, необходимо использовать такие специфические препараты с доказанной эффективностью, как Икатибант и концентрат C1-ингибитора. Но, к сожалению, эти препараты в связи с высокой стоимостью, а также малой востребованностью в клинической практике, не все-

гда имеются в наличии в многопрофильных медицинских учреждениях [12], как это произошло в нашем клиническом примере.

Как известно, приступы НАО в большинстве случаев возникают неожиданно для больного, так как провоцирующие его факторы очень разнообразны. Если взрослые пациенты могут в определенной степени предупреждать развитие приступов НАО, то намного сложнее больным детям, у которых еще не выработаны навыки исключения провоцирующих НАО ситуаций. Совершенно очевидно, что в таких случаях оказание адекватной неотложной помощи имеет важнейшее значение. Действия всех медицинских работников, как опытных врачей, так и среднего медицинского медперсонала школ или детских дошкольных учреждений, должны быть сведены к четкому алгоритму, позволяющему, прежде всего, заподозрить начало приступа НАО и оказать необходимую специализированную помощь больному. Поэтому все практикующие медицинские работники, педиатры должны владеть информацией о наличии и нахождении препаратов, одобренных для терапии НАО [18]. Сами пациенты, родители детей и другие члены семьи обязаны владеть навыками оказания помощи и быть готовыми к очередному приступу болезни.

Наибольшую доказанную эффективность для лечения приступов НАО продемонстрировал очищенный от плазмы ингибитор С1-эстеразы (pC1 INH) для внутривенного введения (Беринерт), который вводится детям из расчета 20 ЕД/кг [7, 15]. Данный препарат одобрен для профилактики приступов у взрослых и подростков, а у детей младшего возраста используется также для лечения острых приступов [13]. Концентрат ингибитора С1-эстеразы блокирует классический путь системы комплемента, инактивируя активные компоненты С1s и С1r, подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания и плазмин [8]. В отдельных случаях альтернативой данного препарата может быть переливание свежезамороженной плазмы крови, но при этом существует риск инфицирования трансмиссивными инфекциями.

Селективный антагонист В2-рецепторов брадикинина – Икатибант – также применяется при острых приступах НАО в виде подкожных инъекций с двух лет жизни пациентов. Его недостатком является побочный эффект в виде дискомфорта в месте введения. Широко используемые в клинической практике антифибринолитические препараты, такие как транексамовая кислота (4 г/сут.) и аминокапроновая кислота (16 г/сутки), обладают крайне низкой эффективностью при лечении НАО, поэтому их нельзя использовать в монотерапии [6].

Таким образом, диагностика НАО остается достаточно сложной для практического врача проблемой, требующей тщательного сбора анамнеза, оценки динамики развития болезни и назначения лабораторно-генетического обследования. В большинстве случаев только проведение дифференциальной диагностики может позволить своевременно заподозрить у пациента опасную патологию, требующую немедленной госпитализации и оказания адекватной заболеванию помощи.

Литература

1. Борисова Т.В., Сокуренок С.И. Агиоотёки: классификация, диагностика, подходы к терапии // Клиническая практика. 2014. № 3. С. 71–82.
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 40 с.

3. Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.*, 2014, vol. 7, pp. 435–445.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.*, 2018, vol. 13(1), p. 73.
5. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 159–163.
6. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.*, 2014, vol. 69(5), pp. 602–616.
7. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009, vol. 124(4), pp. 801–808.
8. Farkas H., Csuka D., Veszeli N., Zotter Z., Szabó E., Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.*, 2014, vol. 35(3), pp. 255–259.
9. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525.
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.*, 2014, vol. 121, pp. 41–89.
11. Kaplan A.P. Hereditary angioedema: diagnosis and pathogenic mechanisms. *Future Medicine*, 2012, no. 2, pp. 126–135.
12. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2017, vol. 37(3), pp. 557–570.
13. Lumry W., Soteres D., Gower R., et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2015, vol. 26(7), pp. 674–680.
14. Ohsawa D., Honda S., Nagamachi A., Hisada M., Shimamoto H. Inoshita, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, vol. 114, pp. 492–498.
15. Schneider L., Hurewitz D., Wasserman R. et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2013, vol. 24(1), pp. 54–60.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2013, vol. 9(1), p. 29.
17. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet, L., Aberer, W., Fabien, V. et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117(4), pp. 394–398.
18. Wu E.Y., Frank M.M. Management of hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 165–167.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru).

ЖУРАВЛЁВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог, Городская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (gdb3-priem@med.cap.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

Tatyana S. LUTKOVA, Louise M. KARZAKOVA, Nadezhda D. UKHTEROVA,
Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Nataliya P. Andreeva, Sergey I. Kudryashov

DESCRIPTION OF A HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA FORM IN A CHILD

Key words : hereditary angioedema, components of the complement system, inhibitor C1-esterase.

Congenital deficiency of the C1-component inhibitor of the complement cascade, or hereditary angioneurotic edema, is a rare autosomal dominant disease due to a mutation in the human C1-esterase inhibitor. Caused by C1 deficiency unregulated cleavage of high molecular weight plasma kininogen results in excess production of a mediator with vasodilating action – bradykinin. Hereditary type 1 angioedema develops as a result of C1 inhibitor deficiency, while type 2 is caused by decreased C1 inhibitor activity. The disease manifests itself in childhood or adolescence as recurrent episodes of edema in the skin, subcutaneous fiber and mucous membranes. Localization of edemas in the submucous layer of the larynx represents a threat to life, which can lead to the development of laryngostenosis and acute respiratory failure. The article describes a case of hereditary angioneurotic edema in a girl, which manifested in early childhood. There were no great difficulties in diagnosing the disease, as patients with this pathology were already identified earlier in the family. A significant reduction in C1-inhibitor content was found in the patient, which made it possible to clarify the type of hereditary angioneurotic edema and to categorize it to type 1. A synthetic antifibrinolytic agent with the ability to block kinins and angioneurotic edemas was successfully used in the treatment and prevention of swelling attacks in the patient. The analysis of the case shows that hereditary angioneurotic edema remains a problem difficult enough for a practical doctor requiring careful history taking, assessment of disease development dynamics and performing a laboratory – genetic examination. In most cases, only differential diagnostics can give the opportunity to suspect the dangerous pathology in the patient in a timely manner which requires immediate hospitalization and providing aid adequate to the disease.

References

1. Borisova T. V., Sokurenko S. I. *Angioedema: classification, diagnosis, approaches to treatment* [Agiooteki: klassifikatsiya, diagnostika, podkhody k terapii]. *Klinicheskaya praktika*, 2014, no. 3, pp. 71–82.
2. Khaitov R. M., ilina N. I. Clinical immunology and Allergology. Federal clinical recommendations [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii]. – Moscow, 2015, 40 p.
3. Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.*, 2014, vol. 7, pp. 435–445.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.*, 2018, vol. 13(1), p. 73.
5. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 159–163.
6. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.*, 2014, vol. 69(5), pp. 602–616.
7. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009, vol. 124(4), pp. 801–808.
8. Farkas H., Csuka D., Veszeli N., Zotter Z., Szabó E., Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.*, 2014, vol. 35(3), pp. 255–259.
9. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525.
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.*, 2014, vol. 121, pp. 41–89.
11. Kaplan A.P. Hereditary angioedema: diagnosis and pathogenic mechanisms. *Future Medicine*, 2012, no. 2, pp. 126–135.
12. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2017, vol. 37(3), pp. 557–570.
13. Lumry W., Soteris D., Gower R. et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2015, vol. 26(7), pp. 674–680.
14. Ohsawa D., Honda S., Nagamachi A. Hisada M. Shimamoto H. Inoshita, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, vol. 114, pp. 492–498.

15. Schneider L., Hurewitz D., Wasserman R. et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2013, vol. 24(1), pp. 54–60.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2013, vol. 9(1), p. 29.
17. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L., Aberer W., Fabien V. et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117(4), pp. 394–398.
18. Wu E.Y., Frank M.M. Management of hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 165–167.

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).

LOUISE M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru).

NADEZHDA D. UKHTEROVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (55dd@mail.ru).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru).

NATALIYA P. ANDREEVA – Candidate of Medical Sciences, Allergist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (gdb3-priem@med.cap.ru).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.А. БУРЯЧЕНКО,
И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА, Г.Ю. СТРУЧКО

ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КОАГУЛОПАТИЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ ВАРФАРИНОМ

Ключевые слова: тромбозластометрия, коагулопатия, антикоагулянты, варфарин, отравление.

Распространение сердечно-сосудистой патологии внесло свои директивы в лечении заболеваний. В настоящее время широкое применение имеют препараты из групп антиагрегантов и новых пероральных антикоагулянтов. Не теряют своего значения в лечении кардиологических больных и препараты из группы антагонистов витамина К. Контроль за лечением данных пациентов требует усовершенствования современных диагностических технологий. На смену обычной коагулограмме в настоящее время пришел более современный метод диагностики нарушения гемостаза – тромбозластометрия (ТЭМ). ТЭМ в отличие от стандартной коагулограммы позволяет за ограниченный промежуток времени оценить все звенья гемостаза. В данной статье приводятся клинический случай отравления препаратом из группы антикоагулянтов – варфарином и пример применения тромбозластометрии в диагностике данной коагулопатии.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности населения. К ним относятся такие патологии, как фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфекционные эндокардиты и другие. Терапия кардиологических заболеваний требует применения антиагрегантов или антикоагулянтов. Предпочтение в лечении кардиологических больных чаще отдают новым пероральным антикоагулянтам, к которым относятся ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат, которые согласно современным представлениям не требуют постоянного лабораторного контроля. Однако среди заболеваний сердца встречаются патологии, требующие приема антикоагулянтов непрямого действия или антагонистов витамина К, например, фениндиона и варфарина. Полноценная оценка состояния системы гемостаза таким пациентам, применяющим эти препараты, очень важна. В настоящее время для этой цели используются стандартные коагуляционные тесты, включающие протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), подсчет международного нормализованного отношения (МНО), определение уровня фибриногена А и др. Так, контроль за приемом фениндиона осуществляется за счет определения ПТВ, контроль терапии варфарином – определения МНО. Однако не многие из перечисленных показателей способны оценить состояние гемостаза в полном объеме и с большой достоверностью.

Наиболее адекватным методом оценки гемостаза на сегодняшний день является ТЭМ. ТЭМ – современный метод исследования системы гемостаза, позволяющий в течение 5–15 минут оценить все звенья свертывающей системы крови (плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза) [2, 3]. Метод ТЭМ основан на графической регистрации изменений вязкости и упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка и

отображает кинетику всех стадий формирования тромба, его стабильность, плотность и фибринолиз. В отличие от стандартных методов исследования гемостаза ROTEM воспроизводит особенности текущего профиля образования сгустка в режиме реального времени с учетом всех участников процесса и является информативным способом оценки состояния гемостаза, отражая присутствие, нативность и взаимодействие между всеми составляющими каскада коагуляции, а также эффективность антикоагулянтной терапии и фибринолиза [4]. Тест INTEM характеризует внутренний путь свертывания крови, тест EXTEM – внешний путь, FIBTEM – участие фибрина в формировании тромба [3]. Кроме того, есть дополнительный метод HEPTEM, который оценивает специфическое действие антикоагулянтов. Тест APTEM позволяет количественно определить фибринолиз. В ТЭМ оцениваются следующие показатели (рис. 1) [1, 3]:

- CT/r – время свертывания крови, удлинение является признаком гипокоагуляции, укорочение – гиперкоагуляции;
- CFT/k – время формирования сгустка. Удлинение данного показателя указывает на тромбоцитопатию, снижение полимеризации фибрина или дефицит фибриногена. Укорочение указывает на гиперкоагуляцию;
- альфа-угол – отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование;
- MCF/Ма – максимальная плотность сгустка. Снижение данного показателя указывает на тромбоцитопатию, гипофибриногеномию, нарушение полимеризации фибрина или XIII фактора;
- A5, A10, A15 и A20 – характеризуют плотность сгустка, полученную через определенное время;
- LY/ CL – литический индекс;
- ML – максимальный лизис.

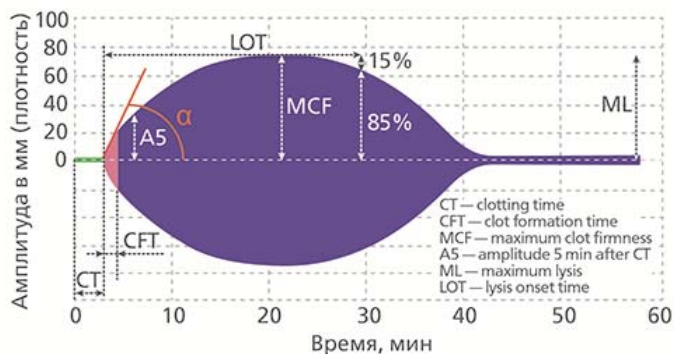


Рис. 1. Показатели ТЭМ

Преимуществом ТЭМ является то, что этот метод позволяет оценить нарушения у больного в критическом состоянии, помочь в выборе метода лечения и провести мониторинг за состоянием пациента.

Представляем вашему вниманию клинический случай применения метода тромбоэластометрии при остром отравлении варфаринном.

Пациент 52 лет поступил в приемный покой с жалобами на тошноту, боли в животе, общую слабость. Со слов больного он с целью суицида выпил 150 таблеток варфарина (суммарная доза – 375 мг), 20 таблеток лизиноприла (суммарная доза – 400 мг). Вызванная скорая помощь промыла желудок и доставила его в больницу. В приемном покое пациент осмотрен терапевтом, токсикологом, хирургом и реаниматологом. Из-за тяжести состояния больной был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из анамнеза известно, что пациент состоит на учете у кардиолога в течение многих лет по поводу хронической ревматической болезни сердца. В 2005 г. было проведено протезирование митрального клапана. Постоянно принимает антикоагулянт непрямого действия варфарин в дозе 2 таблетки в сутки. МНО не контролирует. Злоупотребляет алкоголем.

При поступлении: общее состояние тяжелое. Сознание сохранено. В месте, времени, собственной личности ориентирован верно. Положение пассивное, доставлен на каталке. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы физиологической окраски, влажные. Акроцианоз губ. Видимые слизистые обычные. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, сухие свистящие хрипы справа. Частота дыхательных движений 26 в минуту. При аускультации сердца тоны ритмичные, приглушенные. Частота сердечных сокращений – 90 ударов в минуту. АД – 160/80 мм рт. ст. Язык сухой, обложен бело-грязным налетом. Живот вздут, напряжен, болезненный во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка не пальпируется. Стул не нарушен. Мочеполовая система без видимой патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, учащенное. Нервная система: зрачки S=D, менингеальные знаки не определяются.

Был выставлен предварительный диагноз: острое полимедикаментозное отравление (варфарин и лизиноприл) тяжелой степени в быту. Суицид.

Осложнения: токсическая коагулопатия тяжелой степени. Анемия легкой степени.

Сопутствующий диагноз: ХРБС: оперированный митральный порок, протезирование митрального клапана от 2005 г.

Были проведены следующие лабораторно-инструментальные методы исследования. В общем анализе крови выявлена гипохромная анемия легкой степени тяжести. Показатели биохимического анализа крови в норме.

Изменены показатели коагулограммы – снижен ПТИ (54%) и увеличено МНО (1,86), что говорит о дефиците факторов свертывания. Параллельно проводилась тромбозластометрия (рис. 2–4).

По данным ТЭМ в день поступления изменен показатель СТ в тестах EXTEM и INTEM, что говорит о гипокоагуляции.

При дальнейшем исследовании системы гемостаза наблюдалось снижение показателя СТ, что, вероятнее всего, указывает на накопление гипокоагуляционного эффекта варфарина.

С учетом накопления эффекта непрямого антикоагулянта показатели стандартной коагулограммы менялись постепенно – наблюдалось уменьшение ПТИ, так на следующий день после отравления варфарином ПТИ = 41%, через день – 34% и увеличение МНО до 2,43 и 2,93, соответственно.

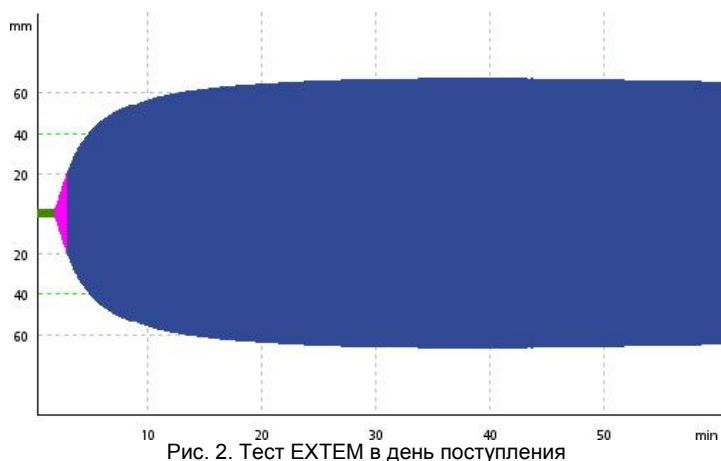


Рис. 2. Тест EXTEM в день поступления

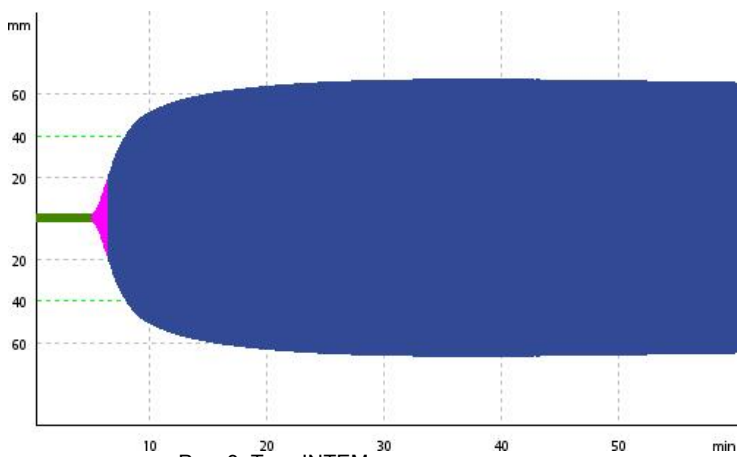


Рис. 3. Тест INTEM в день поступления

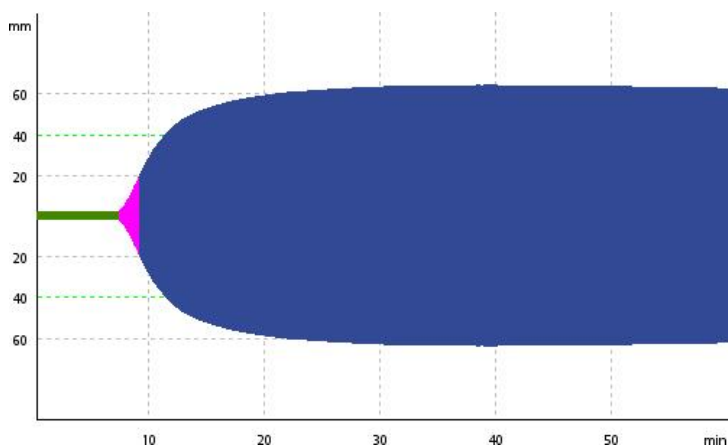


Рис. 4. Тест INTEM в динамике

Изменения в системе гемостаза по данным ТЭМ и коагулограммы показали прогрессирование изменений как в тестах внутреннего, так и внешнего механизмов коагуляционного гемостаза, что потребовало применения свежезамороженной плазмы с целью предотвращения тяжелых кровотечений для профилактики развития осложнений.

По УЗИ органов брюшной полости – признаки умеренного увеличения и диффузного изменения печени, хронического холецистита, признаки диффузных изменений почечных синусов обеих почек, кисты правой почки.

По ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 84 в минуту. Внутриведенная блокада. (+) зубцы Т снижены.

По УЗИ сердца: комбинированный порок. Аортальный порок с недостаточностью 2-й степени. Протез митрального клапана. Регургитация на митральном клапане 2-й степени, пиковый градиент давления 7 мм рт. ст. Регургитация на трехстворчатом клапане 1-2-й степени. Незначительное увеличение вертикальных размеров правого и левого предсердий. Дилатация левого, невыраженное увеличение правого предсердия. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа. Регургитация на клапане легочной артерии 2-й степени.

Проводилось патогенетическое лечение, кроме переливаний свежезамороженной плазмы применялись гемостатические средства и препараты витамина К.

В результате проведенного лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта и кардиолога с последующим подбором дозы антикоагулянта.

В представленном случае огромную роль в предотвращении тяжелого отравления варфарином сыграла вовремя оказанная медицинская помощь, а именно – промывание желудка, что привело к существенно меньшему всасыванию препарата в желудочно-кишечном тракте и не вызвало появления таких внешних признаков коагулопатии, как гематомы, кровотечения. Выставленный предварительный диагноз «коагулопатия тяжелой степени» отражал в большей степени не показатели коагулограммы, а дозу принятого препарата. Как известно, целевой уровень МНО у пациентов с протезированным митральным клапаном находится на уровне 2,5-3,5. Однако в данном случае введение свежезамороженной плазмы и препаратов витамина К было необходимо на фоне возможно большой дозы всосавшегося в кровоток варфарина (этот показатель, к сожалению, мы не можем оценить) и оправдано, так как показатели коагулограммы, несмотря на введение данных препаратов, изменились в сторону гипокоагуляции.

Таким образом, использование ТЭМ позволяет оценить изменения системы гемостаза на ранних стадиях, что особенно важно при лечении лекарственных отравлений антикоагулянтами.

Литература

1. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбозластометрия ROTEM как новый перспективный метод оценки системы гемостаза у пациентов травматологического профиля // Новости хирургии. 2010. № 2, т. 18. С. 115–122.
2. Прохорова В.И., Шишло Л.М., Державец Л.А., Мажуль О.С., Смирнов В.М., Баньковский А.А. Возможности метода ротационной тромбозластометрии при диагностике и выборе тактики коррекции нарушений системы гемостаза у пациентов онкологического профиля // Онкологический журнал. 2014. Т. 8, № 4(32). С. 63–71.

3. Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза // Медицинский альманах. 2017. № 2(47). С. 96–98.

4. Шишло Л.М., Прохорова В.И., Мажуль О.С., Смирнов В.М., Баньковский А.А., Цырусъ Т.П., Лаппо С.В., Готько О.В., Зайцева Л.А. Пути оптимизации исследования системы гемостаза по результатам сравнительной оценки показателей ротационной тромбоэластометрии (rotem) и стандартных тестов плазменной коагуляции у пациентов со злокачественными новообразованиями // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2016. Т. 5, № 1. С. 91–101.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru).

БУРЯЧЕНКО НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА – врач-трансфузиолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, Москва.

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru).

Natalya Yu. Timofeeva, Natalya A. Buryachenko, Irina S. Stomenskaya,
Olga Yu. Kostrova, Gleb Yu. Struchko,

THROMBOELASTOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE COAGULOPATHIES. A CLINICAL CASE OF POISONING WITH WARFARIN

Key words: *thromboelastometry, coagulopathy, anticoagulants, warfarin, poisoning.*

The spread of cardiovascular pathology has brought its directives in the treatment of diseases. Currently, drugs from the groups of antiaggregants and new oral anticoagulants are widely used. Drugs belonging to the group of vitamin K antagonists do not lose their importance in the treatment of cardiological patients. Monitoring the treatment of these patients requires improvement of modern diagnostic technologies. A conventional coagulogram has now been replaced by a more modern method of diagnosing hemostasis disorders – thromboelastometry (TEM). TEM, unlike a standard coagulogram, enables to evaluate all the links of hemostasis in a limited period of time. This article presents a clinical case of poisoning with a drug from the anticoagulants group – warfarin and an example of using thromboelastometry in the diagnosis of this coagulopathy.

References

1. Grinevich T.N. *Rotatsionnaya tromboelastometriya ROTEM kak novyi perspektivnyi metod otsenki sistemy gemostaza u patsientov travmatologicheskogo profilya* [Rotational thromboelastometry ROTEM as a new promising method for assessing the hemostatic system in trauma patients]. *Novosti khirurgii*, 2010, no. 2, vol. 18, pp. 115–122.

2. Prokhorova V.I., Shishlo L.M., Derzhavets L.A., Mazhul' O.S., Smirnov V.M., Ban'kovskii A.A. *Vozmozhnosti metoda rotatsionnoi tromboelastometrii pri diagnostike i vybore taktiki korrektsii narushenii sistemy gemostaza u patsientov onkologicheskogo profilya* [Possibilities of the method of rotational thromboelastometry in the diagnosis and selection of tactics for the correction of hemostatic system disorders in cancer patients]. *Onkologicheskii zhurnal*, 2014, vol. 8, no. 4(32), pp. 63–71.

3. Stomenskaya I.S., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu., Timofeeva N.Yu. *Tromboelastometriya – metod laboratornoi diagnostiki narushenii sistemy gemostaza* [Thromboelastometry is a laboratory diagnosis method of hemostatic system disorders]. *Meditsinskii al'manakh*, 2017, no. 2(47), pp. 96–98.

4. Shishlo L.M., Prokhorova V.I., Mazhul' O.S., Smirnov V.M., Ban'kovskii A.A., Tsyrus' T.P., Lappo S.V., Got'ko O.V., Zaitseva L.A. *Puti optimizatsii issledovaniya sistemy gemostaza po rezul'tatam*

sravnitel'noi otsenki pokazatelei rotatsionnoi tromboelastometrii (rotem) i standartnykh testov plazmennoi koagulyatsii u patsientov so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Ways to optimize the study of the hemostasis system according to the results of a comparative assessment of rotational thromboelastometry (rotem) indicators and standard plasma coagulation tests in patients with malignant neoplasms]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 91–101.

NATALYA Yu. TIMOFEEVA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11blabla@yandex.ru).

NATALYA A. BURYACHENKO – Transfusiologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobova» Moscow Department of Health, Russia, Moscow.

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru).

Содержание номера

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. ГОЛЕНКОВ, Н.А. ТАВИНОВА
РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА
ПО ВОПРОСАМ ТАБАКОКУРЕНИЮ 1

**Л.М. КАРЗАКОВА, А.Л. ИВАНОВА, С.И. КУДРЯШОВ, Е.В. СОКОЛОВА,
Т.С. ЛУТКОВА**
ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА
ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ..... 7

**А.В. ХУДЯКОВ, А.С. МОРОЗОВА, Д.А. БАЛЫЧЕВА, Д.А. ШУНЕНКОВ,
И.Е. ВЕРНИДУБ, А.Е. БОРЗОВ**
САМООЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ
ВЫГОРАНИЕ ВРАЧЕЙ-ПСИХИАТРОВ И НАРКОЛОГОВ 20

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Ю. ИЛЬИНА, В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ, Р.А. ГЕРАЕВ
РЕАКЦИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ
НА АМИЛОИДОГЕНЕЗ 30

**В.А. КОЗЛОВ, Л.Н. ВОРОНОВ, С.П. САПОЖНИКОВ, Н.В. СМИРНОВА,
Л.Ю. АГАФОШКИНА, Н.Б. ЕФЕЙКИНА, И.М. ДЬЯЧКОВА**
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСКАРИДОЗА В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ..... 37

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.Д. УХТЕРОВА, Н.В. ЖУРАВЛЁВА,
Н.П. АНДРЕЕВА, С.И. КУДРЯШОВ**
ОПИСАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА
У РЕБЕНКА 46

**Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.А. БУРЯЧЕНКО, И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА,
Г.Ю. СТРУЧКО**
ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КОАГУЛОПАТИЙ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ ВАРФАРИНОМ 55