

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2023, Том (Vol.) 2, № 2

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2023, Том (Vol.) 2, № 2

Редакция СМИ «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)» осуществляет производство и выпуск средства массовой информации – сетевого издания «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)»

Регистрационный номер Эл № ФС77-83228 от 12 мая 2022 г.

Опубликованные материалы являются собственностью журнала «Байкальский медицинский журнал». Копирование и воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес Редакции и Издателя:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

E-mail: editor@bmjour.ru.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25, факс: +7 (3952) 24-38-25,
e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел.: +7 (3952) 29-03-45, факс: +7 (3952) 29-03-36,
e-mail: iscst@mail.ru

Editorial Board of the Baikal Medical Journal produces and publishes online media “Baikal Medical Journal”.

Certificate of Mass Media Registration – EI No. FS77-83228 from 12 May 2022.

Published materials are the property of the Baikal Medical Journal.

Copying and reproduction of materials published in the Baikal Medical Journal is allowed only with the written permission of the Editorial Board.

Address of the Editorial Board and the Publisher:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

E-mail: editor@bmjour.ru

Founders:

Irkutsk State Medical University
Address: 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1
Phone: +7 (3952) 24-38-25, Fax: +7 (3952) 24-38-25
E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
Address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1.
Phone: +7 (3952) 29-03-45, Fax: +7 (3952) 29-03-36
E-mail: iscst@mail.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Малов Игорь Владимирович
д.м.н., профессор, ректор,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; РИНЦ: 108884

EDITOR-IN-CHIEF

Igor V. Malov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; RSCI: 108884

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Семинский Игорь Жанович
д.м.н., профессор, проректор по научной работе,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и клинической лабораторной
диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; РИНЦ: 108885

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Igor Zh. Seminsky
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Vice-Rector for Research, Head of the Department
of Pathological Physiology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; RSCI: 108885

Ткачук Елена Анатольевна
д.м.н., доцент, профессор кафедры
патологической физиологии и клинической
лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; РИНЦ: 729383

Elena A. Tkachuk
Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department
of Pathological Physiology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; RSCI: 729383

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Шурыгина Ирина Александровна
д.м.н., профессор РАН, заместитель директора
по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; РИНЦ: 161435

SCIENCE EDITORS

Irina A. Shurygina
Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS,
Deputy Director for Science,
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; RSCI: 161435

Протасов Константин Викторович
д.м.н., профессор, заместитель директора
по науке и развитию, Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; РИНЦ: 92147

Konstantin V. Protasov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director
for Science and Development, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; RSCI: 92147

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гома Татьяна Владимировна
к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
РИНЦ: 627782

EXECUTIVE SECRETARY

Tatiana V. Goma
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
at the Department of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
RSCI: 627782

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белобородов Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 272235

Бывальцев Вадим Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный нейрохирург департамента здравоохранения, «РЖД-Медицина»; руководитель центра нейрохирургии, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Иркутск»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; РИНЦ: 680094

Быков Юрий Николаевич
д.м.н., профессор, проректор по социально-экономическим и общим вопросам, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; РИНЦ: 170597

Винник Юрий Семенович
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; РИНЦ: 526456

Григорьев Евгений Георгиевич
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; РИНЦ: 80353

EDITORIAL BOARD

Vladimir A. Beloborodov
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of General Surgery,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 272235

Vadim A. Byvaltsev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon at the Department of Health Care Services, RZD-Medicine; Head of the Center of Neurosurgery, Clinical Hospital of RZD-Medicine of Irkutsk; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; RSCI: 680094

Yuri N. Bykov
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Vice-Rector for Socioeconomic and General Matters,
Head of the Department of Nervous Diseases,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; RSCI: 170597

Yuri S. Vinnik
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; RSCI: 526456

Evgeny G. Grigoriev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member or RAS, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Academic Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; RSCI: 80353

Дамбаев Георгий Цыренович

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

Georgy Ts. Dambaev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of the Buryat Republic, Head of the Department of Advanced Level Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Зайцев Дмитрий Николаевич

д.м.н., доцент, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
РИНЦ: 324250

Dmitry N. Zaitsev

Dr. Sci. (Med.), Docent, Rector, Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Chita State Medical Academy (Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
RSCI: 324250

Калягин Алексей Николаевич

д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; РИНЦ: 207633

Alexey N. Kalyagin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Clinical Work and Postgraduate Education, Head of the Department of propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; RSCI: 207633

Колесников Сергей Иванович

д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; РИНЦ: 80315

Sergey I. Kolesnikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Academic Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; RSCI: 80315

Петрова Марина Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; РИНЦ: 613080

Marina M. Petrova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ambulatory Therapy and Family Medicine with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; RSCI: 613080

Сороковиков Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, директор, ФБГНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; РИНЦ: 441270

Vladimir A. Sorokovikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; RSCI: 441270

Цибиков Намжил Нанзатович

д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России
(Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Namzhil N. Tsibikov

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology,
Chita State Medical Academy
(Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Шпрах Владимир Викторович

д.м.н., профессор, директор,
Иркутская государственная медицинская
академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; РИНЦ: 150134

Vladimir V. Shprakh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education – Branch Campus of the Russian
Medical Academy of Continuing Professional
Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; RSCI: 150134

Шолохов Леонид Фёдорович

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
физиологии и патологии эндокринной системы,
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; РИНЦ: 531993

Leonid F. Sholokhov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory
of Physiology and Pathology of Endocrine System,
Scientific Centre for Family Health and Human
Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; RSCI: 531993

Шурыгин Михаил Геннадьевич

д.м.н., заведующий научно-лабораторным
отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 484911

Mikhail G. Shurygin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory
Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Irkutsk, Russia)
RSCI: 484911

Щербатых Андрей Викторович

д.м.н., профессор, проректор по учебной работе,
заведующий кафедрой факультетской хирургии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 485860

Andrey V. Scherbatykh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector
for Academic Affairs, Head of the Department
of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 485860

Патрис Н. Марш

PhD, директор по науке, старший исследователь
Института передовых биоисследований,
Университет Гренобль-Альпы
(Гренобль, Франция)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Patrice N. Marche

PhD, Scientific Director, Senior Scientist
at the Institute for Advanced Biosciences,
Universite Grenoble Alpes (Grenoble, France)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Чжанюй Цюй

MD, PhD, профессор, руководитель кафедры
медицинской микробиологии, Харбинский
медицинский университет (Харбин, Китай)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

Zhangyi Qu

MD, PhD, Professor, Director of Department
of Health Microbiology, Harbin Medical University
(Harbin, China)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****ПРЕДИСЛОВИЕ****FOREWORD**

9

Обращение главного редактора к читателям летнего выпуска «Байкальского медицинского журнала»

Малов И.В.

Message of the Editor-in-Chief to the readers of the summer issue of the Baikal Medical Journal

Malov I.V.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS**

11

Классические и альтернативные методы хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы (обзор литературы)

Дамбаев Г.Ц., Полонянкин А.С., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М., Скиданенко В.В., Хамраева Н.Э., Тухтарбаев А.Б., Талгат А., Котова В.Н.

Classical and alternative methods of surgical treatment of hiatal hernia (literature review)

Dambaev G.Ts., Polonyankin A.S., Vusik A.N., Kurtseitov N.E., Solovyov M.M., Skidanenko V.V., Khamraeva N.E., Tukhtarbaev A.B., Talgat A., Kotova V.N.

20

Алкогольная болезнь печени: вопросы этиологии и влияние факторов риска (обзор литературы)

Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М.

Alcoholic liver disease: etiology and the impact of risk factors (literature review)

Stepanenko D.A., Goma T.V., Kozlova N.M.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**ORIGINAL ARTICLES**

30

Оценка влияния резистентности микроорганизмов на форму заболевания и риска формирования госпитальных штаммов

Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д.

Assessment of the influence of microorganism resistance and the risk of the nosocomial strains formation on the form of the disease

Alekseeva N.Yu., Zarva I.D.

37

Этиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в Хорезмской области Узбекистана

Юсупов Ш.Р., Аитов К.А., Савилов Е.Д., Абдуллаева Д.К., Умиров С.Э.

Etiological characteristics of chronic viral hepatitis in the Khorezm region of Uzbekistan

Yusupov Sh.R., Aitov K.A., Savilov E.D., Abdullaeva D.K., Umirov S.E.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**CASE REPORTS**

45

Клинический случай миодистрофии Дюшенна

Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Ильина А.Б., Ван Н.Н., Костик Т.Б., Алексеев А.В., Мангатаев М.Б.

Clinical case of Duchenne myodystrophy

Tkachuk E.A., Barykova D.M., Seminsky I.Z., Astakhova T.A., Ilyina A.B., Van N.N., Kostik T.B., Alekseev A.V., Mangataev M.B.

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ**LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES**

53

Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 1 (alteration, vascular reactions)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaja E.V., Gutsol L.O.

65

Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaja E.V., Gutsol L.O.

77

Классификация наследственных заболеваний (лекция)

Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.

Classification of hereditary diseases (lecture)

Tkachuk E.A., Seminsky I.Z.

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ

ANNIVERSARIES

87

Погорелова Ирина Геннадьевна (к 60-летию со дня рождения)

Irina Gennadievna Pogorelova (to the 60-th anniversary)

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ЛЕТНЕГО ВЫПУСКА «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

Малов И.В.

MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE SUMMER ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL

Malov I.V.

Уважаемые читатели Байкальского медицинского журнала!

Наш журнал подводит итоги научной деятельности врачей и преподавателей в весеннем семестре. В этом полугодии в журнал поступило около 40 научных работ. Не все работы, по решению наших рецензентов и экспертов, мы смогли опубликовать. Однако мы высоко ценим труд авторов, приславших свои статьи, но отбираем самые лучшие для обсуждения на страницах журнала. Задачей нашего журнала является всеобъемлющее освещение научных трудов по хирургии, патологической физиологии и внутренним болезням, и мы строго придерживаемся критерия соответствия научным специальностям. Одними из важнейших требований, которые мы предъявляем к работам, являются высокая актуальность и новизна, а также глубокая проработка темы исследования, что делает научную работу учебным пособием для молодых врачей и студентов.

В своей работе редакционная коллегия руководствуется принципами Концепции технологического развития России до 2030 года, предложенной Правительством Российской Федерации, где основной идеей является переход к инновационному и высокотехнологичному формату развития национальной экономики, мобилизации конкурентных преимуществ путём научного решения актуальных проблем социальной сферы, в том числе здравоохранения. Поэтому мы приветствуем все инновационные и высокотехнологичные исследования и готовы предоставить журнал как площадку для обсуждения важных для нашей страны научных исследований, поддержать публикации лекций для обучающихся и научных обзоров.

В этом номере журнала Вы можете познакомиться с обзором «Классические и альтернативные методы хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы», который описывает историю и современное состояние проблемы хирургии пищевода. Обзор выполнен сотрудниками кафедры госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета под руководством профессора Г.Ц. Дамбаева. Проведённый анализ позволил сделать вывод о более высокой эффективности классических методов хирургии пищевода. Однако исследователи (Дамбаев Г.Ц., Полонянкин А.С., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М., Скиданенко В.В., Хамраева Н.Э., Тухтарбаев А.Б., Талгат А., Котова В.Н.) намерены продолжить работу в поисках оптимизации оперативных методик реконструкции дефекта диафрагмы.

Представлен обзор (Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М.) по алкогольной болезни печени, которая является актуальной проблемой мирового здравоохранения, частота заболеваемости которой имеет тенденцию к росту. Раскрыты этиология алкогольной болезни печени и вклад в её развитие модифицируемых факторов риска.

Опубликовано исследование этиологической структуры хронических вирусных гепатитов с учётом оценки стадии патологического процесса и генотипической принадлежности возбудителей на территории Хорезмской области Республики Узбекистан (Юсупов Ш.Р., Аитов К.А., Савилов Е.Д., Абдуллаева Д.К., Умиров С.Э.). Исследование позволяет при лечении и диагностике хронических вирусных гепатитов учесть их этиологическую картину и эффективно решать проблемы реализации Стратегии Всемирной организации здравоохранения и Правительства Республики Узбекистан.

В оригинальном исследовании по оценке влияния резистентности микроорганизмов на форму заболевания (Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д.) проведён анализ риска заноса резистентных штаммов микроорганизмов, формирования их госпитальных форм, а также обсуждено их значение для терапии. Исследование выполнено на примере Клиник Иркутского государственного медицинского университета.

та. Показана опасность хронических форм заболеваний для развития высокорезистентных внутригостипальных штаммов микроорганизмов в терапевтических отделениях.

Представлен клинический случай миодистрофии Дюшенна, наблюдаемый в клинике ИГМУ, в описании которого приняли участие студенты (Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Ильина А.Б., Ван Н.Н., Костик Т.Б., Алексеев А.В., Мангатаев М.Б.). Показаны сложность выявления наследственной патологии и перспективы использования современных методов и технологий диагностики. Работа подчёркивает важность практических занятий со студентами и даёт возможность проанализировать развитие анамнестических и клинических проявлений патологии.

В летнем выпуске мы публикуем лекции для студентов «Воспаление — фундаментальный патологический процесс»: лекция 1 — альтерация, сосудистые реакции; лекция 2 — клеточные реакции (Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.) и «Классификация наследственных заболеваний» (Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.).

И наконец, самые тёплые слова выражают наши коллеги юбиляру Погореловой Ирине Геннадьевне, кандидату медицинских наук, декану медико-профилактического факультета ИГМУ в период с 1996 по 2009 годы, доценту кафедры профильных гигиенических дисциплин Иркутского государственного медицинского университета. Редакция журнала присоединяется к поздравлению.

Подводя итоги проделанной над выпуском журнала работы, желаем всем нашим коллегам и авторам эффективной деятельности и приглашаем учёных и преподавателей из России и зарубежных стран к тесному сотрудничеству на страницах Байкальского медицинского журнала!

Для цитирования: Малов И.В. Обращение главного редактора к читателям летнего выпуска «Байкальского медицинского журнала». *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-9-10

For citation: Malov I.V. Message of the Editor-in-Chief to the readers of the summer issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2):9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-9-10

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

КЛАССИЧЕСКИЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дамбаев Г.Ц., Полонянкин А.С., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М.,
Скиданенко В.В., Хамраева Н.Э., Тухтарбаев А.Б., Талгат А., Котова В.Н.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья содержит исторический экскурс в хирургию пищевода: описана история зарождения трансиатального доступа в средостение, что явилось ключом к операциям на дистальном отделе пищевода; приводится обзор методик хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Все методы были разделены на две группы: в первую вошли способы, которые выполняются уже длительное время, такие как фундопликация по Nissen, Dor, Toupet, Черноусову, зарекомендовавшие себя как эффективные и проверенные временем; вторая включила в себя относительно недавно разработанные и внедрённые в клиническую практику операции, такие как операция Stretta, трансоральная эндоскопическая фундопликация, кардиотереспексия, установка LINX-системы. В статье приведены исторические факты, дано краткое описание каждого метода, их преимущества и недостатки. Анализ показал, что в клинической практике могут быть использованы некоторые неклассические способы, но каждый метод должен применяться избирательно и индивидуально. Учитывая, что стопроцентная эффективность методов до сих пор не достигнута, поиск новых методов остаётся актуальным.

Ключевые слова: диафрагмальная грыжа, кардиотереспексия, круглая связка печени, лапароскопические операции, хирургия пищевода

Для цитирования: Дамбаев Г.Ц., Полонянкин А.С., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М., Скиданенко В.В., Хамраева Н.Э., Тухтарбаев А.Б., Талгат А., Котова В.Н. Классические и альтернативные методы хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 11-19. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-11-19

CLASSICAL AND ALTERNATIVE METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF HIATAL HERNIA (LITERATURE REVIEW)

Dambaev G.Ts., Polonyankin A.S., Vusik A.N., Kurtseitov N.E., Solovyov M.M., Skidanenko V.V., Khamraeva N.E., Tukhtarbaev A.B., Talgat A., Kotova V.N.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The article contains a historical insight of the esophageal surgery: the origin of the transhiatal approach to the mediastinum is described, which was the key for surgery of the distal esophagus; a review of the methods of surgical treatment of hiatus hernias is presented. All methods were divided into two groups: the first group included methods that are performed for a long time, such as Nissen, Dor, Toupet and Chernousov fundoplication, which have proven themselves to be effective and time-tested; the second group included methods that have been relatively recently developed and introduced into clinical practice, such as the Stretta procedure, transoral endoscopic fundoplication, ligamentum teres cardiopexy, and LINX system installation. The article presents historical facts, a brief description of each method, their advantages and disadvantages. The analysis showed that some non-classical methods can be used in clinical practice, but each method should be applied selectively and individually. Considering that 100 % efficiency of methods has not yet been achieved, the search for new methods remains relevant.

Key words: *diaphragmatic hernia, ligamentum teres cardiopexy, round ligament of liver, laparoscopic surgery, esophageal surgery*

For citation: Dambaev G.Ts., Polonyankin A.S., Kurtseitov N.E., Vusik A.N., Solovyov M.M., Skidanenko V.V., Khamraeva N.E., Tukhtarbaev A.B., Talgat A., Kotova V.N. Classical and alternative methods of surgical treatment of hiatal hernia (literature review). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 11-19. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-11-19

Оперативные вмешательства на пищеводе занимают исключительное место в хирургии желудочно-кишечного тракта, что связано с уникальной анатомией, физиологией и топографо-анатомическими взаимоотношениями пищевода с другими органами грудной клетки и брюшной полости. Хирургия пищевода берёт своё начало с конца XVIII — начала XIX веков, когда профессор Санкт-Петербургской медицинской академии И.И. Насилов со своим помощником Э.Г. Салищевым разработали методику доступа в средостение к пищеводу путём резекции четырёх рёбер. В силу технических сложностей и травматичности предложенный доступ не получил применения в клинической практике. В 1890 году, став профессором Томского императорского университета, Эраст Гаврилович Салищев не оставлял идею разработки доступа к пищеводу. Сотрудник кафедры Томского медицинского университета В.Д. Добромыслов впервые в мире разработал трансплевральный подход к грудному отделу пищевода. 18 марта 1900 года В.Д. Добромыслов выполнил первую операцию иссечения части пищевода размером 1,5 см у собаки. Положительный результат лечения пациента с раком пищевода по методике В.Д. Добромыслова впервые в мире получил американский хирург Торек (Torek F.J.A., 1861–1938) в 1913 году.

Предложенный В.Д. Добромысловым трансплевральный доступ к пищеводу получил признание во всём мире среди хирургов, занимающихся лечением заболеваний пищевода, так как он обеспечивает оптимальный оперативный доступ с наименьшими осложнениями (3–6 % у Ш. Накаяма, А.Г. Савиных) [1]. Возглавивший в 1928 году кафедру и клинику госпитальной хирургии Томского медицинского института Андрей Григорьевич Савиных, продолжая славные традиции своих предшественников, на основании фундаментальных анатомических исследований в 1934 году предложил широкую сагиттальную диафрагмостомию с пересечением блуждающих нервов для обеспечения адекватного доступа к пищеводно-желудочному переходу. В 1938 году на 24-м Всесоюзном съезде хирургов в г. Харькове Андрей Григорьевич впервые представил результаты лечения пациентов, оперированных по оригинальной методике, для публичного обсуждения. В настоящее время благодарные хирурги предложенный в 1934 году метод называют широкой сагиттальной диафрагмо-круротомией по А.Г. Савиных. Андрей Григорьевич неоднократно по приглашению ведущих хирургов СССР проводил показательные операции в клиниках Москвы, Ленинграда, Ташкента, Алматы. Автором лично были представлены результаты своих исследований в США, Англии, Германии, Португалии, Мексике, Чехословакии. В своей монографии в 1950 году главный хирург СССР Сергей Сергеевич Юдин написал «Самым замечательным открытием, прославившим советскую

хирургию, явилась диафрагмостомия по А.Г. Савиных, открывшая совершенно новую главу хирургии — интрамедиастинальные операции» [2].

В настоящее время сотрудники кафедры и клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) под руководством профессора Г.Ц. Дамбаева продолжают исследования по совершенствованию методов хирургического лечения заболеваний пищевода с учётом современных диагностических возможностей. Совершенно новое прочтение получила широкая сагиттальная диафрагмокруротомия при выполнении видеоассистированных вмешательств в зоне пищеводно-желудочного перехода при ахалазии кардии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и кардиоспазме. Существенную роль в совершенствовании существующих и создании новых методов лечения пациентов с патологией пищевода внесли сотрудники научной школы, созданной профессором Георгием Кирилловичем Жерловым. Основным направлением исследований является сохранение, а при необходимости — создание искусственных жомно-клапанных анастомозов в зоне пищеводно-желудочного перехода. Авторы убедительно доказали, что формируемые новые образования адекватно функционируют длительное время, определяя высокий уровень качества жизни больных [3, 4].

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) представляет собой смещение покрытого брюшиной органа брюшной полости через пищеводное отверстие диафрагмы в заднее средостение [5]. ГПОД составляют 98 % всех случаев диафрагмальных грыж. Существует несколько классификаций ГПОД. Согласно классификации Б.В. Петровского и Н.Н. Каншина, грыжи делятся на скользящие, или аксиальные, и параэзофагеальные. Скользящие грыжи в свою очередь классифицируются на пищеводные, кардиальные, кардиофундальные, субтотальные желудочные и тотальные желудочные. Параэзофагеальные грыжи делятся на фундальные, антральные, кишечные, кишечно-желудочные и сальниковые. В зависимости от анатомических составляющих грыжи подразделяются на четыре типа. Тип I — аксиальная, или скользящая: гастроэзофагеальный угол мигрирует в грудную клетку. Тип II — истинная параэзофагеальная грыжа: нормальное расположение гастроэзофагеального угла на фоне перемещения в грудную клетку дна желудка. Тип III — совмещает в себе элементы грыж типов I и II с перемещением желудка в средостение более чем 50 %. Тип IV — совместно с желудком в грыжевой мешок переходят другие органы брюшной полости: толстая и тонкая кишка, селезёнка, поджелудочная железа.

ГПОД чаще встречаются в западных странах. Частота их увеличивается с возрастом с 10 % у па-

циентов младше 40 лет до 70 % у пациентов старше 70 лет [6]. ГПОД чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Это может быть связано с внутрибрюшным давлением, оказываемым во время беременности [7]. Считается, что ослабление мышц и потеря эластичности по мере старения людей предрасполагают к грыже [8]. В результате таких изменений около 30 % взрослого населения нашей страны имеют клинические проявления ГПОД [9].

Проблема хирургического лечения грыж является актуальной до настоящего времени. Частота рецидивов после проведённых операций остаётся достаточно высокой. Оптимизация техники оперирования, накопление опыта хирургов при лечении данной патологии, понимание этиологии и механизмов возникновения грыж привело к уменьшению количества неудовлетворительных результатов хирургического лечения. Если бы метод был идеален и универсален для всех пациентов и случаев, то риск рецидива стремился бы к минимальным значениям. С этим связано большое количество методик операций при ГПОД. Они постоянно совершенствуются; предлагаются новые, принципиально отличающиеся от классических методов. Также используются позабытые техники, которые встраиваются в малоинвазивную хирургию [10–14].

Мы разделили операции на две группы — классические и альтернативные операции. Поиск литературы проводился на ресурсах PubMed, eLibrary, в оригинальных рукописных текстах. К классическим операциям отнесли фундопликации по Nissen, Toupet, Dor, Черноусову. Данные операции зарекомендовали себя хорошей эффективностью, относительно небольшим процентом рецидивов. Эти операции применяются в настоящее время очень широко. Операция Ниссена является золотым стандартом при хирургическом лечении ГПОД.

В 1936 году австрийский хирург Рудольф Ниссен (Rudolph Nissen) выполнил иссечение язвы кардиального отдела желудка и с целью профилактики несостоятельности дополнительно к первому ряду подшил стенку желудка. Автор обратил внимание на то, что мучительная изжога, которая была доминирующей жалобой пациента до операции, полностью купировалась в послеоперационном периоде. Проведённые исследования легли в основу создания оригинального способа лечения патологического заброса желудочного секрета в пищевод. Методика ликвидации желудочного рефлюкса по Nissen состоит в мобилизации дна желудка, верхней трети тела желудка, оборачивании желудочным лоскутом дистального отдела пищевода с формированием циркулярной фундопликационной манжеты. По мнению многих авторов, занимающихся лечением пациентов с данной патологией, в раннем послеоперационном периоде после реконструктивной операции по Nissen у пациентов развивалась дисфагия различной степени тяжести.

Исследователи пришли к выводу, что причиной этого осложнения является ротация пищевода по оси при смещении дна желудка позади пищевода [15–17]. По данным ряда авторов, частота рецидива заболевания достаточно велика и варьируется от 4 до 10 % [18]. В исследованиях, проведённых М. Luostarinen и соавт., Т.К. Rantanen и соавт., представлены данные о частичном разрушении манжетки в 37 % и о полном — в 23 % случаев через 6 лет после операции [19, 20]. J.G. Hunter и соавт. доложили о разрушении манжетки у 22 % пациентов (13 % — гиперфункция, 22 % — эффект телескопа) [21]. Аналогичные данные приводит F.M. Serafini и соавт.: разрушение и миграция манжетки возникают каждая в 7 % случаев, гиперфункция — в 3 % [22]. Вместе с тем лишь 18,4 % пациентов оценивают результат операции как неудовлетворительный, 73,7 % из них готовы были согласиться на повторную операцию [23]. Степень выраженности дисфагии далеко не всегда коррелирует с состоянием фундопликационной манжетки (встречается у 60 % пациентов с интактной манжеткой, тогда как у 33 % пациентов, имеющих дефекты фундопликации, выявляется лишь незначительная дисфагия; длительность данного исследования составила 20 лет) [19].

Фундопликация по A. Toupet берет своё начало с 1963 года. Предложенная методика получила широкое распространение в клинической практике среди хирургов, занимающихся данной проблемой, благодаря формированию надёжного препятствия желудочного рефлюкса в пищевод. Важным аргументом в пользу операции фундопликации по Toupet является отсутствие в раннем послеоперационном периоде такого грозного осложнения, как дисфагия [15, 24, 25]. Французский хирург Андре Тупэ (Andre Toupet) предложил выделять пищевод, накладывать на ножки диафрагмы швы, как и R. Nissen, но окутывать пищевод не полностью, а путём смещения дна желудка кзади с созданием фундопликационной манжетки на 1/2 окружности пищевода (180°), оставляя свободной передне-правую её поверхность (локализация левого блуждающего нерва). Наиболее популярна фундопликация по Toupet, описанная P. Boutelier и G. Jansson. Позднее была представлена методика формирования манжетки по окружности до 270°. Эффективность данной операции высока и в среднем составляет 95 %. По данным E. Wesdorp и соавт., при сравнении операций Nissen и Toupet парциальная фундопликация оказалась гораздо эффективней — 95 % против 67 % [26].

Фундопликация по Dor зародилась в 1962 году, когда автор предложил данный способ как дополнение к кардиомиотомии. Преследуя цель усовершенствования операции E. Heller, J. Dor изменял топографоанатомические взаимоотношения дна желудка и пищевода, подшивая желудок к правой

стенке пищевода и диафрагмальной связке. Предложенный вариант создания арефлюксного механизма в области пищеводно-желудочного перехода недостаточно предотвращает рефлюкс кислого желудочного содержимого в пищевод. В этой связи данная операция является оправданной во время коррекции кардиоспазма, будучи дополненной миотомией. Со временем оригинальная техника претерпела некоторые изменения и стала применяться при хирургическом лечении ГПОД [27–29]. Рецидивы при данной операции очень часты. По данным разных авторов, процент неудовлетворительных результатов составляет от 33,3 % до 100 % [30, 31].

В 1979 году ученик Б.В. Петровского Александр Фёдорович Черноусов предложил собственный способ арефлюксной операции. В ходе вмешательства сочетаются элементы калибровки кардии и полной фундопликации. Ключевой является полная мобилизация дна желудка с последующим формированием манжеты без перекручивания нитей и натяжения тканей. Малую кривизну желудка последовательно укрывают серозно-мышечными швами. Для профилактики дисфагии перед формированием арефлюксной манжеты в желудок вводится зонд диаметром не менее 10 мм. Манжета формируется серозно-мышечными швами. Симметричность манжеты достигается погружением пищевода между передней и задней стенками желудка. Длина манжетки составляет 4–4,5 см. Верхушку лучше фиксировать узловыми швами к пищеводу по всей окружности для предупреждения её соскальзывания. Верхняя её часть оканчивается циркулярно фиксированной к пищеводу. Созданная манжета не «соскальзывает», в отличие от методик Nissen, Toupet и др., что особенно существенно при коротком пищеводе. Иногда развивается транзиторная послеоперационная дисфагия, которая либо проходит самостоятельно в течение нескольких недель, либо купируется после сеансов баллонной дилатации [27, 32–34]. По данным А.Ф. Черноусова и соавт., удовлетворительные результаты после данной операции отмечены в 94,4 % наблюдений, дисфагия выявлена в 2,4 % случаев, рефлюкс-эзофагит отмечен у 3,5 % больных в сроки до 5 лет [35].

К альтернативным методикам мы отнесли такие операции, как установка LINX-системы, операция Stretta, кардиотереспексия, трансоральная фундопликация. Система LINX представляет собой гибкое кольцо из связанных между собой титановых шариков с магнитными сердечниками. Магнитное притяжение между шариками работает на то, чтобы противостоять внутрижелудочному давлению. Нижний пищеводный сфинктер не открывается под воздействием внутрижелудочного давления и предотвращает рефлюкс из желудка в пищевод. Система LINX разработана в США и была разрешена для применения в клиниче-

ской практике для лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 27 марта 2012 г. Устройство MSA устанавливается лапароскопическим методом. Оно имеет разную длину в зависимости от количества бус, что даёт возможность регулировать диаметр кольца. Швы накладываются к петлям на каждом конце устройства для фиксации имплантата [10]. Результаты операции оказались неоднозначны. Так, по данным J.C. Lipham и соавт., было проведено исследование по оценке результатов операции спустя 4 года. Эффективность данного способа составила 100 % [11]. По данным других авторов, результаты были не столь радужными; сообщается о том, что спустя 7 месяцев после операции симптомы исчезли только у 75 % пациентов, у 83 % наблюдалась дисфагия, что потребовало выполнения бужирования [36–38].

Операция Stretta заключается в трансоральной эндоскопической процедуре по доставке радиочастотной энергии в волокна нижнего пищеводного сфинктера при помощи специального устройства. Операция Stretta была разработана в США, одобрена для клинического применения в 2000 г. [12]. По данным D. Corley и соавт., положительный эффект от процедуры в сравнении с группой симуляции наступил спустя 12 месяцев. Отмечается, что через 6 месяцев разницы в группах лечения и симуляции не было. При использовании данной процедуры симптоматика исчезала у 61 % пациентов [39].

Кардиотереспексия впервые описана в работах M. Rampal и соавт. и B. Narbona и соавт. в 1964 г. [13, 14]. Авторы для создания острого угла Гиса и фиксации низведённого желудка в брюшной полости использовали круглую связку печени на питающей ножке. Преимуществом предложенной методики является то, что нет необходимости травматичной мобилизации желудка, который надёжно фиксируется в брюшной полости и не нарушает при этом биомеханизм дыхания. Круглая связка печени является универсальным пластическим материалом, который можно широко использовать в абдоминальной хирургии [40]. При недостаточности необходимой длины и прочности печёночной связки некоторые авторы использовали различные дополнительные структуры, к примеру, полоску кожи [41]. На кафедре госпитальной хирургии СибГМУ ведутся работы по укреплению круглой связки печени при помощи синтетических материалов [42]. Очень хорошие результаты оперативного лечения по данной методике были представлены в исследовании, которое включило в себя 1491 пациента, обследованного спустя 15 лет после операции. Рецидив наблюдался лишь в 6 % случаев [13, 14]. Описано исследование, проведённое в 2022 г., по данным которого рецидив грыжи после операции кардиотереспексии составил 6,25 % [43], что соотносится с вышеуказанными результатами. Таким образом, кардиотереспексия явля-

ется хорошим альтернативным методом, особенно тогда, когда иной способ фундопликации нецелесообразен, например, при рецидивных грыжах, при атоничных стенках желудка.

Трансоральная фундопликация (TIF) — формирование искусственного запирающего механизма с помощью эндоскопического оборудования для минимально инвазивного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Процедура трансоральной фундопликации выполняется с использованием одноразового устройства EsophyX Z1 (EndoGastric Solutions, США), предназначенного для формирования циркулярной манжеты в области дистального отдела пищевода путём создания серозно-серозных складок и клапанов длиной около 3 см с возможностью вращения от 200 до 300°. Устройство состоит из приспособления диаметром 18 мм. Желудок инсuffируется через рабочий канал гибкого эндоскопа, и эндоскоп позиционируется в ретрофлексии. Под прямой визуализацией устройство продвигается в желудок. Производится подшивание дна желудка к абдоминальному отделу пищевода выше гастроэзофагеального перехода с применением современного шовного материала. Создаётся манжетка высотой 3–5 см. Процедура была одобрена для клинического применения в США в 2007 г. По данным исследований, спустя 5 лет после проведённой процедуры устранение симптомов произошло у 80 % пациентов. По данным J.G. Hunter, частота рецидивов после TIF составляет до 28 %, при этом у 35 % пациентов потребовалась лапароскопическая фундопликация [44, 45]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ видов операций, выполняемых при несостоятельности пищеводно-диафрагмального и желудочного комплекса, позволяет сделать вывод о том, что эффективность классических методов достаточно высока, в сравнении с альтернативными методиками. Однако некоторые альтернативные методики оказались более эффективными. Каждый метод имеет как преимущества, так и недостатки, поэтому выработать универсальную технологию, которая бы показала стопроцентную эффективность, безрецидивность, на данном этапе не представляется возможным. Необходимо продолжать работу в поисках оптимизации оперативных методов реконструкции дефекта диафрагмы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Задорожный А.А., Демидов А.В., Скиданенко В.В. *Хирургическая клиника им. А.Г. Савиных*. Томск; 2002. [Zadorozhny AA, Demidov AV, Skidanenko VV. *A.G. Savinykh surgical clinic*. Tomsk; 2002. (In Russ.)].
2. Юдин С.С. *Размышления хирурга*. М.: Медицина; 1968. [Yudin SS. *Surgeon's thoughts*. M.: Meditsina; 1968. (In Russ.)].
3. Жерлов Г.К., Куртсеитов Н.Э., Кошель А.П. Редуоденизация с формированием арефлюксных анастомозов в хирургии болезни оперированного желудка. *Клиническая медицина*. 2011; 89(2): 45-47. [Zherlov GK, Kurtseitov NE, Koshel AP. Redoudenization with the formation of antireflux anastomosis in the surgery for operated stomach diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2011; 89(2): 45-47. (In Russ.)].
4. Неделя О.А., Дамбаев Г.Ц., Скиданенко В.В., Куртсеитов Н.Э., Фатюшина О.А., Моминов И.М. Опыт клиники имени А.Г. Савиных в лечении больных с рефлюкс-эзофагитом при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2019; 1(68): 44-49. [Nedelya OA, Dambaev GTs, Skidanenko VV, Kurtseitov NE, Fatyushina OA, Mominov IM. Experience of the A.G. Savinykh clinic in the treatment of patients with reflux esophagitis at hiatal hernia. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2019; 1(68): 44-49. (In Russ.)]. doi: 10.17223/1814147/68/08
5. Петровский Б.В., Каншин Н.Н., Николаев Н.О. *Хирургия диафрагмы*. Л.: Медицина; 1966. [Petrovsky BV, Kanshin NN, Nikolaev NO. *Diaphragm surgery*. Leningrad: Meditsina; 1966. (In Russ.)].
6. Polomsky M, Peters JH, Schwartz SI. Hiatal hernia and disorders of the spine: A historical perspective. *Dis Esophagus*. 2012; 25(5): 367-372. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01263.x
7. Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW. Paraesophageal hernias: Operation or observation? *Ann Surg*. 2002; 236(4): 492-501. doi: 10.1097/00000658-200210000-00012
8. Burkitt DP, James PA. Low-residue diets and hiatus hernia. *Lancet*. 1973; 2(7821): 128-130. doi: 10.1016/s0140-6736(73)93067-5
9. Дибиров М.Д., Семенякин И.В., Ерин С.А., Фомин В.С., Чупалов М.О. Редкое осложнение антирефлюксной хирургии: сочетание рецидивной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с атоническим гастростазом. *Анналы хирургии*. 2017; 22(3): 163-169. [Dibirov MD, Semenjakin IV, Erin SA, Fomin VS, Chupalov MO. A rare complication of antireflux surgery: The combination of recurrent hiatal hernia with atonic gastrostasis. *Russian Journal of Surgery*. 2017; 22(3): 163-169. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9502-2017-22-3-163-169
10. Bonavina L, Saino GI, Bona D, Lipham J, Ganz RA, Dunn D, et al. Magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter: Results of a feasibility clinical trial. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(12): 2133-2140. doi: 10.1007/s11605-008-0698-1
11. Lipham JC, DeMeester TR, Ganz RA, Bonavina L, Saino G, Dunn DH, et al. The LINX® reflux management system: Confirmed safety and efficacy now at 4 years. *Surg Endosc*. 2012; 26(10): 2944-2949. doi: 10.1007/s00464-012-2289-1
12. Triadafilopoulos G, Stretta: A valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease.

World J Gastroenterol. 2014; 20(24): 7730-7738. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7730

13. Rampal M, Perillat Ph, Rougaut R. Notes préliminaires sur une nouvelle technique de cure chirurgicale des hernies hiatales: La cardiopexie par le ligament rond. *Mars Chir.* 1964; 16: 488-491.

14. Narbona B, Olavarrieta L, Lloris JM, de Lera F, Calvo MA. Le traitement du reflux gastro-oesophagien par pexie avec le ligament rond. A propos de 100 opérés suivis entre 16 et 23 années. *Chirurgie.* 1990; 116(2): 201-210.

15. Granderath FA, Kamolz T, Pointner R. *Gastroesophageal reflux disease.* Wien: Springer-Verlag; 2006.

16. Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Eponyms in esophageal surgery. *Dis Esophagus.* 2004; 17(1): 1-9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2004.00346.x

17. Rossetti ME. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: The 'Rossetti' modification of the Nissen fundoplication – technique and results. *Dis Esophagus.* 1996; 9: 251-257. doi: 10.1016/s1479-666x(08)80090-x

18. Гринцов АГ, Ищенко РВ, Совпель ИВ, Совпель ОВ, Балабан ВВ. Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Research and Practical Medicine Journal.* 2021; 8(1): 40-52 [Grincov AG, Ishchenko RV, Sovpel IV, Sovpel OV, Balaban VV. Causes of unsatisfactory results after laparoscopic hiatal hernia repair. *Research and Practical Medicine Journal.* 2021; 8(1): 40-52. (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-4

19. Luostarinen M, Isolauri J, Laitinen J, Koskinen M, Keyriläinen O, Markkula H, et al. Fate of Nissen fundoplication after 20 years. A clinical, endoscopic, and functional analysis. *Gut.* 1993; 34(8): 1015-1020. doi: 10.1136/gut.34.8.1015

20. Rantanen TK, Salo JA, Salminen JT, Kellokumpu IH. Functional outcome after laparoscopic or open Nissen fundoplication: A follow-up study. *Arch Surg.* 1999; 134(3): 240-244. doi: 10.1001/archsurg.134.3.240

21. Hunter JG, Smith CD, Branum GD, Waring JP, Trus TL, Cornwell M, et al. Laparoscopic fundoplication failures: Patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg.* 1999; 230(4): 595-604; discussion 604-606. doi: 10.1097/0000658-199910000-00015

22. Serafini FM, Bloomston M, Zervos E, Muench J, Albrink MH, Murr M, et al. Laparoscopic revision of failed antireflux operations. *J Surg Res.* 2001; 95(1): 13-18. doi: 10.1006/jsre.2000.6015

23. Salminen PT, Hiekkanen HI, Rantala AP, Ovas-ka JT. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: A prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg.* 2007; 246(2): 201-206. doi: 10.1097/01.sla.0000263508.53334.af

24. Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Eponyms in esophageal surgery. *Dis Esophagus.* 2004; 17(1): 1-9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2004.00346.x

25. Toupet A. Technique d'esophagostoplastie avec phreno-gastropexie appliquée dans la crure radicale des hernies hiatales et comme complément de l'opération de Heller dans les cardiospasmus. *Mem Acad Chir.* 1963; 11: 394-398.

26. Wesdorp E, Bartelsman J, Pape K, Dekker W, Tytgat GN. Oral cimetidine in reflux esophagitis: A double blind controlled trial. *Gastroenterology.* 1978; 74(5 Pt 1): 821-824.

27. Василевский Д., Кулагин В. *Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.* М.: СИМК; 2015 [Vasilevsky D, Kulagin V. *Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease.* Moscow: SIMK; 2015. (In Russ.)].

28. Dor J, Humbert P, Dor V. L'interet de la technique modifiée la prevention du reflux apres cardiomyotomie extra muqueuse de Heller. *Mem Acad Chir.* 1962; 88: 877-884.

29. Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Eponyms in esophageal surgery. *Dis Esophagus.* 2004; 17(1): 1-9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2004.00346.x

30. Мазурин В.С., Аллахвердян А.С., Харькин А.А., Титов А.Г. Результаты лапароскопической коррекции массивных параэзофагеальных грыж. *Эндоскопическая хирургия.* 2005; (1): 80. [Mazurin VS, Allahverdyan AS, Kharkin AA, Titov AG. Results of laparoscopic correction of massive paraesophageal hernias. *Endoscopic Surgery.* 2005; (1): 80. (In Russ.)].

31. Мазурин В.С., Аллахвердян А.С., Ахмедов М.Г., Гукасян Э.А., Харькин А.А., Титов А.Г. Лапароскопическая фундопликация при скользящих грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Эндоскопическая хирургия.* 2009; (1): 181-182. [Mazurin VS, Allahverdyan AS, Akhmedov MG, Gukasyan EA, Kharkin AA, Titov AG. Laparoscopic fundoplication for sliding hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Endoscopic Surgery.* 2009; (1): 181-182. (In Russ.)].

32. Черноусов А., Богопольский П., Курбанов Ф. *Хирургия пищевода.* М.: Медицина; 2000. [Chernousov A, Bogopolsky P, Kurbanov F. *Surgery of the esophagus.* М.: Meditsina; 2000. (In Russ.)].

33. Емельянов С. *Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии.* М.: МИА; 2004. [Emelyanov S. *Illustrated guide to endoscopic surgery.* Moscow: MIA; 2004. (In Russ.)].

34. Marchal G, Balmes M, Bousquet M. et al. Traitement des hernies hiatales par la technique de Rampal. *Montpellier Chir.* 1967: 479-482.

35. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Ф.С. *Рефлюкс-эзофагит.* М.: 1999. [Chernousov AF, Shestakov AL, Tamazyan FC. *Reflux esophagitis.* Moscow; 1999. (In Russ.)].

36. Schwameis K, Schwameis M, Zurner B, Lenglinger J, Asari R, Riegler FM, Schoppmann SF. Modern GERD treatment: Feasibility of minimally invasive esophageal sphincter augmentation. *Anticancer Res.* 2014; 34(5): 2341-2348.

37. Sheu EG, Nau P, Nath B, Kuo B, Rattner DW. A comparative trial of laparoscopic magnetic sphincter augmentation and Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2015; 29(3): 505-509. doi: 10.1007/s00464-014-3704-6

38. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, Gill RS, Shi X, de Gara C, et al. LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017; 31(8): 3078-3084. doi: 10.1007/s00464-016-5370-3

39. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R, et al. Improvement of gastroesophageal reflux

symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 125(3): 668-676. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01052-7

40. Liu T, Saber A. Utility of falciform ligament in abdominal surgery: A systematic review. *Am Surg*. 2022; 31348221142577. doi: 10.1177/00031348221142577

41. Pedinielli L. Surgical treatment of the diaphragmatic hole using the "collet technique". *Ann Chir*. 1964; 18: 1461-1474.

42. Петлин Г.Ф., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М., Ходоренко В.Н. Морфологическая характеристика зоны имплантации сетчатого протеза из никелида титана после эзофагокардиопексии в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2015; (2): 80-84. [Petlin GF, Dambaev GT, Gunther VE, Solovyov MM, Khodorenko VN. Morphological characteristics of zone of titanium nickelide mesh prosthesis implantation after esophagocardiopexy in experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2015; (2): 80-84. (In Russ.)].

43. Полонянкин А.С., Петлин Г.Ф., Скиданенко В.В., Куртсеитов Н.Э. Сравнительный анализ резуль-

татов реконструкции кардиоэзофагеального перехода круглой связкой печени и фундопликации по методике Nissen – Rosetti при лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2022; 25(2): 112-119. [Polonyankin AS, Petlin GF, Skidanenko VV, Kurtseitov NE. Comparative analysis of the results of reconstruction of the cardioesophageal transition of the liver round connection and fundoplication by the Nissen – Rosetti method in treatment of hernias. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022; 25(2): 112-119. (In Russ.)]. doi: 10.52581/1814-1471/81/12

44. Trad KS, Barnes WE, Prevou ER, Simoni G, Steffen JA, Shughoury AB, et al. The TEMPO trial at 5 years: Transoral fundoplication (TIF 2.0) is safe, durable, and cost-effective. *Surg Innov*. 2018; 25(2): 149-157. doi: 10.1177/1553350618755214

45. Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RC, Wilson EB, Trad KS, Dolan JP, et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 148(2): 324-333.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.009

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7741-4987

Полонянкин Александр Сергеевич – врач-хирург клиники госпитальной хирургии им. А.Г. Савиных, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9414-6283

Вусик Александр Николаевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6573-4940

Куртсеитов Нариман Энверович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1540-7949

Соловьев Михаил Михайлович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9497-1013

Скиданенко Василий Васильевич – к.м.н., доцент, заведующий клиникой госпитальной хирургии им. А.Г. Савиных, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9503-3512

Хамраева Нигина Эркиновна – ординатор-хирург кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0005-9105-0699

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Georgiy Ts. Dambaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0002-7741-4987

Alexander S. Polonyankin – Surgeon at the A.G. Savinykh Clinic of Advanced Level Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0002-9414-6283

Alexander N. Vusik – Dr. Sci. (Med.), Professor at Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0002-6573-4940

Nariman E. Kurtseitov – Dr. Sci. (Med.), Professor at Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0003-1540-7949

Mikhail M. Solovyov – Dr. Sci. (Med.), Professor at Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0002-9497-1013

Vasily V. Skidanenko – Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the A.G. Savinykh Clinic of Advanced Level Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0000-0002-9503-3512

Nigina E. Khamraeva – Resident Surgeon at the Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0009-0005-9105-0699

Тухтарбаев Асилбек Бахтиярович – ординатор-хирург кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-5114-5969

Талгат Акерке – ординатор-хирург кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-0826-652X

Котова Виолетта Николаевна – ординатор-хирург кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0008-0494-0602

Для переписки

Полонянкин Александр Сергеевич, anaximandr1417@mail.ru

Asilbek B. Tukhtarbaev – Resident Surgeon at the Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0009-0001-5114-5969

Akerke Talgat – Resident Surgeon at the Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0009-0001-0826-652X

Violetta N. Kotova – Resident Surgeon at the Department of Advanced Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID: 0009-0008-0494-0602

Corresponding author

Alexander S. Polonyankin, anaximandr1417@mail.ru

Получена 23.03.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 23.03.2023

Accepted 25.05.2023

Published 10.06.2023

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Употребление алкоголя – это одна из основных причин, приводящих к хроническим заболеваниям печени. Алкогольная болезнь печени является совокупностью каскадных событий, состоящих сначала из алкогольного стеатоза печени, а затем – в основном через алкогольный стеатогепатит – приводящих к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. В данном обзоре рассматривается хроническая алкогольная интоксикация как основной фактор развития болезни печени. Представлены современные данные о распространенности форм алкогольного поражения печени в России и в мире. Дана оценка роли употребляемой дозы этанола, характера алкогольного напитка, а также модели потребления алкоголя в формировании повреждения печени; представлены предрасполагающие факторы. Ведущими факторами риска алкогольного поражения печени являются: принадлежность к женскому полу; наследственная предрасположенность (этническая принадлежность); трофологический статус (дефицит массы тела или ожирение); приём некоторых гепатотоксичных препаратов; количество и длительность употребления алкоголя и тип употребляемых спиртных напитков; курение. Также предрасполагают к алкогольному повреждению печени наличие сопутствующего вирусного гепатита, средовое токсико-экологическое влияние и пренатальная интоксикация. В статье дана подробная оценка роли представленных факторов риска в развитии алкогольного поражения печени. Однако выявить доминирующий фактор риска алкогольного поражения печени не представляется возможным, так как развитие патологии печени напрямую зависит не только от количества употребляемого алкоголя, но и от индивидуального сочетания предрасполагающих факторов. Понимание этиологии заболевания и вклада в её развитие модифицируемых факторов риска позволит разработать эффективные стратегии, направленные на снижение заболеваемости и смертности от болезней печени.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, хроническая алкогольная интоксикация, факторы риска, этанол, модели употребления алкоголя, гепатотоксичность*

Для цитирования: Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М. Алкогольная болезнь печени: вопросы этиологии и влияние факторов риска (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 20-29. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-20-29

ALCOHOLIC LIVER DISEASE: ETIOLOGY AND THE IMPACT OF RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Stepanenko D.A., Goma T.V., Kozlova N.M.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Alcohol consumption is one of the main causes of chronic liver disease. Alcoholic liver disease is a set of cascading events, first consisting of alcoholic hepatic steatosis and then leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, mainly through alcoholic steatohepatitis. This review describes chronic alcohol intoxication as the main factor for the development of liver disease. Modern data on the prevalence of forms of alcoholic liver damage in Russia and in the world are presented. The role of the consumed dose of ethanol, the nature of the alcoholic beverage, as well as the pattern of alcohol consumption in the development of liver damage was assessed; predisposing factors are presented. The leading risk factors for alcoholic liver damage are: female gender; hereditary predisposition (ethnicity); nutritional status (lack of body weight or obesity); taking certain hepatotoxic drugs; the amount and duration of alcohol consumption and the type of alcoholic beverages consumed; smoking. The presence of concomitant viral hepatitis, environmental toxico-ecological influence and prenatal intoxication also predispose to alcoholic liver damage. The article provides a detailed assessment of the role of the presented risk factors in the development of alcoholic liver damage. However, it is not possible to identify the dominant risk factor for alcoholic liver damage, since the development of liver pathology directly depends not only on the amount of alcohol consumed, but also on the individual combination of predisposing factors. Understanding the etiology of the disease and the contribution of modifiable risk factors to its development will allow the development of effective strategies aimed at reducing the incidence and mortality from liver diseases.

Key words: *alcoholic liver disease, chronic alcohol intoxication, risk factors, ethanol, alcohol consumption patterns, hepatotoxicity*

For citation: Stepanenko D.A., Goma T.V., Kozlova N.M. Alcoholic liver disease: etiology and the impact of risk factors (literature review). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 20-29. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-20-29

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголь — это психоактивное вещество с вызывающими зависимость свойствами, которое веками широко использовалось во многих культурах. Избыточное употребление алкоголя и его суррогатов вызывает серьёзные заболевания, приводит к повышению социальной и экономической нагрузки общества. Во всём мире потребление алкоголя на душу населения выросло с 5,5 л в 2005 г. до 6,4 л в 2016 г. и, по прогнозам, увеличится до 7,6 л. в 2030 г. [1].

Ни для кого не секрет, что существует причинно-следственная связь злоупотребления алкоголя с рядом психических и поведенческих расстройств, заболеваний систем и органов, особенно печени. В масштабных исследованиях было показано, что алкоголь способен вызывать гепатоцеллюлярное повреждение через механизмы метаболизма этанола и недоедание [2, 3].

Алкоголизация населения вызывает смерть или инвалидность в относительно ранние периоды жизни. Однако заболевание долгое время может остаться не распознанным, так как отсутствуют патогномичные симптомы и признаки, в особенности на ранних стадиях патологического процесса.

Прямая взаимосвязь между употреблением алкоголя и смертностью не вызывает сомнений. Так, данная тенденция подтверждена между смертностью от цирроза печени и употреблением крепких алкогольных напитков [4]. Это имеет смысл, так как считается, что к тому времени, когда у пациентов с алкогольным заболеванием печени развивается цирроз, большинство из них употребляют крепкий алкоголь [5]. Однако в крупном эпидемиологическом исследовании показано, что снижение общего употребления алкоголя во Франции, Италии и Испании независимо от типа напитка было связано с таким же существенным снижением смертности от цирроза печени. В то же время в Великобритании выявлено увеличение смертности от хронических заболеваний печени в 4 раза при скромном росте общего употребления алкоголя. Ключевое отличие состояло в том, что потребление сместилось от слабого пива, потребляемого в пабах, в сторону крепких дешёвых алкогольных напитков (вино, спиртные напитки и крепкий сидр) и домашнему пьянству. Рост смертности от заболеваний печени также связан с потоком дешёвого доступного крепкого алкоголя [4].

Вследствие высокой актуальности проблемы негативные последствия потребления алкоголя являются популярным объектом научных исследований.

Цель настоящего обзора литературы — сгруппировать специфические и неспецифические факторы, играющие ведущую роль в алкогольном повреждении печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По исследуемой теме проведён несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ, Google Scholar и eLibrary с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: алкогольная болезнь печени; хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ); факторы риска; этанол; модели употребления алкоголя; гепатотоксичность. Проанализирована информация, представленная в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, а также метаанализах. Глубина поиска составила 10 лет; годы поиска — 2013–2023 гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2013 г., если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повреждение паренхимы печени и возникновение собственно алкогольной болезни печени (АБП) проявляется в виде следующих основных форм: стеатоз, алкогольный гепатит (АГ), фиброз и/или цирроз печени [6].

Эпидемиологические данные, касающиеся распространённости различных форм АБП в России, как и во всем мире, ограничены, что связано с проблемами редкой обращаемости за медицинской помощью пациентов, особенно на ранних стадиях АБП [7, 8]. Распространённость же компенсированного алкогольного цирроза оценивается в 23,6 млн человек, декомпенсированного — в 2,46 млн человек [8].

По данным крупного исследования, опубликованного в 2014 г. в авторитетном издании *Lancet*, включавшего 48 557 жителей, где методом «случай-контроль» изучалось влияние употребления алкоголя на смертность среди мужчин и женщин, выявлено, что 52 % всех случаев смерти в возрастной группе 15–54 года были обусловлены последствиями злоупотребления алкоголем (59 и 33 % случаев смерти среди мужчин и женщин соответственно). В старшей возрастной группе влияние алкоголя было менее выраженным, хотя всё ещё оставалось значимым (18 % всех случаев смерти в возрасте 55–74 года) [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5 %, значительная часть которых регистрируется в возрасте 20–39 лет [8, 10]. В России же смертность, связанная с данной причиной, составляет более 20 %, в особенности высокие цифры наблюдаются в группе мужчин трудоспособного возраста [11, 12].

Во время пандемии коронавирусной инфекции отмечался стремительный рост как потре-

бления, так и числа смертей, связанных с алкоголем [8, 12, 13].

Важный аспект политики в области здравоохранения относительно алкоголя — это попытка установить безопасный порог для его потребления, что актуально в связи с часто обсуждаемой кардиопротективной дозой этанола [14].

ВОЗ выделяет различные модели употребления алкоголя, в том числе «опасную», «вредную», а также эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах и алкогольную зависимость [6].

Модель называется «опасной» при увеличении риска вреда здоровью человека, связанного с постоянным употреблением алкоголя. Так, приём 10 г этанола (стандартная доза — «standart drink») и более в сутки неоспоримо ухудшает прогноз для здоровья пациента.

При «вредной» модели употребления имеется как физический, так и психический ущерб. Многие авторы отмечают: употребление более 30–40 г чистого этанола в сутки, что эквивалентно 75 мл водки (крепость 40 об.%), 300 мл сухого вина (10 об.%), 600 мл пива (5 об.%), и более приводит к выраженному поражению печени у мужчин. Установлено, что у женщин риск поражения печени возникает при употреблении более 20 г этанола в сутки [6, 15, 16]. Употребление более 140 г этанола у мужчин и 70 г у женщин в неделю значительно повышает риск АБП [6].

Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается разовый приём более 60 г этанола в сутки.

Алкогольная зависимость — это психическое заболевание, связанное с рядом поведенческих расстройств, обычно диагностируется врачами психиатрами-наркологами. Необходимо отметить, что алкогольная зависимость встречается практически у всех пациентов с АБП.

Ряд исследований показал, что гепатотоксичное действие алкоголя зависит и от типа напитка. Так, в исследовании, охватывающем более 35 тысяч пациентов, риск развития алкогольного цирроза печени при употреблении красного вина был ниже, чем при других видах алкоголя [17]. Однако следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов этих исследований. Люди, которые пьют вино, могут быть подвержены более низкому риску развития цирроза печени из-за уменьшения в этой группе частоты выраженности других факторов, в том числе курения, употребления наркотиков и гепатотоксичных лекарств, а также имеются существенные различия в модели употребления алкоголя. Так, при приёме слабоалкогольных напитков в организм поступает меньше этанола, риск «запоя» ниже, чем при употреблении крепких напитков [18].

Следует отметить, что чётко определённой безопасной дозы этанола не существует. Исследователи также не могут прийти к единому мнению,

что же опаснее: систематическая алкоголизация или же эпизодическое пьянство [19, 20]. Однако неоспорим тот факт, что «северный» тип потребления алкоголя, распространённый на территории России (частое эпизодическое употребление больших доз крепких алкогольных напитков — запой), является наиболее опасным [12].

Не существует единого доминирующего предиктора алкогольного поражения печени. Среди множества факторов риска большинство исследователей выделяют: принадлежность к женскому полу, наследственную предрасположенность (этническую принадлежность), трофологический статус (дефицит массы тела или ожирение), приём некоторых гепатотоксичных препаратов, количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, курение [6]. Также ассоциированы с развитием АБП наличие сопутствующего вирусного гепатита, средовое токсико-экологическое влияние и пренатальная интоксикация [6, 21–23]. Чем больше у человека факторов риска, тем выше вероятность развития АБП.

Современная тревожная социальная тенденция заключается в увеличении числа женщин, страдающих алкоголизмом. По оценкам ВОЗ, в глобальных масштабах 237 млн мужчин и 46 млн женщин страдают расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, причём наиболее высокие уровни распространённости приходятся на мужчин и женщин в европейском регионе (14,8 % и 3,5 %) и в регионе стран Америки (11,5 % и 5,1 %) [24]. В России это соотношение ещё совсем недавно было 1:12, а в начале XXI века составило 1:5 [25]. Женский организм более чувствителен к токсическим эффектам алкоголя и его метаболитов. Злокачественному развитию алкоголизма у женщин способствует и опережающее (по сравнению с мужчинами) развитие у них АБП, что потенциально связано с более низкой активностью у них печёночной алкогольдегидрогеназы (ADH) и активацией механизма перекисного окисления липидов, а также продукции провоспалительных цитокинов [6, 15]. При развитии алкогольного гепатита у женщин чаще отмечается перерождение печени по типу цирроза, и АБП прогрессирует даже в период ремиссии алкоголизма [26].

Ряд исследователей объясняют ускоренное, по сравнению с мужским организмом, развитие АБП в женском организме половыми различиями в молекулярных механизмах метаболизма этанола. Так, в экспериментальном исследовании у самок мышей обнаружен более выраженный некроз, фиброз, микро- и макровезикулярный стеатоз, апоптоз гепатоцитов, чем у самцов, получавших этанол. При нарушении β -окисления жирные кислоты, не превращаясь в триглицериды, вызывают повреждение печени. Причина этого процесса кроется во включении альтернативных путей мета-

болизма — опосредованного ω -гидроксилирования с участием цитохрома P450 CYP2E1. В ходе экспериментальных исследований установлено, что такой вариант метаболизма жирных кислот более выражен у лабораторных животных женского пола по сравнению с таковым у особей мужского пола, а дефицит механизмов связывания жирных кислот обуславливает гепатотоксический эффект. Также у самок обнаружена повышенная экспрессия Вах (белка X, ассоциированного с Bcl-2), каспазы 3 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$, снижение экспрессии белка теплового шока 27 (HSP27), HSP70, ядерного антигена пролиферирующих клеток, В-клеточной лимфомы/лейкемии-2 (Bcl-2) и фосфорилированного преобразователя сигнала и активаторов транскрипции 3 (p-STAT3) [27].

У людей с высокой активностью ADH увеличивается скорость образования ацетальдегида, токсичность которого значительно превышает этанол, а при одномоментной низкой активности альдегиддегидрогеназы (ALDH) снижается скорость распада ацетальдегида, что напрямую связано с риском развития АБП.

В зависимости от аминокислотной последовательности и ферментативных свойств выделяют 7 типов ADH, синтез которых в организме регулируется тремя генами, имеющими различные полиморфные варианты. Считается, что риск развития АБП предопределяет полиморфизм генов, регулирующих ADH 2-го типа, ALDH 2-го типа и цитохром P450 класса CYP 2E1. Так, вариант гена ADH 2-го типа, который часто встречается у монголоидов, ассоциирован с повышением риска побочных эффектов алкоголя при приёме меньших доз. Мутантный атипичный вариант ALDH 2-го типа проявляется низкой активностью фермента [28]. Клинические проявления данной мутации называются флеш-синдромом (alcohol flush reaction), который проявляется в виде гиперемии лица, учащённого сердцебиения и снижения артериального давления.

Неблагоприятное течение АБП определяет полиморфизм генов *ALDH2*: при регулярном приёме алкоголя значительно увеличивается риск развития цирроза, алкоголь-индуцированной астмы, рака пищевода, лёгких и колоректального рака [29].

Вторым механизмом, определяющим генетическую предрасположенность к развитию АБП, является полиморфизм генов, кодирующих белки, связанные с иммунным ответом организма на воздействие алкоголя. Это IL-1, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), определяющие повышенную чувствительность организма к этанолу [30]. Тяжесть поражения печени напрямую коррелировала с уровнем IL-11, а антитела к рецептору данного цитокина *in vitro* и *in vivo* снижали патогенные сигнальные пути (киназы, регулируемые внеклеточными сигналами, N-концевая ки-

наза c-Jun, NADPH-оксидаза 4) и оказывали гепатопротективное действие при АБП [31].

Трансформация алкогольного гепатита в цирроз тесно связана с влиянием иммунных и генетических факторов, взаимосвязанных между собой [32]. Увеличение экспрессии в клетках печени и макрофагах провоспалительного IL-17A и его рецептора IL-17RA при алкогольном стеатозе способствовало развитию гепатоцеллюлярной карциномы [33]. Формирование фиброза печени ассоциировано с полиморфизмом генов пататин-подобной фосфолипазы, содержащей домен протеина 3 (ген *PNPLA3*), индукцией генов *11 β -HSD1*, *FAF2* (Fas Associated Factor family member 2), *SERPINA1* и других [34].

Существенную роль в развитии алкогольного поражения печени имеет нарушение трофологического статуса. Этанол как высококалорийный продукт вызывает снижение аппетита. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к изменению состава кишечной микробиоты, проницаемости кишечной стенки, развитию синдрома мальабсорбции и мальдигестии [35]. В результате формируется хроническая белковая недостаточность, а также дефицит важнейших витаминов и минералов. Белково-энергетическая недостаточность присутствует примерно у 50 % амбулаторных пациентов с АБП и почти у всех госпитализированных пациентов с данным диагнозом [36]. Дефицит питания у таких пациентов негативно влияет на эффективность терапии, прогноз и коррелирует с высокой смертностью [36, 37].

Однако избыточная масса тела и ожирение также являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования АБП. Показано, что у лиц с ожирением алкогольное поражение печени развивается в 2–3 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела [38]. Данные заболевания взаимосвязаны: употребление этанола, особенно в сочетании с гиподинамией и пристрастием к жирной пище, является важнейшим фактором, приводящим к избытку массы тела. У пациентов с АБП в последнее время чаще выявляются ассоциированные с ожирением заболевания: сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия [36, 39]. Избыток массы тела способен потенцировать гепатотоксичное действие алкоголя. Показано, что при индексе массы тела более 35 кг/м² удваивается повреждающее действие этанола: две бутылки вина в неделю фактически превращаются в четыре бутылки для печени [40].

Спорным остаётся вопрос о пользе употребления небольших доз этанола. Так, у пациентов, употребляющих алкоголь умеренно, снижался риск инфаркта миокарда и стенокардии [41]. Риск развития сахарного диабета 2-го типа в зависимости от употребления алкоголя имеет вид U-образной кривой: наименьший зафиксирован у пациентов, кто пьёт мало, выше — у трезвенников и увели-

чивается с ростом дозы этанола [42]. Однако употребление алкоголя независимо от дозы повышает риск развития артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, рака желудочно-кишечного тракта и молочной железы [41]. Рост смертности от всех причин напрямую связан с дозой этанола, и только полный отказ от алкоголя позволил минимизировать вред для общего состояния здоровья [43]. Таким образом, рекомендации употребления небольших доз этанола для увеличения продолжительности жизни безосновательны; решение об употреблении алкоголя у здоровых людей должно быть индивидуальным. Пациентам с АБП рекомендуется полный отказ от этанола как наиболее важный метод лечения.

Существенным фактором, способствующим развитию полиморбидной патологии при ХАИ, является изменение микроэлементного звена гомеостаза. В исследовательских работах отмечают присутствие разно- и однонаправленных, дружелюбных и рассогласованных изменений большого числа компонентов микро- и макроэлементного комплексов в крови у больных алкоголизмом [25]. Причинами этого считают изменения поступления микроэлементов в организм, влияние эндогенно образующихся токсинов, сложные антагонистические и синергические взаимовлияния между элементами [44, 45]. Выявлены стойкие изменения отношений электролитов K^+/Ca^{2+} , Ca^{2+}/Na^+ , Ca^{2+}/Mg^{2+} у пациентов с ХАИ [44, 46, 47]. Большое внимание уделяется нарушению обмена Ca^{2+} , поскольку он является универсальным модулятором нейромедиаторных процессов (передача импульсов, транспорт через мембраны), регулятором в процессах возбуждения в нервных центрах, тонуса и проницаемости сосудов [48]. Существует мнение, что кальциевый дисбаланс может быть ведущим и одновременно лимитирующим системообразующим звеном генерализованного коморбизма при АБП.

Большое значение имеет баланс не только электролитов, но и металлов, таких как цинк, медь и железо. Так, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, может быть выявлен как дефицит железа и связанная с ним анемия, так и накопление железа в клетках печени. Железо является катализатором свободно-радикальных процессов, потенцируя тем самым окислительный стресс, способствующий поражению органа [49].

Крупный метаанализ, охватывающий более 400 тысяч пациентов и опубликованный в 2016 г., выявил низкий риск развития цирроза печени, в том числе алкогольного генеза, при употреблении более 2 чашек кофе в день [50]. В исследовании С. Ноу и соавт., опубликованном в 2022 г., основанном на когорте Британского биобанка, показано, что привычное употребление кофе также ассоциировано с низким риском хронического поражения печени [51]. Основные механизмы

такой связи в настоящее время не известны. Авторы предполагают, что полученные результаты могут быть ассоциированы с низким риском алкогольной зависимости у лиц, регулярно пьющих кофе, особенно среди мужчин. Однако ранее в исследовании с участием пар мужчин-близнецов выявлена прямая корреляция между употреблением кофе и алкоголя [52]. Кроме того, отсутствуют достоверные сведения о потенциальном влиянии совместного употребления этанола и кофеина на развитие хронических печёночных заболеваний. Таким образом, вывод о пользе употребления кофе при АБП не доказан и требует проведения дальнейших исследований.

Следующим фактором, связанным с развитием АБП, является инфицирование гепатотропными вирусами. Так, общепризнанным является тот факт, что вирусы гепатита В и С значительно увеличивают риск неблагоприятного исхода, в том числе развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В последнее время всё чаще встречается сочетание хронического гепатита С и АБП. У пациентов с поражением печени на фоне злоупотребления алкоголем частота выявления инфекции вирусного гепатита С (HCV, hepatitis C virus) составляет более 40 % [53]. В исследовании, проведённом с участием более 5 тысяч человек, инфицированных HCV, 57 % пациентов с циррозом печени имели признаки злоупотребления алкоголем [54]. При инфицировании вирусом гепатита С потребление алкоголя более 20 г в день увеличивает смертность в 2,5 раза [55]. Течение АБП при вирусных гепатитах стало всё менее предсказуемым. Это обусловлено сложным взаимодействием этанола и продуктов его метаболизма, вируса, физиологических и патологических процессов, протекающих в организме человека [53].

В ряде исследований доказано неблагоприятное течение заболевания у пациентов с ХАИ при инфицировании коронавирусом [56]. Так, 30-дневная летальность у пациентов с АБП при наличии маркеров COVID-19 была выше, чем в случае их отсутствия [57]. Установлено, что у пациентов с ХАИ вирус SARS-CoV-2 способствует развитию других инфекций, а также острого респираторного дистресс-синдрома [57, 58].

Выраженными патогенными факторами в развитии жирового перерождения печени являются систематический приём различных гепатотоксичных психоактивных и лекарственных средств, в том числе их сочетанный приём. Механизм повреждения печени обусловлен конкуренцией за ферменты цитохрома P450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле [23]. Особой токсичностью для печени обладают амиодарон, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, изониазид, рифампицин, тетрациклин, метотрексат и другие [6].

Злокачественность в течении АБП отмечается у пациентов, которые систематически употребляли алкоголь и по роду своей деятельности сталкивались с комплексом токсико-химических вредностей, например, органическими соединениями и тяжёлыми металлами [59]. К таким гепатотоксичным веществам относят в том числе диоксины. Они образуются главным образом в результате промышленных процессов, включая плавление, отбеливание целлюлозы с использованием хлора, производство гербицидов и пестицидов. Диоксины накапливаются в жировых тканях, поражают преимущественно фосфолипиды всех клеточных мембран и нарушают трансмембранный перенос и в печени, и в других органах.

Значительную роль в АБП играет сочетание употребления алкоголя и курения. Известно, что люди, которые курят сигареты или употребляют большое количество алкоголя, более склонны к развитию заболеваний пищеварительной системы.

Так, в крупном метаанализе более 10 когортных исследований, в которых сообщалось о чёткой причинно-следственной связи с участием более 11 потенциальных факторов риска, только курение, мужской пол и употребление алкоголя более 280 г в неделю статистически значимо увеличивали риск АБП [60]. Ранее проведённое исследование показало, что при многолетнем наблюдении курение более 1 пачки сигарет в день увеличивало риск прогрессирования АБП по сравнению с некурящей группой при условии равного характера и количества потребляемого алкоголя [61].

Эпидемиологические исследования выявили изменения демографических моделей потребления алкоголя. Так, выявлено не только увеличение популярности алкоголя среди женщин и молодёжи, но и снижение возраста начала употребления алкоголя [4].

Хорошо известно, что злоупотребление алкоголем во время беременности может привести к необратимым изменениям органов плода и развитию фетального алкогольного синдрома. Выявлена связь между пренатальной алкогольной интоксикацией и повреждением печени. В ряде экспериментальных работ показано, что пренатальная интоксикация этанолом вызывает оксидативный стресс и приводит к истощению резервов антиоксидантной системы, в частности, к уменьшению пула восстановленного глутатиона, в печени потомства пренатально алкоголизированных крыс [62]. В крупном метаанализе, который включал более 20 исследований, выявлено, что пренатальное воздействие алкоголя приводило к значительному снижению синтеза белка или ферментативной активности печени плода потомства, включая глутатион и 25(OH)2D, а также к значительному увеличению белков, включая оксиданты и коллаген, снижению массы тела плода, но не к уменьшению массы печени ребёнка [63].

Внутриутробное воздействие алкоголя вызывает эпигенетические изменения, влияющие на гены, регулирующие транскрипцию липидов и глюкозы, что приводит к метаболическим нарушениям. С другой стороны, это может запрограммировать потомство на повышенное потребление алкоголя, улучшить его вкусовые качества и повысить восприятие вкуса алкоголя за счёт ассоциативного обучения, вести к подростковому пьянству, что может внести существенный вклад в развитие АБП во взрослом возрасте [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражения печени, связанные с алкоголем, представляют собой актуальную проблему мирового здравоохранения и имеют тенденцию к росту. Вопросы этиологии АБП и вклада различных факторов риска остаются не до конца изученными в клинической и экспериментальной гепатологии. Очевидно, что не существует единого механизма, приводящего к повреждению печени. ХАИ сопровождается формированием метаболического дисбаланса на разных регуляторно-структурных уровнях. Понимание этиологии АБП и вклада в её развитие модифицируемых факторов риска позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: Trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023; 20(1): 37-49. doi: 10.1038/s41575-022-00688-6
2. Chao A, Waitzberg D, de Jesus RP, Bueno AA, Kha V, Allen K, et al. Malnutrition and nutritional support in alcoholic liver disease: A review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18(12): 65. doi: 10.1007/s11894-016-0539-4
3. Teschke R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018; 6(4): 106. doi: 10.3390/biomedicines6040106
4. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69(3): 718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
5. Sheron N, Chilcott F, Matthews L, Challoner B, Thomas M. Impact of minimum price per unit of alcohol on patients with liver disease in the UK. *Clin Med (Lond)*. 2014; 14(4): 396-403. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-396
6. Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. [Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021 (In Russ.)].

URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1 [дата доступа: 10.05.2023].

7. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 108-116. [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Tera-pevticheskii arkhiv*. 2014; 86(4): 108-116. (In Russ.)].

8. Aslam A, Kwo PY. Epidemiology and disease burden of alcohol associated liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2023; 13(1): 88-102. doi: 10.1016/j.jceh.2022.09.001

9. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet*. 2009; 373(9682): 2201-2214. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5

10. WHO. *Alcohol*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> [accessed: 10.05.2023].

11. Ritchie H, Roser M. Alcohol consumption. 2018. URL: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption> [accessed: 10.01.2023].

12. Замятнина Е.С. Структура непосредственно обусловленной алкоголем смертности в России в 2011–2021 гг. *Демографическое обозрение*. 2022; 9(2): 102-118. [Zamyatnina ES. The structure of directly related alcohol mortality In Russia from 2011 to 2021. *Demographic Review*. 2022; 9(2): 102-118. (In Russ.)]. doi: 10.17323/demreview.v9i2.16208

13. White AM, Castle IP, Powell PA, Hingson RW, Koob GF. Alcohol-related deaths during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2022; 327(17): 1704-1706. doi: 10.1001/jama.2022.4308

14. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: Where do we stand today? *J Intern Med*. 2015; 278(3): 238-250. doi: 10.1111/joim.12390

15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Еремина Е.Ю., и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174(2): 4-28. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Tarasova LV, Krivosheev AB, Sas EI, Eremina EYu, et al. Adult alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 174(2): 4-28. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

16. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018

17. Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology*. 2017; 65(3): 929-937. doi: 10.1002/hep.28943

18. Hagstrum H. Alcohol, smoking and the liver disease patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(5): 537-543. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.003

19. Linden-Carmichael AN, Vasilenko SA, Lanza ST, Maggs JL. High-intensity drinking versus heavy episodic drinking: Prevalence rates and relative odds of alcohol use

disorder across adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017; 41(10): 1754-1759. doi: 10.1111/acer.13475

20. Rehm J, Cŕypault JF, Wettlaufer A, Manthey J, Shield K. What is the best indicator of the harmful use of alcohol? A narrative review. *Drug Alcohol Rev*. 2020; 39(6): 624-631. doi: 10.1111/dar.13053

21. Novo-Veleiro I, Alvela-Suŕez L, Chamorro AJ, Gonzŕlez-Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1411-1420. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1411

22. Szantova M, Skladany L, Janicko M, Oltman M, Drazilova S, Belovicova M, et al. Questionnaire for risk factors of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Bratisl Lek Listy*. 2022; 123(7): 496-504. doi: 10.4149/BLL_2022_079

23. Ding WX, Yang L. Alcohol and drug-induced liver injury: Metabolism, mechanisms, pathogenesis and potential therapies. *Liver Res*. 2019; 3(3-4): 129-131. doi: 10.1016/j.livres.2019.11.006

24. WHO. *Harmful use of alcohol kills more than 3 million people each year, most of them men*. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men> [accessed: 10.05.2023].

25. Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В., Жовнерчук Е.В., Исаев Р.Н., Казанцев А.В., Жуйков В.Ю., и др. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014; 17(3): 55-61. [Niki-forov IA, Chernobrovkina TV, Zhovnerchuk EV, Isaev RN, Kazantsev AV, Zhuikov VIu, et al. Liver damage in alcoholism (a review of literature). *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17(3): 55-61. (In Russ.)].

26. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 156: 1-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023

27. Li SQ, Wang P, Wang DM, Lu HJ, Li RF, Duan LX, et al. Molecular mechanism for the influence of gender dimorphism on alcoholic liver injury in mice. *Hum Exp Toxicol*. 2019; 38(1): 65-81. doi: 10.1177/0960327118777869

28. Chen CH, Ferreira JCB, Joshi AU, Stevens MC, Li SJ, Hsu JH, et al. Novel and prevalent non-East Asian ALDH2 variants; Implications for global susceptibility to aldehydes' toxicity. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102753. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102753

29. Xia J, Li S, Liu S, Zhang L. Aldehyde dehydrogenase in solid tumors and other diseases: Potential biomarkers and therapeutic targets. *MedComm (2020)*. 2023; 4(1): e195. doi: 10.1002/mco2.195

30. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic hepatitis: A review. *Alcohol Alcohol*. 2019; 54(4): 408-416. doi: 10.1093/alcalc/agz036

31. Effenberger M, Widjaja AA, Grabherr F, Schaefer B, Grander C, Mayr L, et al. Interleukin-11 drives human and mouse alcohol-related liver disease. *Gut*. 2023; 72(1): 168-179. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326076

32. Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С., Те-ребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Перегуд Д.И., и др. Зна-

чение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии алкогольного фиброза печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(5): 30-36. [Ivanov AS, Garmasch IV, Arisheva OS, Terebilina NN, Baronets VYu, Peregud DI, et al. Immune-inflammatory and genetic factors in the development of alcoholic liver fibrosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018; 27(5): 30-36. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-30-35

33. Ma HY, Yamamoto G, Xu J, Liu X, Karin D, Kim JY, et al. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2020; 72(5): 946-959. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.016

34. Im GY. Emerging biomarkers in alcohol-associated hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023; 13(1): 103-115. doi: 10.1016/j.jceh.2022.07.246

35. Никифоров И.А., Бурыгина Л.А., Белова М.Ю., Костюк Г.П. Хроническая алкогольная интоксикация и коморбидные расстройства кишечника (обзор литературы). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021; (5): 145-150. [Nikiforov IA, Burygina LA, Belova MYu, Kostyuk GP. Chronic alcohol intoxication and comorbid bowel disorders (literature review). *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021; (5): 145-150. (In Russ.)]. doi: 10.37882/2223-2966.2021.05-2.19

36. Tadokoro T, Morishita A, Himoto T, Masaki T. Nutritional support for alcoholic liver disease. *Nutrients*. 2023; 15(6): 1360. doi: 10.3390/nu15061360

37. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017; 11(2): 173-188. doi: 10.5009/gnl16477

38. Minato T, Tsutsumi M, Tsuchishima M, Hayashi N, Saito T, Matsue Y, et al. Binge alcohol consumption aggravates oxidative stress and promotes pathogenesis of NASH from obesity-induced simple steatosis. *Mol Med*. 2014; 20(1): 490-502. doi: 10.2119/molmed.2014.00048

39. Åberg F, Färkkilä M. Drinking and obesity: Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease interactions. *Semin Liver Dis*. 2020; 40(2): 154-162. doi: 10.1055/s-0040-1701443

40. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. *Nutrients*. 2022; 14(9): 1954. doi: 10.3390/nu14091954

41. Masip J, Germa Lluch JR. Alcohol, health and cardiovascular disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021; 221(6): 359-368. doi: 10.1016/j.rceng.2019.07.001

42. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1804-1812. doi: 10.2337/dc15-0710

43. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152): 1015-1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2

44. Baj J, Teresiński G, Forma A, Flieger M, Proch J, Niedzielski P, et al. Chronic alcohol abuse alters hepatic trace element concentrations-metalloimic study of hepatic elemental composition by means of ICP-OES. *Nutrients*. 2022; 14(3): 546. doi: 10.3390/nu14030546

45. Saribal D, Hocaoglu-Emre FS, Karaman F, Mirsal H, Akyolcu MC. Trace element levels and oxidant/antioxidant status in patients with alcohol abuse. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 193(1): 7-13. doi: 10.1007/s12011-019-01681-y

46. Desbrow B, Cecchin D, Jones A, Grant G, Irwin C, Leveritt M. Manipulations to the alcohol and sodium content of beer for postexercise rehydration. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015; 25(3): 262-270. doi: 10.1123/ijnsnem.2014-0064

47. Dopico AM, Bukiya AN, Bettinger JC. Voltage-sensitive potassium channels of the BK type and their coding genes are alcohol targets in neurons. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 248: 281-309. doi: 10.1007/164_2017_78

48. Iwakiri Y, Nathanson MH. Alcohol and calcium make a potent cocktail. *J Physiol*. 2017; 595(10): 3109-3110. doi: 10.1113/JP274133

49. Grochowski C, Blicharska E, Baj J, Mierzwińska A, Brzozowska K, Forma A, et al. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: A systematic review. *Molecules*. 2019; 24(7): 1361. doi: 10.3390/molecules24071361

50. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: Coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(5): 562-574. doi: 10.1111/apt.13523

51. Hou C, Zeng Y, Chen W, Han X, Yang H, Ying Z, et al. Medical conditions associated with coffee consumption: Disease-trajectory and comorbidity network analyses of a prospective cohort study in UK Biobank. *Am J Clin Nutr*. 2022; 116(3): 730-740. doi: 10.1093/ajcn/nqac148

52. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(6): 674-682. doi: 10.1001/archpsyc.65.6.674

53. Биалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; (2): 8-14. [Bilalova AR, Makashova VV. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and various cirrhosis of the liver. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; (2): 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-8-14

54. Hallager S, Ladelund S, Christensen PB, Kjørr M, Thorup Roegge B, Grønbech KE, et al. Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response. *Clin Epidemiol*. 2017; 9: 501-516. doi: 10.2147/CLEP.S132072

55. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(6): 497-520. doi: 10.1111/apt.13090

56. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-

CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74(3): 567-577. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.024

57. Ситникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Никитин И.Г. Хронические заболевания печени и COVID-19: база данных многопрофильного стационара. *Архивъ внутренней медицины.* 2023; 13(1): 57-64. [Sitnikova EYu, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Nikitin IG. Chronic liver diseases and COVID-19: Database of general hospital. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023; 13(1): 57-64. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64

58. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res.* 2015; 37(2): 159-170.

59. Ledda C, Loreto C, Zammit C, Marconi A, Fago L, Matera S, et al. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: A review. *Mol Med Rep.* 2017; 15(2): 511-533. doi: 10.3892/mmr.2016.6046

60. Zhang R, Tang Z, Xu W, Ding Y, Zhang M, Guan Q, et al. Risk factors and protective factors for alcohol-related liver disease: A systematic review and meta-analysis.

Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(12): 2128-2136. doi: 10.1111/acer.14951

61. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: A population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48(5): 585-591. doi: 10.3109/00365521.2013.777469

62. Высокогорский В.Е., Курч Н.М. Метаболический импринтинг пренатальной алкогольной интоксикации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2014; 34(1): 5-9. [Vysokogorsky VE, Kurch NM. Metabolic imprinting of prenatal alcohol intoxication. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2014; 34(1): 5-9. (In Russ.)].

63. Liu Q, Gao F, Liu X, Li J, Wang Y, Han J, et al. Prenatal alcohol exposure and offspring liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294(2): 225-231. doi: 10.1007/s00404-016-4109-7

64. Asiedu B, Nyakudya TT, Lembede BW, Chivandi E. Early-life exposure to alcohol and the risk of alcohol-induced liver disease in adulthood. *Birth Defects Res.* 2021; 113(6): 451-468. doi: 10.1002/bdr2.1881

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Степаненко Дарья Анатольевна – врач-терапевт, гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Гома Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Для переписки

Степаненко Дарья Анатольевна, dasha.st.806@mail.ru

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Daria A. Stepanenko – General Practitioner, Gastroenterologist, Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Corresponding author

Daria A. Stepanenko, dasha.st.806@mail.ru

Получена 10.05.2023

Принята 01.06.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 10.05.2023

Accepted 01.06.2023

Published 10.06.2023

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ФОРМУ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ

Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Оценка влияния резистентности микроорганизмов на форму заболевания; анализ риска заноса резистентных штаммов микроорганизмов и формирования их госпитальных форм.

Материалы и методы. Для анализа влияния уровня резистентности выделенных от пациентов штаммов микроорганизмов на форму заболевания использовались истории болезней пациентов Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Клиники ИГМУ) за 2022 г. ($n = 123$). Бактериологическое исследование микробной обсеменённости воздуха и объектов внешней среды в Клиниках ИГМУ в 2022 г. проведено с помощью смывов и аспирационным методом ($n = 4523$).

Результаты. При сравнении острых и хронических форм заболеваний среди групп пациентов с высоко- и низко-резистентными штаммами микроорганизмов обнаружена статистически значимая разница ($\chi^2 = 6,2$; $p < 0,012$). За 2022 г. в структурных подразделениях Клиник ИГМУ положительные результаты смывов с объектов окружающей среды регистрировались всего в 0,3 % исследований (95%-й доверительный интервал: 0,14–0,46). В процедурном кабинете ЛОР-отделения Клиник ИГМУ в ноябре 2022 г. при проведении планового микробиологического мониторинга был однократно выделен *S. aureus*, имеющий резистентность к бензилпенициллину. Микробиологическое исследование биоматериала от пациентов ЛОР-отделения, находящихся на стационарном лечении в тот же период, показало наличие у одного пациента *S. aureus*, имеющего идентичную резистентность к антибактериальным препаратам.

Максимальный уровень резистентности был зарегистрирован у *S. epidermidis*, выделенного из биоматериала от пациента оториноларингологического отделения, и составил 88,9 %.

Заключение. Хронические формы заболеваний связаны с наличием у пациента высокорезистентных штаммов микроорганизмов. Учитывая постоянную циркуляцию устойчивых патогенов среди пациентов, существует риск заноса и формирования госпитальных клонов микроорганизмов в медицинских организациях.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, ИСМП, эпидемиологическая безопасность, микробиологический контроль

Для цитирования: Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д. Оценка влияния резистентности микроорганизмов на форму заболевания и риск формирования госпитальных штаммов. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 30-36. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-30-36

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF MICROORGANISM RESISTANCE AND THE RISK OF THE NOSOCOMIAL STRAINS FORMATION ON THE FORM OF THE DISEASE

Alekseeva N.Yu., Zarva I.D.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The aim. To assess the influence of microorganism resistance on the form of the disease; to analyze the risk for carrying of resistant microorganism strains of and the formation of their nosocomial forms.

Materials and methods. To analyze the influence of the resistance level of microorganism strains isolated from the patients on the form of the disease, the case histories of patients from the Clinics of Irkutsk State Medical University (ISMU Clinics) for 2022 ($n = 123$) were used.

Bacteriological study of microbial contamination of air and environmental objects in the ISMU Clinics in 2022 was carried out using swabs and aspiration method ($n = 4523$).

Results. When comparing acute and chronic forms of the diseases among the groups of patients with extensively and low-level drug-resistant strains of microorganisms, we found statistically significant difference ($\chi^2 = 6.2$; $p < 0.012$). In 2022, in the structural units of the ISMU Clinics, positive results of washings from environmental objects were recorded in only 0.3 % of studies (95% CI: 0.14–0.46).

S. aureus, which is resistant to benzylpenicillin was isolated in one case in the treatment room of the Otolaryngology Department of the ISMU Clinic in November 2022 during routine microbiological monitoring. Microbiological study of biomaterial from the patients who underwent inpatient treatment in the Otolaryngology Department in the same period showed the presence of *S. aureus* with identical resistance to antibiotics in one patient.

The maximum level of antibiotic resistance (88.9 %) was registered in *S. epidermidis*, isolated from the biomaterial from the patient of the Otolaryngology Department.

Conclusion. Chronic forms of the diseases are associated with the presence of extensively drug-resistant strains of microorganisms in a patient. Given the constant circulation of resistant pathogens among patients, there is a risk of introduction and formation of hospital clones of microorganisms in medical institutions.

Key words: *healthcare-associated infections, HAIs, epidemiological safety, microbiological control*

For citation: Alekseeva N.Yu., Zarva I.D. Assessment of the influence of microorganism resistance and the risk of the nosocomial strains formation on the form of the disease. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 30-36. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-30-36

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение безопасности и улучшение качества оказания медицинской помощи, а также создание благоприятной среды пребывания пациентов и работы персонала в медицинской организации (МО) — важнейшие задачи здравоохранения [1].

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является актуальной проблемой эпидемиологической безопасности в МО [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, приблизительно каждый четвёртый (23,6 %) случай сепсиса в стационаре связан с оказанием медицинской помощи. Летальность от сепсиса вследствие ИСМП в среднем составляет 23,6 %, в отделениях интенсивной терапии — 52,3 % [3].

Самые тяжёлые случаи ИСМП у пациентов связаны с инфицированием госпитальными штаммами, обладающими высокой резистентностью к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам. Риск летального исхода у пациентов, инфицированных резистентными микроорганизмами, в два-три раза выше, чем у пациентов со штаммами, чувствительными к антибактериальным препаратам [3]. В 2021–2022 гг. также оставалась напряжённой эпидемиологическая ситуация по ИСМП вирусной этиологии [4].

Бесконтрольное и неправильное применение антибиотиков и дезинфицирующих средств способствует активному развитию устойчивости микроорганизмов. В МО европейских стран отмечается постоянная циркуляция госпитальных штаммов: MRSA, *E. faecium* и *E. faecalis* устойчивые к ванкомицину; *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, устойчивые к карбапенемам; *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*. Доля высокорезистентных микроорганизмов среди этих штаммов составила в среднем 28,0 % (6,8 % в Финляндии, 60 % в Мальте) [5].

Учитывая вышеизложенное, важнейшим условием оказания качественной медицинской помощи является эпидемиологическая безопасность пребывания пациентов в МО и условий труда медицинских работников. Эпидемиологическая безопасность реализуется с помощью эпидемиологического обеспечения МО и включает в себя: эпидемиологическое наблюдение во всех структурных подразделениях МО; активное выявление и регистрацию ИСМП; определение путей и факторов передачи возбудителей ИСМП; мониторинг наличия и определения резистентности госпитальных штаммов-возбудителей ИСМП к антибиотикам и дезинфицирующим средствам; разработка тактики применения в медицинских организациях антимикробных препаратов и другие мероприятия [1].

С целью недопущения заноса резистентных штаммов микроорганизмов и формирования

их госпитальных форм в Клиниках ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Клиники ИГМУ) проводится постоянный микробиологический мониторинг в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологического законодательства — не реже одного раза в квартал [6]. Также контрольные микробиологические исследования проводятся дополнительно после заключительной дезинфекции при обнаружении санитарно-показательной микрофлоры (СПМ), а также по эпидпоказаниям. Исследования бактериальной обсеменённости рабочих поверхностей, мебели и воздуха МО проводятся методом смывов с поверхностей рабочей зоны и мебели и аспирационным методом [7].

В случае обнаружения СПМ определяется вид штамма, а также устойчивость его к антибиотикам (АБ) и дезинфицирующим средствам различной концентрации [7]. При обнаружении резистентности выделенных штаммов к используемым в МО дезинфицирующим средствам производится их ротация на уровне группы дезсредства и последующий микробиологический контроль эффективности проведённой дезинфекции [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка риска заноса резистентных штаммов микроорганизмов и формирования их госпитальных форм в Клиниках ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа влияния уровня резистентности выделенных от пациентов штаммов микроорганизмов на форму заболевания использовались истории болезней пациентов Клиник ИГМУ за 2022 г., у которых при микробиологическом исследовании биоматериала (мокроты, мазков из зева, носоглотки, отделяемого из наружного слухового канала и раневого отделяемого) обнаруживалась патогенная и условно-патогенная микрофлора ($n = 123$).

Бактериологическое исследование микробной обсеменённости воздуха и объектов внешней среды в Клиниках ИГМУ осуществлялось аспирационным методом и с помощью смывов. Всего за 2022 г. в рамках проведения санитарно-бактериологического контроля было проведено 4523 исследования.

Виды и резистентность микроорганизмов к антибиотикам оценивались при микробиологических исследованиях мокроты, мазков из зева, носоглотки, отделяемого из наружного слухового

го канала и раневого отделяемого у пациентов Клиник ИГМУ в 2022 г. Всего было выделено 130 штаммов микроорганизмов у 123 пациентов.

Статистическая обработка данных о резистентности штаммов проводилась с помощью программ MS Excel (Microsoft Corp., США), Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и программной среды R. Оценка нормальности распределения данных с помощью теста Шапиро – Уилка ($p = 0,06$), гистограмм и графика QQ показала отсутствие нормального распределения данных с левосторонним смещением, в связи с чем был использован непараметрический статистический метод анализа – медиана и межквартильный интервал (Q1 и Q3).

Для анализа уровня резистентности микроорганизмов рассчитывался удельный вес антибактериальных препаратов, к которым штамм имеет устойчивость, от общего числа препаратов, которые применялись при исследовании чувствительности к АБ диско-диффузным методом.

К группе, обладающей высоким спектром резистентности (высокий риск формирования госпитального клона), относили штаммы с уровнем резистентности к АБ $> Q3$ ($> 46,1\%$); к среднему риску – штаммы с уровнем резистентности в диапазоне $Q1-Q3$ ($10,3-46,0\%$); к низкому риску – штаммы с уровнем резистентности $< Q1$ ($< 10,2\%$).

Оценка статистической значимости различий между группами пациентов с острыми и хроническими заболеваниями в зависимости от уровня резистентности микроорганизмов осуществлялась с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса для малых выборок. 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) с уровнем статистической значимости рассчитывались по методу Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чаще всего патогенная и условно-патогенная микрофлора выделялась у пациентов оториноларингологического отделения, что может быть объяснимо структурой нозологических форм (наиболее частые нозологии – воспалительные: острый синусит, обострение хронического синусита, острый отит, обострение хронического синусита).

От пациентов было выделено 24 различных видов возбудителей, среди которых наиболее часто регистрировались: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* и *S. viridans* (табл. 1). Случаи инфицирования двумя разными штаммами были зарегистрированы у семи пациентов.

Максимальный уровень резистентности был зарегистрирован у *S. epidermidis*, выделенного из биоматериала от пациента оториноларингологического отделения, и составил 88,9 % из 9 ан-

тибактериальных препаратов, к которым определялась его чувствительность. *S. aureus*, устойчивых к метицилину, среди всех выявленных штаммов *S. aureus* выявлено не было. Доля микроорганизмов с отсутствием устойчивости к АБ составила 27,7 % (95% ДИ: 20,0–35,4) от всех исследованных штаммов из биоматериала пациентов.

При сравнении острых и хронических форм заболеваний среди групп пациентов с высоко- и низкорезистентными штаммами микроорганизмов обнаружена статистически значимая разница ($\chi^2 = 6,2$; $p < 0,012$).

За 2022 г. в структурных подразделениях Клиник ИГМУ положительные результаты смывов с объектов окружающей среды регистрировались всего в 0,3 % (95% ДИ: 0,14–0,46) исследований (13 смывов). В пробах воздуха аспирационным методом патогенных и условно-патогенных микроорганизмов обнаружено не было.

Из 13 проб, в которых обнаруживалась СПМ в 2022 г., 7 (53,8 %) были взяты в помещениях пищеблока и в раздаточных двух отделений. Наиболее часто встречающимся этиологическим агентом в подразделениях, связанных с питанием пациентов и сотрудников МО, выступал *E. coli* (57,1 %).

В ноябре 2022 г. в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) в двух смывах (с матраса пациента и дужки кровати) был обнаружен *S. aureus*, устойчивый к пенициллину. По результатам проведенного ретроспективного анализа результатов бактериологических исследований биоматериала от пациентов и информации о клиническом течении заболеваний пациентов ОАР в этот период, случаев, подозрительных на ИСМП, не зарегистрировано.

В процедурном кабинете оториноларингологического отделения Клиник ИГМУ в ноябре 2022 г. при проведении планового микробиологического мониторинга был однократно выделен *S. aureus*, имеющий резистентность к бензилпенициллину. При анализе данных микробиологического исследования биоматериала от пациентов оториноларингологического отделения, находящихся на стационарном лечении в тот же период, у одного пациента обнаружено наличие *S. aureus*, устойчивого к бензилпенициллину, что может свидетельствовать о заносе бактериальной инфекции в отделение. При проведении контрольных смывов в процедурном кабинете оториноларингологического отделения и палатах ОАР после заключительной дезинфекции положительных результатов исследования на наличие СПМ зарегистрировано не было. Своевременное обнаружение бактериальной флоры на рабочих поверхностях позволило оперативно провести необходимые профилактические мероприятия в необходимом объеме и предотвратить распространение резистентной микрофлоры в отделении.

ТАБЛИЦА 1

ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА ОТ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ КЛИНИК ИГМУ В 2022 Г.

Вид возбудителя	Число исследований									% (95% ДИ)
	отделение								всего	
	офтальмологическое	кожное	ЛОР	приёмное	терапевтическое	хирургическая стоматология	хирургическое	челюстно-лицевая хирургия		
<i>S. aureus</i>	4	4	25				4	1	38	29,2 (21,4–37,0)
<i>S. epidermidis</i>	1		25				1	1	28	21,5 (14,4–28,6)
<i>S. pneumoniae</i>			4	1	11			1	17	13,0 (7,28–18,8)
<i>S. viridans</i>						3	1	8	12	9,2 (4,2–14,2)
<i>P. mirabilis</i>			6						6	4,6 (1,0–8,2)
<i>E. cloacae</i>		1	1			1	1		4	3,0 (0,1–6,0)
<i>S. pyogenes</i>			1					2	3	2,3 (0–4,8)
<i>C. albicans</i>			1					1	2	1,5 (0–3,6)
<i>C. glabrata</i>			2						2	1,5 (0–3,6)
<i>E. coli</i>			1		1				2	1,5 (0–3,6)
<i>K. oxytoca</i>		1			1				2	1,5 (0–3,6)
<i>P. aeruginosa</i>		1	1						2	1,5 (0–3,6)
<i>A. lwoffii</i>			1						1	0,7 (0–2,2)
<i>Bacteroides spp.</i>								1	1	0,7 (0–2,2)
<i>C. kefir</i>			1						1	0,7 (0–2,2)
<i>C. krusei</i>		1							1	0,7 (0–2,2)
<i>C. indologenes</i>			1						1	0,7 (0–2,2)
<i>E. erogenes</i>								1	1	0,7 (0–2,2)
<i>Haemophilus spp.</i>			1						1	0,7 (0–2,2)
<i>K. pneumoniae</i>		1							1	0,7 (0–2,2)
<i>P. agglomerans</i>			1						1	0,7 (0–2,2)
<i>S. haemolyticus</i>							1		1	0,7 (0–2,2)
<i>S. disgalactiae</i>						1			1	0,7 (0–2,2)
<i>S. simulans</i>							1		1	0,7 (0–2,2)
Всего	5	9	72	1	13	5	9	16	130	
Удельный вес от общего числа исследований (%)	3,8	6,9	55,4	0,8	10,0	3,8	6,9	12,3	100	

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты указывают на статистически значимую связь уровня резистентности

выделенных от пациентов микроорганизмов с формами течения заболеваний (острое или хроническое). Установление чёткой причинно-следственной связи на данном этапе исследования является

затруднительным, т. к. невозможно точно определить, что является первостепенным — хроническое течение заболевания или заражение высокорезистентным микроорганизмом.

Известно, что широкое, длительное, бесконтрольное и неправильное использование антибактериальных препаратов и антисептических средств приводит к повышению резистентности микроорганизмов [8, 9]. При лечении регулярных обострений хронических инфекционных заболеваний происходит постоянная экспозиция антибактериальными препаратами и антисептиками средствами, которая может увеличивать устойчивость патогенов при нарушениях курса приёма и дозирования антибактериальных препаратов. Также можно предположить вероятность перетекания острого заболевания в хроническое при инфицировании высокорезистентным штаммом микроорганизма. Необходимо дальнейшее исследование этой проблемы.

Своевременное выявление госпитальных штаммов микроорганизмов, разработка и реализация профилактических и противоэпидемических мероприятий с их последующим микробиологическим контролем в медицинской организации являются залогом высокой эффективности работы по предупреждению ИСМП. Однако чаще всего мониторинг микробиологической обсеменённости воздуха и объектов окружающей среды сводится только к поиску условно-патогенной микрофлоры в рамках производственного контроля. В целях обнаружения циркуляции госпитальных штаммов в МО необходимо изучать цепочки «пациент — больничная среда» и «пациент — больничная среда — медицинский персонал». Подобные исследования также могут помочь в ретроспективном определении неучтённых ИСМП.

Формирование биоплёнок госпитальными штаммами микроорганизмов также является серьёзной проблемой профилактики ИСМП в МО. Считается, что 60 % возникших ИСМП связано с образованием биоплёнок на рабочих поверхностях и медицинских инструментах [10]. В 30 % случаев ИСМП в области хирургического вмешательства этиологическими агентами выступают метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*, способные продуцировать биоплёнки [11].

Биополимерный матрикс, индуцируемый микроорганизмами, препятствует воздействию дезинфицирующих средств на колонии микроорганизмов, что снижает эффективность профилактических мероприятий. В связи с этим индикация и деструкция матрикса биоплёнок являются важным элементом обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности и должны проводиться совместно с проведением производственного контроля качества дезинфекционных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические формы заболеваний связаны с наличием у пациента высокорезистентных штаммов микроорганизмов. Учитывая их постоянную циркуляцию среди пациентов, существует риск заноса и формирования госпитальных клонов микроорганизмов в МО. Постоянный микробиологический контроль является важнейшим инструментом для анализа напряжённости эпидемиологической ситуации. Результаты лабораторных исследований позволяют оперативно проводить и при необходимости корректировать профилактические и противоэпидемические мероприятия, проводимые в МО, что снижает риск развития ИСМП у пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных или стационарных условиях, и медицинского персонала. Это, в свою очередь, обеспечивает безопасность медицинской деятельности в МО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ефимов Г.Е., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., и др. Эпидемиологическая безопасность — важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2014; (3): 27-32. [Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Efimov GE, Kovalishena OV, Stasenko VL, et al. Epidemiological safety is the most important component of ensuring quality and safety of medical care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014; (3): 27-32. (In Russ.)].
2. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., и др. *Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положениям*. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2012. [Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, et al. *National concept for the prevention of healthcare-associated infections and information on its provisions*. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye; 2012. (In Russ.)].
3. World Health Organization. *Global report on infection prevention and control*. 2022. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354489> [date of access: 30.03.2023].
4. Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д. К вопросу о продолжительности выделения SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания новой коронавирусной инфекции (на примере сотрудников клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России). *Система менеджмента качества: опыт и перспективы: Материалы XI Всероссийской учебно-методической конференции*. 2022; 278-281. [Alekseeva NY, Zarva ID. On the duration of isolation of SARS-CoV-2 after new coronavirus infection disease (on the example of employees of the Clinics of the Irkutsk State Medical University). *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy: Materialy XI Vserossiyskoy uchebno-metodicheskoy konferentsii*. 2022;(11):278-281 (In Russ.)]

5. Suetens C, Latour K, Kdrki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: Results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018; 23(46): 1800516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516

6. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». 2021. [SanPiN No. 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». 2021. (In Russ.)]. URL: <https://base.garant.ru/400342149/> [дата доступа: 30.03.2023].

7. Методические указания МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011. [Guidelines MUK 4.2.2942-11 «Methods of sanitary and bacteriological studies of environmental objects, air and sterility control in medical organizations». Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2011. (In Russ.)].

8. Методические указания МУ 3.5.1.3439-17 «Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микро-

организмов, циркулирующих в медицинских организациях». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2017. [Guidelines MU 3.5.1.3439-17 «Assessment of sensitivity of the microorganisms circulating in medical organizations to disinfectants». Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2017. (In Russ.)]

9. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010; (12): 284-294. [Kozlov RS. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: Collateral damage concept. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2010; (12): 284-294. (In Russ.)].

10. Mirghani R, Saba T, Khaliq H, Mitchell J, Do L, Chambi L, et al. Biofilms: Formation, drug resistance and alternatives to conventional approaches. *AIMS Microbiol.* 2022; 8(3): 239-277. doi: 10.3934/microbiol.2022019

11. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018. [Prevention of surgical site infections: Clinical guidelines. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye; 2018. (In Russ.)]. doi: 10.21145/Clinical_Guidelines_NASKI_2018

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Алексеева Наталья Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Зарва Иван Дмитриевич – к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-4225-5998

Для переписки

Зарва Иван Дмитриевич, ivan_zarva@mail.ru

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Natalya Yu. Alekseeva – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Ivan D. Zarva – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4225-5998

Corresponding author

Ivan D. Zarva, ivan_zarva@mail.ru

Получена 22.04.2023

Принята 16.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 22.04.2023

Accepted 16.05.2023

Published 10.06.2023

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

Юсупов Ш.Р.¹, Аитов К.А.², Савилов Е.Д.³, Абдуллаева Д.К.¹, Умиров С.Э.¹

¹ Ташкентская медицинская академия Минздрава Республики Узбекистан, Ургенчский филиал, Ургенч, Узбекистан

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлено исследование этиологической структуры хронических вирусных гепатитов с учётом оценки стадии патологического процесса и генотипической принадлежности возбудителей на территории Хорезмской области Республики Узбекистан. Показано, что в Хорезмской области Узбекистана в этиологической структуре хронические вирусные гепатиты представлены в виде моноинфекции в 42,3 % случаев, в 70,7 % случаев – в ассоциации с другими формами, в том числе хронический гепатит С в виде моноинфекции встречается в 29,3 % случаев, а в ассоциации с другими формами – в 42,4 %. Частота хронического гепатита D составляет 15,3 %. Явления фиброза отмечаются у 95,8 % больных хроническим вирусным гепатитом и усугубляются при ассоциировании различных форм хронических вирусных гепатитов. Доминирующим генотипом является генотип 1b вирусного гепатита С. Частота выявления этого генотипа нарастает с прогрессированием стадии заболевания. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом D все амплифицированные изоляты принадлежали к генотипу HBV, а изоляты HDV – к генотипу 1.

Заключение. При лечении и диагностике хронических вирусных гепатитов следует учесть их этиологическую картину. Это позволит более эффективно решать проблемы реализации Стратегии Всемирной организации здравоохранения и Правительства Республики Узбекистан в отношении хронических вирусных гепатитов.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, этиологическая структура, степени фиброза, генотипы вирусов гепатитов B, C и D

Для цитирования: Юсупов Ш.Р., Аитов К.А., Савилов Е.Д., Абдуллаева Д.К., Умиров С.Э. Этиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в Хорезмской области Узбекистана. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 37-44. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-37-44

ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE KHOREZM REGION OF UZBEKISTAN

Yusupov Sh.R. ¹, Aitov K.A. ², Savilov E.D. ³, Abdullaeva D.K. ¹, Umirov S.E. ¹

¹ Urgench Branch, Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

³ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The article presents the study of the etiological structure of chronic viral hepatitis, taking into account the stage of the pathological process and the genotypic affiliation of pathogens in the Khorezm region of the Republic of Uzbekistan. It was shown that in the Khorezm region of Uzbekistan, chronic viral hepatitis is presented as a monoinfection in 42.3 % of cases, in association with other infections – in 70.7 % of cases, including chronic hepatitis C as monoinfection – in 29.3 % of cases, in association with other forms – in 42.4 %. The frequency of chronic hepatitis D is 15.3 %. Fibrosis phenomena are observed in 95.8 % of patients with chronic viral hepatitis and are aggravated by the association of various forms of chronic viral hepatitis. The dominant genotype is genotype 1b of viral hepatitis C. The frequency of its detection increases with the progression of the stage of the disease. In patients with chronic viral hepatitis D, all amplified isolates belonged to the HBV genotype, while HDV isolates belonged to genotype 1.

Conclusion. When treating and diagnosing chronic viral hepatitis, their etiological picture should be taken into account. This will more effectively solve the problems of implementing the Strategy of the World Health Organization and the Government of the Republic of Uzbekistan in relation to chronic viral hepatitis.

Key words: *chronic viral hepatitis, etiological structure, degrees of fibrosis, genotypes of hepatitis B, C and D viruses*

For citation: Yusupov Sh.R., Aitov K.A., Savilov E.D., Abdullaeva D.K., Umirov S.E. Etiological characteristics of chronic viral hepatitis in the Khorezm region of Uzbekistan. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 37-44. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-37-44

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе со многими инфекционными заболеваниями, в современной медицине проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в Узбекистане, как и во всём мире, продолжает оставаться актуальной [1–3]. Значимость данной проблемы определяется не только повсеместным и значительным распространением, но и преобладающим поражением лиц трудоспособного возраста, длительным и прогрессирующим течением, сложностью терапии и ведения пациентов, тяжёлыми последствиями, такими как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, а также значительными затратами на медико-социальную поддержку этой категории пациентов [4–7].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирусными гепатитами В или С инфицированы более 325 млн человек во всём мире, и ежегодно от них умирает 1,4 млн человек. По уровню смертности гепатиты В и С в совокупности стоят на втором месте после туберкулёза, а число людей, инфицированных гепатитом, в 9 раз превышает число ВИЧ-инфицированных. Тем не менее, свыше 80 % людей, больных гепатитом, не имеют доступа к средствам профилактики, тестирования и лечения [8]. Так, из 257 млн человек, живущих с гепатитом В, только 10,5 % (27 млн человек) знали статус своей инфекции; только 17 % (4,5 млн человек) от числа диагностированных проходили лечение; 1,1 млн человек вновь заболели хроническим гепатитом В (ХГВ). Из 71 млн человек, живущих с хроническим гепатитом С (ХГС), 19 % (13,1 млн человек) знали статус своей инфекции; 15 % (2 млн человек) от числа диагностированных проходили лечение в том же году; в 2017 г. 1,75 млн человек вновь заболели ХГС [8].

Учитывая все эти обстоятельства, ВОЗ разработана Стратегия, которая определяет общие направления дальнейшей работы и предусматривает: прекращение передачи вирусного гепатита; доступ к безопасной, приемлемой по стоимости и эффективной помощи и лечению пациентов с вирусными гепатитами; элиминацию вирусного гепатита к 2030 г.; обеспечение сокращения заболеваемости хроническим гепатитом с 6–10 до 0,9 млн случаев инфицирования к 2030 г.; сокращение смертности от хронического гепатита с 1,4 млн случаев в год (в настоящее время) до менее 0,5 млн случаев к 2030 году [3, 5]. Для достижения этих целевых показателей потребуется радикальное изменение мер борьбы с вирусными гепатитами.

Учитывая сложившуюся в Узбекистане неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по вирусным инфекциям и с целью синхронизации всей деятельности Стратегии ВОЗ, издано Постановление Президента Республики Узбеки-

стан от 16.05.2022 «О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций». Указанное постановление определяет увеличение охвата проведения скрининговых обследований для раннего выявления вирусных гепатитов В и С и лечения заболеваний во всех регионах республики, создание и ведение единого электронного реестра хронических вирусных заболеваний печени, проведение научных исследований по проблемам вирусных инфекций [8, 9].

Изучение структуры вирусных гепатитов является актуальной проблемой для системы здравоохранения Республики Узбекистан. В настоящем исследовании представлены результаты определения специфических маркеров гепатитов В, С и D больных хроническими вирусными гепатитами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление этиологической структуры хронических вирусных гепатитов с учётом оценки стадии патологического процесса и генотипической принадлежности возбудителей на территории Хорезмской области Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленная работа выполнена на территории Хорезмской области Узбекистана в период 2018–2021 гг. Всего в исследование было включено 215 пациентов с клинической картиной хронических вирусных гепатитов, лечившихся в гепатологическом отделении областной инфекционной больницы для углублённого обследования в связи с обнаружением в их крови HBsAg и/или антител к вирусу гепатита С (ВГС) и вирусу гепатита D (ВГД). Комплексное обследование включало в себя: клинический осмотр; общеклинические анализы крови и мочи; биохимическое исследование крови; качественное и количественное исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов посредством иммуноферментного анализа (ИФА); ультразвуковую эластометрию печени. С целью расшифровки этиологической структуры и выяснения характеристики ХВГ образцы плазмы крови пациентов были исследованы на наличие HBsAg, HBeAg, анти-HBc, анти-HBe, анти-HCV, анти-HDV. HBsAg, HBeAg, анти-HBc, анти-HBe, анти-HDV исследовали методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Определение анти-HCV выполнялось с применением тест-системы Anti-HCVab производства Abbott (США) на иммунохимическом анализаторе Architect i2000 SR (Abbott, США). Исследования анти-HCV core и ns 3, 4, 5 проводились с помощью ИФА с использованием

тест-систем «РекомбиБест анти-ВГС-спектр» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Общеклинический анализ крови включал определение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с расчётом лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов.

При биохимическом исследовании крови определяли содержание билирубина, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы на биохимическом анализаторе Spectrum (Hitachi, Япония) и протромбиновый индекс.

В качестве неинвазивной оценки фиброза печени выполнялась ультразвуковая эластометрия печени на аппарате «Фиброскан» (EchoSens, Франция), позволяющая оценить степень фиброза (стадии патологического процесса) по системе METAVIR. Результаты измерения приводились в кПа. При этом стадия фиброза печени по стандартизированной шкале METAVIR F0 (нет фиброза) соответствовала значениям не более 6,2 кПа, F1 (слабый фиброз) – 6,2–8,3 кПа, F2 (портально-портальные септы – умеренный фиброз) – 8,3–10,8 кПа, F3 (портально-центральный септы – тяжёлый фиброз) – 10,8–14 кПа, F4 (цирроз печени) – 14 кПа и более.

Распределение больных по стадиям ХВГ проводилось на основании оценки выраженности фиброза на ультразвуковом исследовании (УЗИ) в соответствии со стандартизированной системой METAVIR (F0 – отсутствие фиброза; F1 – слабый (портальный) фиброз; F2 – умеренный (с портально-портальными септами); F3 – тяжёлый (с портально-центральными септами); F4 – цирроз).

Выявление генома ВГВ (определение ДНК) и ВГД (определение РНК) проводилось методом обратной транскрипции и ПЦР (полимеразной цепной реакции) в режиме реального времени. Для качественной детекции генома применялась тест-система «АмплиСенс-FRT», для количественной – «АмплиСенс-монитор-FRT» (ЦНИИЭ, Россия).

Выявление генома ВГС (РНК) проводилось аналогичным способом. Принцип тестирования

основан на выделении тотальной РНК из плазмы крови совместно с внутренним контрольным образцом, проведении реакции обратной транскрипции РНК и амплификации с детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. Исследования проводились на приборе iCycler (Bio-Rad, США), согласно инструкции производителя. Генотипирование ВГС производилось с использованием тест-системы «АмплиСенс-50-R HCV-генотип» (ЦНИИЭ, Россия).

Обработка результатов осуществлялась стандартными статистическими методами с использованием программного обеспечения Statistica для Windows (StatSoft Inc., США), MS Excel 7.0 (Microsoft Corp., США). Для оценки различий в сравниваемых группах использовали критерий Пирсона (χ^2) с уровнем статистической значимости p , равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 215 пациентов было 133 (61,9 %) мужчины и 82 (38,1 %) женщины. Возраст пациентов на момент проведения исследования варьировал от 21 до 68 лет (у мужчин – от 21 до 63 лет; у женщин – от 25 до 68 лет). 197 (91,6 %) пациентов отрицали перенесение в анамнезе манифестного острого гепатита.

Как показывают данные, представленные на рисунке 1, численность пациентов с хроническим гепатитом В в виде моноинфекции составила 91 (42,3 %) из числа всех 215 пациентов, с хроническим гепатитом С в виде моноинфекции – 63 (29,3 %), с хроническим гепатитом D – 33 (15,3 %). Микст-хронический гепатит В + С был отмечен у 28 (13,1 %) пациентов (рис. 1).

Представленные материалы свидетельствуют о том, что численность пациентов с ХГВ-моноинфекцией превалирует над численностью пациентов с другими формами хронических вирусных гепатитов в виде моноинфекции ($p < 0,05$). Из всех 215 больных ХВГ-ассоциация с вирусом

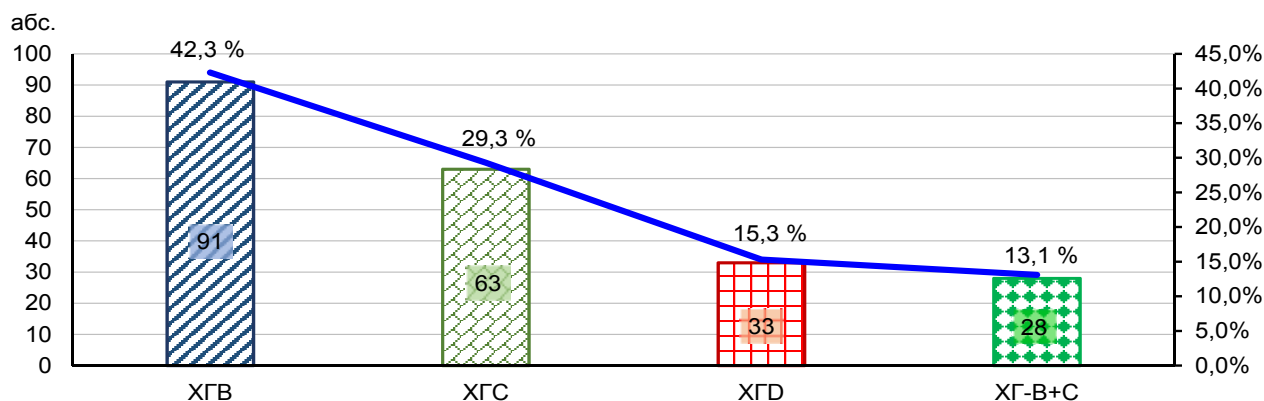


РИС. 1. Распределение пациентов с хроническими вирусными гепатитами ($n = 215$) по этиологическому агенту (абс./%)

гепатита В (ХГВ, ХГД и ХГВ + ХГС) зафиксирована у 152 (70,7 %), ассоциация с вирусом гепатита С (ХГС и ХГВ + ХГС) – у 91 (42,3 %) пациента ($p < 0,05$).

Для выявления наличия и степени формирования фиброза были оценены результаты УЗИ пациентов (табл. 1).

Как свидетельствуют результаты исследования, среди всех 215 пациентов с ХВГ признаки фиброза печени не были обнаружены у 9 (4,2 %), в том числе с ХГВ – у 7 (7,7 %) и с ХГС – у 2 (3,2 %). Явления фиброза различной степени выраженности были диагностированы у 206 (95,8 %) соответствующих больных, в том числе на стадии F1 – у 32 (14,9 %) пациентов, на стадии F2 – у 72 (33,5 %), на стадии F3 – у 61 (28,3 %), на стадии F4 – у 41 (19,1 %).

Отдельные нозологические формы ХВГ характеризовались следующими проявлениями фиброза печени. ХГВ на стадии F1 был выявлен у 21 (23,1 %) пациента, у 33 (36,3 %) диагностирован умеренный фиброз (стадия F2), у 25 (27,5 %) отмечена стадия F3, у 5 (5,5 %) – стадия F4. Среди пациентов с ХГС на стадии F1 были выявлены 11 (17,5 %) пациентов, на стадии F2 – 31 (49,2 %), на стадии F3 – 15 (23,8 %), на стадии F4 – 4 (6,3 %). Для пациентов с ХГД

соответствующее распределение выглядело следующим образом: у 7 (21,2 %) выявлен умеренный фиброз (стадия F2); у 11 (33,3 %) – стадия F3, у 15 – стадия F4 (45,5 %). Для хронической микст-инфекции (ВГВ + ВГС) лишь у 1 больного был диагностирован умеренный фиброз (F2), у 10 (35,7 %) – стадия F3, у 17 (60,7 %) – стадия F4.

Таким образом, анализ результатов ультразвукового исследования пациентов свидетельствует об усугублении фиброза при ассоциировании различных форм хронических вирусных гепатитов, что отчетливо проявляется при хроническом гепатите D и микст форме ХГВ + ХГС.

Сопряженный анализ генотипов ХГС с развитием фиброза печени показал, что наиболее неблагоприятное развитие инфекционного процесса отмечается при генотипе 1b, частота выявления которого нарастает с прогрессированием стадии ХГС (табл. 2). Суммарный показатель для всех стадий этого генотипа был выявлен у 66 (72,5 %) пациентов; а у генотипа 3a был существенно ниже – 17 (18,7 %) пациентов ($p < 0,001$). Генотипы 2 и 1a выявлялись лишь у 7 (7,7 %) и 1 (1,1 %) соответственно.

Известно, что при гепатите D развитие инфекционного процесса обусловлено наличием и взаи-

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХВГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ
И СТЕПЕНИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА, АБС. (%)

Наличие и степень формирования фиброза	Этиология ХВГ				
	ХГВ	ХГС	ХГД	ХГВ + ХГС	Всего ХВГ
F0	7 (7,7)	2 (3,2)	–	–	9 (4,2)
F1	21 (23,1)	11 (17,5)	–	–	32 (14,9)
F2	33 (36,3)	31 (49,2)	7 (21,2)	1 (3,6)	72 (33,5)
F3	25 (27,5)	15 (23,8)	11 (33,3)	10 (35,7)	61 (28,3)
F4	5 (5,5)	4 (6,3)	15 (45,5)	17 (60,7)	41 (19,1)
Итого	91	63	33	28	215

ТАБЛИЦА 2

ГЕНОТИПЫ ВГС У БОЛЬНЫХ (ХГС И ХГВ + ХГС) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ХГС, АБС. (%)

Генотипы	Стадии ХГС					Всего
	F0	F1	F2	F3	F4	
1b	1 (50,0)	4 (36,4)	23 (71,9)	20 (80,0)	18 (85,7)	66 (72,5 ± 4,7)
3a	1 (50,0)	4 (36,4)	6 (18,7)	4 (16,0)	2 (9,5)	17 (18,7 ± 4,1)
2	–	3 (27,2)	3 (9,4)	–	1 (4,8)	7 (7,7 ± 2,8)
1a	–	–	–	1 (4,0)	–	1 (1,1 ± 1,1)
Итого	2	11	32	25	21	91

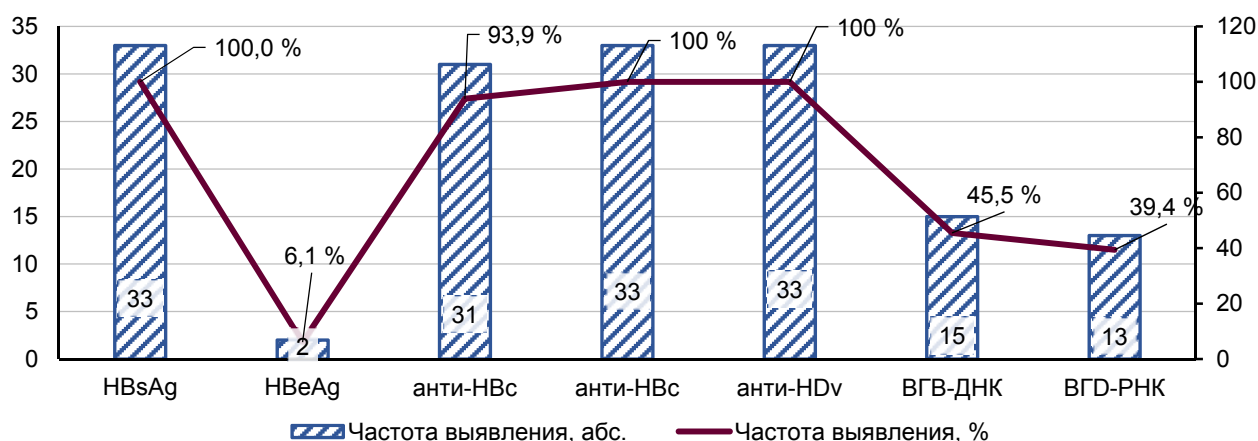


РИС. 2. Частота выявления маркеров ВГВ и ВГД с ХГД, % (n = 33)

модействием двух этиологических агентов — ВГВ и ВГД; следовательно, выявляя маркеры этих вирусов, можно судить о том, какой из них активнее участвует в поражении печени. Исходя из этого нами был проанализирован маркерный профиль у 33 пациентов с ХГД (рис. 2).

Данные, представленные на рисунке 2, показывают, что при наличии у всех обследованных HBsAg антиген «инфекционности» ВГВ — HBeAg — был выявлен только у 2 (6,1 %) пациентов с ХГД. При этом антитела к данному антигену — анти-HBe — обнаруживались у всех больных. Анти-HDV также выявлены у всех 33 (100,0 %) пациентов. С помощью полимеразной цепной реакции ДНК ВГВ была амплифицирована из 15 (45,5 %) образцов; при этом у всех пациентов был выявлен только D-генотип HBV. РНК при ВГД удалось амплифицировать из 13 (39,4 %) образцов. При филогенетическом анализе все изоляты HDV принадлежали к генотипу 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические вирусные гепатиты являются одной из распространённых причин заболеваний печени и являются одной из важнейших проблем здравоохранения в мире [8, 9]. Важными особенностями хронических гепатитов являются их латентное течение [8–10], широкое распространение, существенные экономические затраты на диагностику и лечение [10]. Согласно расчётным данным ВОЗ, сотни миллионов человек в мире инфицированы вирусами гепатита [8]. Подавляющее большинство зарегистрированных случаев — хроническая инфекция, в том числе так называемые «носители анти-HCV», являющиеся больными хроническим гепатитом С [11–13].

В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов в Хорезмской области Республики Узбекистан преобладает хронический гепатит В — как в виде ХГВ-моноинфекции

(42,3 %), так и в ассоциации с другими формами ХВГ (70,7 %). Хронический гепатит С в структуре ХВГ представлен в виде моноинфекции в 63 (29,3 %) случаями и выявлен в ассоциации с другими формами ХВГ в 42,4 % случаев. Следующим по частоте встречаемости является хронический гепатит D (15,3 %). Явления фиброза в различной степени выраженности в целом были отмечены у 95,8 % больных ХВГ, в частности на стадии F1 — у 14,9 %, на стадии F2 — у 33,5 %, на стадии F3 — у 28,3 %, на стадии F4 — у 19,1 %. Вместе с тем явления фиброза усугубляются при ассоциировании различных форм хронических вирусных гепатитов, т. е. при хроническом гепатите D и ХГВ + ХГС. У пациентов с ХГС доминирующим генотипом является генотип 1b вируса гепатита С. Частота выявления генотипа 1b ВГС нарастает с прогрессированием стадии ХГС, т. е. ассоциируется с большей частотой формирования клинически значимого фиброза печени. Филогенетический анализ показывает, что у пациентов с хроническим гепатитом D все амплифицированные изоляты принадлежали D-генотипу HBV, а изоляты HDV — генотипу 1.

Полученные данные позволяют составить объективное представление о распространённости ХВГ, этиологической структуре и разработать новые подходы к диагностике и лечению на более высоком уровне медицинской помощи населению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные являются определённым ориентиром для службы здравоохранения Узбекистана и могут способствовать решению возникающих проблем при реализации Стратегии ВОЗ и директивных документов Правительства Республики Узбекистан в отношении хронических вирусных гепатитов [14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камиллов Ф.Х., и др. Частота встречаемости различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов и циррозов печени. *Инфекция, иммунитет и фармакология*. 2010; (1-2): 102-105. [Kamilov FK, et al. Frequency of various etiological forms of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Infektsiya, immunitet i farmakologiya*. 2010; (1-2): 102-105. (In Russ.)].
2. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ихтиярова Г.А., Каримова М.Т. Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных: распространенность, течение и исходы (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2021; 13(2): 29-37 [Akhmedova MD, Tashpulatova SA, Ikhtiyarova GA, Karimova MT. Chronic viral hepatitis B and D in pregnant women: Course and outcomes (review). *Journal Infectology*. 2021; 13(2): 29-37. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-29-37
3. Ахмедова А.Х., Иноятлова Ф.И., Валиева Н.К. Маркерный профиль HBV-инфекции у детей, больных хроническим гепатитом В, с задержкой полового развития. Вирусные гепатиты — достижения и новые перспективы: Сборник материалов XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.; 2019: 11-13. [Akhmedova AKh, Inoyatova FI, Valieva NK. Marker profile of HBV infection in children with chronic hepatitis B with delayed puberty. *Virusnye gepatity — dostizheniya i novye perspektivy: Sbornik materialov XII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow; 2019: 11-13. (In Russ.)].
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.; 2003. [Shakhgildyan IV, Mikhailov MI, Onishchenko GG. *Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention)*. Moscow; 2003. (In Russ.)].
5. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В., Гантулга Д., Мирошниченко И.А., Erdenebayar N., и др. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; (1): 9-16. [Savilov ED, Malov SI, Malov IV, Gantulga D, Miroshnichenko IA, Erdenebayar N, et al. Epidemiologic manifestations of viral hepatitis C in representatives of Caucasian and Mongoloid races. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; (1): 9-16. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-2016-1-9-17
6. Малов С.И., Малов И.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Кувшинов А.Г., Марш П.Н., и др. Применение комбинации альфа-фетопротейна и остеопонтина для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(10): 607-612. [Malov SI, Malov IV, Dvornichenko VV, Rasulov RI, Kuvshinov AG, Marche PN, et al. Application of alpha-fetoprotein and osteopontin combination for early diagnosis of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64(10): 607-612. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-607-612
7. Menner AS, Kinkel HT, Dixit SM, Morrison A, Rieke B, Küpper T. Prevalence and behavioural risk factors for hepatitis B in Upper Dolpo, Nepal. *J Public Health*. 2019; 20(3): 481-488. doi: 10.1007/s10389-019-01152-7
8. Информационный бюллетень ВОЗ, июль 2019. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65(4). [WHO fact sheet, July 2019. *Social Aspects of Population Health*. 2019; 65(4). (In Russ.)]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1093/30/lang,ru/> [дата доступа: 27.02.2023].
9. Всемирная организация здравоохранения. Генатум Д. [World Health Organization Hepatitis D. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [дата доступа: 27.02.2023].
10. Голубовская О.А., Пронюк К.Е. Достижения и проблемы на пути элиминации гепатита С в рамках Глобальной стратегии ВОЗ. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018; 7(3): 382-388. [Golubovskaya OA, Pronyuk KE. Achievements and challenges of elimination of hepatitis C in the framework of WHO Global Strategy. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2018; 7(3): 382-388. (In Russ.)].
11. Вирусный гепатит. Доклад секретариата Всемирной организации здравоохранения. 134 сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 10.5 повестки дня. EB134.R18 от 25.01.2014. [Viral hepatitis. Report of the Secretariat of the World Health Organization. 134th World Health Assembly. Item 10.5 of the Agenda. EB134.R18 d.d. 25.01.2014].
12. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант; 2011 [Zhdanov KV, Lobzin YuV, Gusev DA, Kozlov KV. *Viral hepatitis*. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)].
13. Савилов Е.Д., Чemezova Н.Н., Астафьев В.А., Малов И.В., Малов С.И., Гаврилова Т.А., и др. Парентеральные вирусные гепатиты в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 148-153. [Savilov ED, Chemezova NN, Astafev VA, Malov IV, Malov SI, Gavrilova TA, et al. Parenteral viral hepatitis in the Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 148-153. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.22
14. О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций: Постановление Президента Республики Узбекистан от 16.05.2022. [On the improving measures to counteract the spread of certain topical viral infections: Decree of the President of the Republic of Uzbekistan d.d. 16.05.2022. (In Russ.)]. URL: <https://president.uz/ru/lists/view/5203> [дата доступа: 27.02.2023].

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Юсупов Шавкат Рахимбаевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Ташкентская медицинская академия Минздрава Республики Узбекистан, Ургенчский филиал. ORCID: 0009-0000-7106-8780

Аитов Курбан Аитович – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8612-0948

Савилов Евгений Дмитриевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». ORCID: 0000-0002-9217-6876

Абдуллаева Дилфуза Кадамовна – ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и фтизиатрии, Ташкентская медицинская академия Минздрава Республики Узбекистан, Ургенчский филиал. ORCID: 0009-0006-1002-6409

Умиров Сафар Эргашевич – д.м.н., доцент курса «Проблемы ВИЧ-инфекции» при кафедре эпидемиологии, Ташкентская медицинская академия Минздрава Республики Узбекистан, Ургенчский филиал. ORCID: 0009-0005-9984-5111

Для переписки

Аитов Курбан Аитович, aitov@mail.ru

Получена 09.09.2022

Принята 05.03.2023

Опубликована 10.06.2023

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Shavkat R. Yusupov – Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Urgench Branch, Tashkent Medical Academy. ORCID: 0009-0000-7106-8780

Kurban A. Aitov – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8612-0948

Evgeniy D. Savilov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0000-0002-9217-6876

Dilfuza K. Abdullayeva – Teaching Assistant at the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Phthysiology, Urgench Branch, Tashkent Medical Academy. ORCID: 0009-0006-1002-6409

Safar E. Umirov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the course «Problems of HIV infection» at the Department of Epidemiology, Urgench Branch, Tashkent Medical Academy. ORCID: 0009-0005-9984-5111

Corresponding author

Kurban A. Aitov, aitov@mail.ru

Received 09.09.2022

Accepted 05.03.2023

Published 10.06.2023

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Ткачук Е.А.^{1,2}, Барыкова Д.М.^{3,4}, Семинский И.Ж.¹, Астахова Т.А.², Ильина А.Б.⁴,
Ван Н.Н.⁴, Костик Т.Б.⁴, Алексеев А.В.¹, Мангатаев М.Б.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

³ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

⁴ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В работе описан клинический случай миодистрофии Дюшенна в стадии манифестации клинических проявлений. Рассмотрены проблемы диагностики мутаций в гене *DMD*. Приведены клинические и лабораторные данные при миодистрофии Дюшенна. Отмечено, что трудность клинической диагностики миодистрофии Дюшенна связана с наличием доклинического периода, в котором основным диагностическим маркером является повышение трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, а также с разной степенью тяжести клинических проявлений. Отмечена низкая настороженность врачей к наследственной патологии на доклиническом этапе заболевания. Молекулярно-генетическая диагностика затруднена из-за большого размера гена *DMD*, который при нарушении рамки считывания даёт большое количество различных вариантов мутаций. Выявлено, что современная патогенетическая терапия данного заболевания малоэффективна, а наиболее перспективными направлениями этиологического лечения являются генотерапия и клеточные технологии. Сложности диагностики наследственных миодистрофий связаны с низкой осведомлённостью и настороженностью врачей в отношении наследственной патологии. Для эффективного лечения пациентов с миодистрофией Дюшенна необходимо внедрение в лечебную деятельность этиологических методов лечения.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин

Для цитирования: Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Ильина А.Б., Ван Н.Н., Костик Т.Б., Алексеев А.В., Мангатаев М.Б. Клинический случай миодистрофии Дюшенна. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52

CLINICAL CASE OF DUCHENNE MYODYSTROPHY

Tkachuk E.A. ^{1,2}, Barykova D.M. ^{3,4}, Seminsky I.Z. ¹, Astakhova T.A. ², Ilyina A.B. ⁴, Van N.N. ⁴, Kostik T.B. ⁴, Alekseev A.V. ¹, Mangataev M.B. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

⁴ Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case of Duchenne myodystrophy at the stage of clinical manifestation. The problems of diagnosing mutations in the *DMD* gene are considered. Clinical and laboratory data for Duchenne myodystrophy are described. It is noted that the difficulty of clinical diagnosis of Duchenne myodystrophy is associated with the presence of a preclinical period, when the main diagnostic marker is an increase in transaminases, lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase, as well as with varying degrees of severity of clinical manifestations. Low alertness of doctors to hereditary pathology at the preclinical stage was noted. Molecular genetic diagnosis is difficult due to the large size of the *DMD* gene, which provides a large number of different mutation variants at the reading frame shift. It is found that modern pathogenetic therapy of this disease is ineffective, and the most promising methods of etiological treatment are gene therapy and cell technologies. Difficulties in diagnosing hereditary myodystrophy are associated with low awareness and alertness of doctors to hereditary pathology. For effective treatment of patients with Duchenne myodystrophy, it is necessary to introduce etiological methods into treating activity.

Key words: *Duchenne myodystrophy, DMD gene, dystrophin*

For citation: Tkachuk E.A., Barykova D.M., Seminsky I.Z., Astakhova T.A., Ilyina A.B., Van N.N., Kostik T.B., Alekseev A.V., Mangataev M.B. Clinical case of Duchenne myodystrophy. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52

АКТУАЛЬНОСТЬ

Миодистрофии и миопатии — большая разнородная группа наследственных заболеваний, многие из которых имеют тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз [1]. Данная группа заболеваний приводит к первичному поражению скелетной мускулатуры. Отвечают за развитие миодистрофий более 30 генов [2].

Данная группа заболеваний имеет полиморфную клиническую картину, разные сроки манифестации, степень тяжести и прогноз. Корреляции между влиянием гена и клиническими проявлениями на данный момент недостаточно исследованы [3]. По мнению некоторых авторов, «нестандартные полиорганные проявления, которые пока мало изучены с точки зрения корреляций между геном/белком и фенотипом, между экзоном и типом мутации, а также низкая информированность медицинских работников, приводят к поздней диагностике, сложностям в проведении дифференциально-диагностических мероприятий, и следовательно, к несвоевременному и низкому качеству оказания лечебной и профилактической помощи семьям с такими заболеваниями» [2].

ВВЕДЕНИЕ

Миодистрофия Дюшенна — X-сцепленное наследственное заболевание, характеризующиеся постепенной гибелью мышечных волокон. Причина заболевания заключается в мутации гена *DMD* (дистрофин). Этот ген кодирует одноименный белок (рис. 1), является одним из самых больших генов человека и связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивая механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при сокращении [4]. В связи с этим белок дистрофин участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после напряжения [5].

Мутации в гене *DMD* изменяют структуру или функцию дистрофина. Миоциты без достаточного количества дистрофина повреждаются, так как мышцы многократно сокращаются и расслабляются при работе. Повреждённые волокна со временем ослабевают и гибнут, что приводит к мышечной слабости и нарушениям работы сердечной мышцы. Мутации, которые приводят к аномальной версии дистрофина, сохраняющей некоторые функции, обычно вызывают мышечную дистрофию Беккера, в то время как мутации, препятствующие выработке любого функционального дистрофина, обычно вызывают мышечную дистрофию Дюшенна [6]. При прогрессировании

заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью [5].

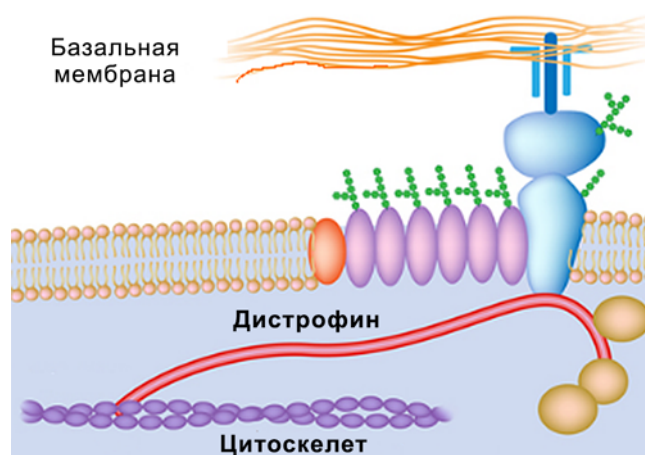


РИС. 1. Белок дистрофин в мышечном волокне [6]

Ген *DMD* расположен в X-хромосоме и наследуется по рецессивному типу. В связи с этим болеют в основном мужчины, а женщины являются носительницами, хотя иногда у женщин-носительниц отмечаются мышечная слабость, судороги, повышенный риск развития аномалий сердца по типу кардиомиопатий. Теоретически женщина может болеть миодистрофией Дюшенна, в случае если она гомозиготна по мутантному гену *DMD*, т. е. у неё два таких мутантных гена [6]. Приблизительно в 8 % случаев миодистрофия Дюшенна может наблюдаться у женщин, которые являются носителями дефектного гена. Это связано с инактивацией (лайонизацией) X-хромосомы, либо возникает при регулярной или мозаичной формах синдрома Шерешевского — Тернера. В этом случае клинические проявления дебютируют в период гормональных перестроек (беременность, менархе, климакс). Заболевание протекает в более лёгкой форме [7].

Миодистрофия Дюшенна вместе с миодистрофией Беккера, которая является более лёгкой версией мутации в гене *DMD*, встречаются с частотой 1 на 3500–5000 новорождённых мальчиков во всём мире. Ежегодно в США рождается от 400 до 600 мальчиков с такими заболеваниями [6]. Данные по заболеваемости в России на данный момент отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мальчик в возрасте 14 лет, поступил в отделение неврологии ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (ОГАУЗ ГИМДКБ) 30.11.2022 с жалобами на повышенную утомляемость, тетрапарез.

Анамнез. Ребёнок от первой беременности, первых родов. Со слов матери, беременность про-

текала без осложнений. Роды в срок, самостоятельные; ребёнок в головном предлежании. Вес при рождении 3400 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 6–8 баллов. К груди приложен сразу после рождения. Вскармливание грудное до 1 года 1 месяца. Ходит с 1 года 4 месяцев, фразовая речь с 2 лет. До 2013 г. вакцинирован по календарю прививок, с 2013 г. имеет медицинский отвод в связи с основным заболеванием. При сборе генеалогического анамнеза наследственной патологии не выявлено. В настоящий момент ребёнок является инвалидом.

В 2,5 года у ребёнка при госпитализации по поводу тяжёлого течения острого инфекционного вирусного заболевания было выявлено повышение креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Показатели сочли за случайные, при консультации невролога никаких нарушений не выявлено.

Повышенные показатели АЛТ и АСТ были отмечены также в 2013 г. В связи с этим в апреле 2013 г. был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: гепатит неуточнённый. Однако инфекционная природа заболевания не подтвердилась, и ребёнок был переведён в отделение гастроэнтерологии ОГАУЗ ГИМДКБ. В качестве лечения получал урсофальк, что привело к некоторому снижению показателей АЛТ и АСТ. Консультация невролога выявила миопатию неуточнённого генеза, после чего пациент был направлен на стационарное обследование в отделение неврологии в сентябре 2013 г. На фоне лечения положительной динамики не наблюдалось. При последующей госпитализации в августе 2014 г. была выполнена ДНК-диагностика, которая не выявила частых делеций в гене, вызывающем миодистрофию Дюшенна. Госпитализирован в сентябре 2020 г. с жалобами на нарастание мышечной слабости, нарушение походки, частые падения, потерю веса. Проведённая терапия результатов не дала. После консультации генетика в августе 2021 г. направлен на молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ МГНЦ) на секвенирование ДНК с помощью панели «Limb-Girdle Muscular Dystrophies» с анализом 95 экзонов. В полученном результате патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, являющихся наиболее вероятной причиной заболевания, не выявлено. Однако в интроне 46 гена *DMD* (NM 004006.2) в положении chrX:31950196C>T в сайте кодирующей ДНК выявлены вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности 6762+1G>A, являющиеся возможной причиной заболевания. Дано заключение по диагнозу (16.11.2021): миодистрофия Дюшенна, вариант нуклеотидный последовательности в интроне 46 гена *DMD*.

Материал близких родственников отправлен на молекулярно-генетическую диагностику. В результате выявлена аналогичная мутация у матери пациента в гетерозиготном состоянии (носительство). Второй ребёнок в данном браке (девочка) данной мутации не имеет и является здоровой. Ввиду сцепленности мутации с X-хромосомой отец не обследован (здоров).

Настоящая госпитализация (30.11.2022) была плановой.

Объективно. Общее состояние среднетяжёлой степени. Самочувствие страдает (настроение снижено). Сознание ясное. Положение активное в постели (ребёнок сидит на постели, играет в телефоне в компьютерные игры, на вопросы отвечает односложно, интереса к общению не проявляет, зрительного контакта избегает). Температура в аксиллярной области – 36,7 °С. Артериальное давление – 110/68 мм рт. ст. Телосложение астеническое. Рост 145 см, вес 28,3 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 14,4 кг/м². Кожа бледная, сухая. Высыпания отсутствуют. Видимые слизистые обычного цвета, блестят. Катаральных явлений нет. Слизистая оболочка ротовой полости бледно-розовая, блестящая. Налёта на миндалинах нет. Лимфатические узлы не увеличены, подвижны, мягкой консистенции. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Со стороны мышечной системы отмечается явная дистрофия. Со стороны костно-суставной системы отмечается двусторонняя контрактура коленных суставов. Патологии со стороны остальных систем не отмечено.

Неврологический статус. I пара (*nn. olfactorii*): обоняние в норме; II пара (*nn. optici*): зрение в норме, поля зрения сохранены; III пара (*nn. oculomotorici*), IV пара (*nn. trochleare*), VII пара (*nn. abducens*): произвольные движения глаз в полном объёме, зрачки одинаковые, ширина зрачков соответствует освещению; V пара (*nn. trigemini*): чувствительность на лице сохранена, сила жевательных мышц в норме; VI пара (*nn. faciale*): лицо симметрично; VIII пара (*nn. vestibulocochleare*): слух сохранен, нистагм отсутствует; IX пара (*nn. accessorii*): движения сохранены в полном объёме; X пара (*nn. hypoglossi*): язык по средней линии.

Двигательная система. Объём активных движений в конечностях ограничен. Сухожильные рефлексы в норме; клonusы, патологически и менингеальные рефлексы отсутствуют; брюшные рефлексы снижены. Сила мышц в руках составляет 4 балла, в ногах – 3 балла. Отмечается явная гипотрофия.

Чувствительных нарушений нет.

Система координации. Ребёнок самостоятельно не ходит. Из кресла на кровать пересаживается самостоятельно. Сидит и по кровати передвигается с помощью рук. Пальценосовую пробу выполняет точно. Коленопяточную пробу не выполняет.

Вегетативная система. Гипергидроз, акроцианоз отсутствуют, тазовые нарушения не выявлены. Дермографизм красный нестойкий.

Психическая сфера. Речь не изменена. Контакт доступен. В пространстве, времени, собственной личности ориентирован правильно. Команды выполняет.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови и мочи в норме. В биохимическом анализе крови: АСТ — 85 МЕ/л, АЛТ — 97 МЕ/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1015 МЕ/л, щелочная фосфатаза — 90,15 Ед/л, креатинкиназа — 3529,37 Ед/л.

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия умеренная, гипертрофия правого желудочка.

Рентгенография грудной клетки: рентген-признаков патологических изменений органов грудной клетки на момент исследования не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы: выявлена спленомегалия.

На эхокардиографии патологии не выявлено.

Ребёнок проконсультирован узкими специалистами.

Получает следующее лечение. Режим общий. Питание по общему варианту диеты. Физиотерапия не показана. Преднизолон 30 мг в растворе 100 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно № 10; раствор Левокарнитина (элькар) 500 мг в растворе 100 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно № 10; лечебная физкультура.

В результате госпитализации состояние без перемен. Ребёнок выписан, рекомендовано наблюдение участкового педиатра и узких специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностика миодистрофии Дюшенна по клинической картине достаточно сложна. Клинические проявления варьируют от тяжёлых при миодистрофии Дюшенна до более лёгких форм при миодистрофии Беккера. Основные клинические проявления манифестируют в зависимости от степени тяжести заболевания в возрасте 2–3 лет. До этого возраста происходящий в организме ребёнка интенсивный рост мышц скрывает дистрофические процессы, поэтому заболевание на доклинической стадии развития не распознаётся [8]. Однако клинициста могут насторожить задержка речевого и моторного развития. По данным некоторых авторов [9], ребёнок начинает держать голову позже 8 месяцев, самостоятельно ходить после 18 месяцев. Как правило, повышение уровня АЛТ, АСТ, КФК и ЛДГ обнаруживается случайно при обращении за медицинской помощью по другому поводу (чаще острые инфекционные заболевания). При этом повышение КФК происходит в сотни раз, АЛТ и АСТ — в десятки раз, ЛДГ — в несколько раз и не связано с поражением печени [9].

Основное диагностическое значение имеют картирование и молекулярно-генетические исследования наличия мутаций в гене *DMD*.

Около двух третей мутаций гена-дистрофина — это делеции одного или нескольких экзонов. При этом чёткой корреляции между степенью делеции и тяжестью заболевания не обнаружено. В любом случае делеции приводят к сдвигу рамки считывания [10]. В связи с тем, что ген *DMD* достаточно большой, это практически всегда приводит к изменению структуры белка дистрофина и вариантам клинического течения.

В литературе описаны случаи гонадного и соматического мозаицизма при миодистрофии Дюшенна [11, 12].

Несмотря на сложности молекулярно-генетической диагностики, основной проблемой при миодистрофии Дюшенна является проблема поиска эффективного лечения (этиологического и патогенетического). Так как основными патогенетическими звеньями развития заболевания являются гибель миоцитов и выход протеолитических ферментов (таких как кальпаина) [2, 14], воспаление, реактивная репаративная регенерация (постнатальный рабдомиогистогенез), замещение миоцитов соединительной и жировой тканями (ложная гипертрофия), утрата функций [2, 15], то основная патогенетическая терапия будет направлена на эти звенья патогенеза. Однако известные на сегодня методы патогенетической терапии малоэффективны, в связи с чем необходима разработка новых этиологических методов лечения.

Сегодня уже разработаны теоретические подходы к клеточной терапии (рис. 2) [2].

Они включают клеточные и генотерапевтические методы в зависимости от вида мутации у пациента: при миссенс-мутации возможна посттрансляционная коррекция дефектного белка белками-шаперонами либо заместительная клеточная терапия; при нонсенс-мутациях возможно применение методики пропуска экзона и т. д. [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика наследственных миодистрофий достаточно сложна [16]. Причиной этому является низкая осведомлённость врачей и отсутствие настороженности в плане диагностики наследственной патологии. Несмотря на это основной проблемой оказания эффективной медицинской помощи пациентам является всё же разработка эффективных методов лечения. На сегодняшний день мы обладаем значительными теоретическими познаниями в лечении наследственной патологии, в частности миодистрофий [2, 13]. Однако разработка практических технологий лечения значительно отстаёт, что требует особого внимания со стороны организаторов здравоохранения.

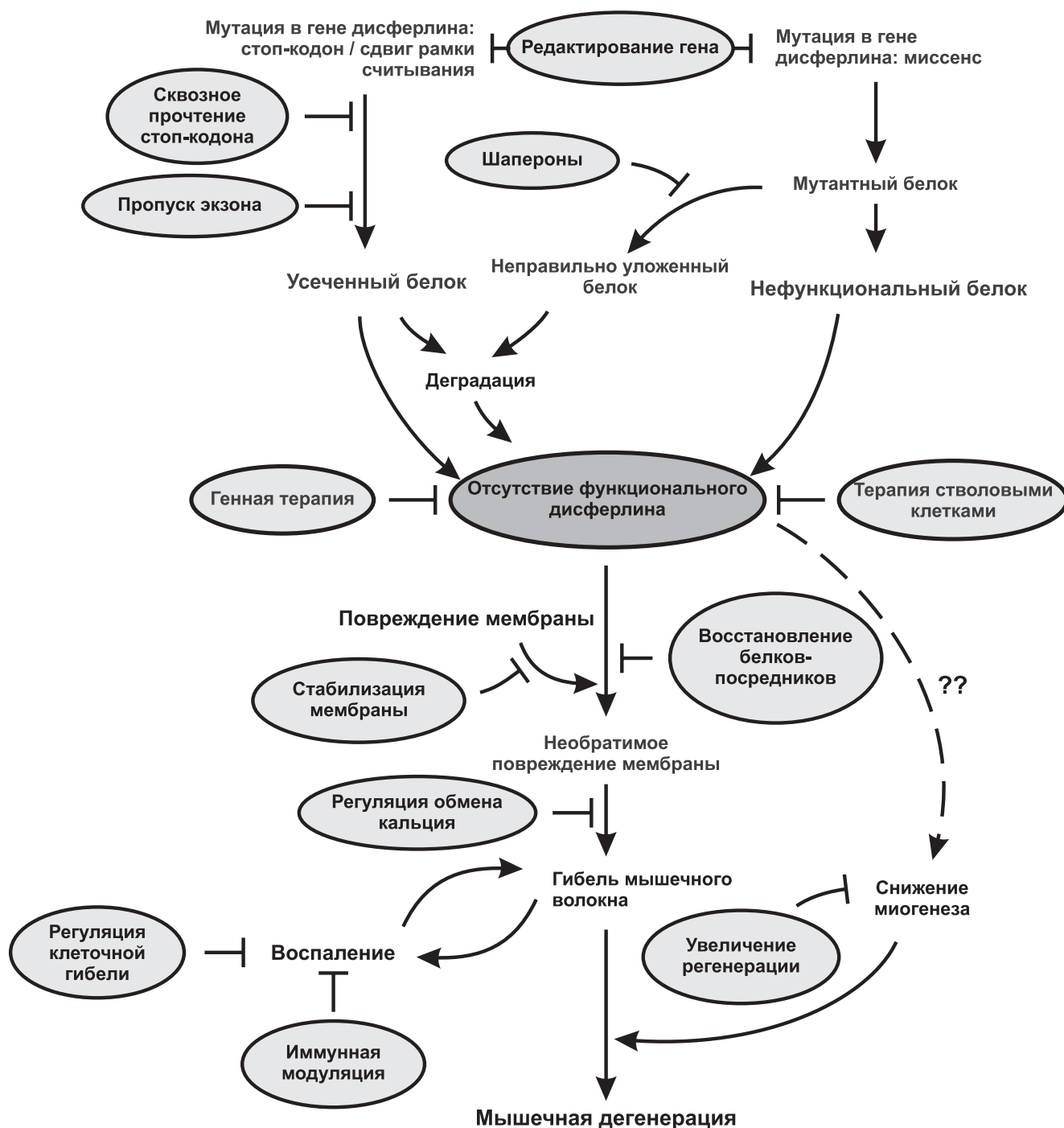


РИС. 2. Потенциально возможные терапевтические стратегии лечения миодистрофии Дюшенна [2, 13]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Царькова С.А., Ушакова Р.А., Громада Н.Е., Косенкова М.И., Мусалова О.Р. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – Беккера. Трудности диагностики. *Доктор.Ру.* 2020; 19(10): 61-65 [Tsarkova SA, Ushakova RA, Gromada NE, Kosenkova MI, Musalova OR. Progressive Duchenne – Becker muscular dystrophy. Challenges with diagnosis. *Doctor.Ru.* 2020; 19(10): 61-65. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-61-65

2. Деев Р.В., Мавликеев М.О., Бозо И.Я., Пулин А.А., Еремин И.И. Генно-клеточная терапия наследственных заболеваний мышечной системы: современное состояние вопроса. *Гены и клетки.* 2014; IX(4): 6-33. [Deev RV, Mavlikeev MO, Bozo IYa, Pulin AA, Eremin II. Gene- and cell-based therapy of muscle system hereditary disorders: State-of-art. *Genes and Cells.* 2014; IX(4): 6-33. (In Russ.)].

3. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: The 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1): 1-12.

4. *Muscular dystrophy, Duchenne type; DMD (#310200)*. URL: <https://www.omim.org/entry/310200> [date of access: 05.05.2023].

5. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002; 82(2): 291-329. doi: 10.1152/physrev.00028.2001

6. *Duchenne and Becker muscular dystrophy*. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy/#causes> [date of access: 05.05.2023].

7. Rutkove SB, Kapur K, Zaidman CM, Wu JS, Pasternak A, Madabusi L, et al. Electrical impedance myography for assessment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2017; 81(5): 622-632. doi: 10.1002/ana.24874

8. Fayssol A, Abasse S, Silverston K. Cardiac involvement classification and therapeutic management in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017; 4(1): 17-23. doi: 10.3233/JND-160194

9. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020; 9(5): 341-360. doi: 10.2217/ceer-2019-0171.

10. Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD. Skeletal, cardiac, and smooth muscle fail-

ure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1996; 14(1): 7-12. doi: 10.1016/0887-8994(95)00251-0

11. Jones GE, Witkowski JA. Membrane abnormalities in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1983; 58(2): 159-174. doi: 10.1016/0022-510x(83)90214-9

12. Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, Schneider NR, Milsark IW, Katz KS, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1990;46(4):672-681.

13. *Therapeutic strategies*. URL: <https://www.jain-foundation.org/research/dysferlin-background/therapeutic-opportunities> [date of access: 05.05.2023].

14. Miller JB, Girgenrath M. The role of apoptosis in neuromuscular diseases and prospects for anti-apoptosis therapy. *Trends Mol Med*. 2006; 12(6): 279-286. doi: 10.1016/j.molmed.2006.04.003

15. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(7): 379-390. doi: 10.1038/nrneuro.2011.81

16. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 60-71 [Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 60-71. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2023-1-60-71

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Барыкова Дарья Михайловна – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница»; врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-4258-1475

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient's legal representative for analysis and publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Darya M. Barykova – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Geneticist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4258-1475

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Астахова Татьяна Александровна – врач-генетик, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». ORCID: 0000-0003-1427-4734

Ильина Алена Борисовна – заведующая психоневрологическим отделением, врач-невролог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-5444-5086

Ван Надежда Николаевна – врач-невролог детского психоневрологического отделения, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0009-0006-5377-962X

Костик Татьяна Борисовна – врач-невролог детского психоневрологического отделения, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0009-0000-0608-6122

Алексеев Александр Вадимович – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0000-9911-630X

Мангатаев Михаил Бадмаевич – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0005-9363-5068

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova – Geneticist, Researcher Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0000-0003-1427-4734

Alena B. Ilyina – Head of the Neuropsychiatric Department, Neurologist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5444-5086

Nadezhda N. Van – Neurologist at the Pediatric Neuropsychiatric Department, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0009-0006-5377-962X

Tatyana B. Kostik – Neurologist at the Pediatric Neuropsychiatric Department, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0009-0000-0608-6122

Alexander V. Alekseev – Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0000-9911-630X.

Mikhail B. Mangataev – Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0005-9363-5068

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 05.05.2023

Принята 16.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 05.05.2023

Accepted 16.05.2023

Published 10.06.2023

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

ВОСПАЛЕНИЕ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС: ЛЕКЦИЯ 1 (АЛЬТЕРАЦИЯ, СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Лекция посвящена одному из самых широко распространённых типовых процессов в патологии и медицинской практике – воспалению, а также его негативным последствиям, что и определяет актуальность данной темы. Воспаление является основой подавляющего числа заболеваний, сочетает в себе как защитные, так и повреждающие элементы. Данная двойственность процесса подчёркивается на протяжении всей лекции. Акцентируется внимание как на роли воспаления как протективного механизма, так и на его негативных последствиях. В первой части лекции описаны причины и механизмы, приводящие к развитию воспаления, последствия повреждения тканей (ацидоз, гиперонкия, гиперосмия, синтез и выделение медиаторов). Значительное внимание уделено источникам, а также различным аспектам действия медиаторов воспаления, в особенности цитокинов, имеющих как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. Показана логическая взаимосвязь в процессе смены фаз микроциркуляторных изменений в воспалительном очаге (спазм микрососудов, артериальная гиперемия, венозная гиперемия, стаз). Изменения микроциркуляторного кровотока закономерно сопровождаются повышением проницаемости сосудов и развитием экссудации. Охарактеризованы механизмы повышения сосудистой проницаемости на раннем и позднем этапах. Приведены свойства основных видов экссудатов и особенности их формирования.

Ключевые слова: воспаление, альтерация, цитокины, нейтрофилы, макрофаги, медиаторы, флогоген, экссудация

Для цитирования: Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 53-64. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-53-64

INFLAMMATION AS A FUNDAMENTAL PATHOLOGICAL PROCESS: LECTURE 1 (ALTERATION, VASCULAR REACTIONS)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Inflammation is the most widespread pathological process in medical practice. It is the basis for the vast majority of diseases. In this connection, the topic is actual for any medical student, as well as for a doctor of any specialty. Local signs of inflammation (redness, swelling, heat, pain, dysfunction) were described more than two thousand years ago. Like any typical pathological process, inflammation includes protective and damaging reactions. Their knowledge is very important for understanding the pathogenesis of inflammatory diseases. The first part of the lecture describes the causes and mechanisms causing the development of inflammation, as well as the consequences of tissue damage (acidosis, hyperonkia, hyperosmia, synthesis and release of inflammatory mediators). Inflammatory mediators are biologically active substances which regulate all reactions in the focus of inflammation. Various cells (neutrophils, macrophages, lymphocytes, endothelial cells, hepatocytes, etc.) can be sources of mediators. By origin, mediators are divided into cell-derived (biogenic amines, derivatives of arachidonic acid, lysosomal enzymes and reactive oxygen species, cytokines) and plasma-derived (components of the complement system, kinins and the hemostasis system). There are pro-inflammatory (they increase inflammatory response) and anti-inflammatory mediators. The influence of inflammatory mediators causes the changes in microcirculatory blood flow (vasospasm, arterial hyperemia, venous congestion, stasis) and development of the exudation. Exudation is caused by an increase in the permeability of microvessels, its mechanisms are different. The composition of the exudate is determined by the cause of the inflammation and the degree of tissue damage; the spectrum and amount of chemoattractants also influence the type of exudate. The main types of exudates are serous, purulent, fibrinous, hemorrhagic, ichorous, catarrhal.

Key words: *inflammation, alteration, cytokines, neutrophils, macrophages, mediators, phlogogen, exudation*

For citation: Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 1 (alteration, vascular reactions). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 53-64. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-53-64

В ответ на повреждение ткани практически мгновенно начинается реализация процессов воспаления и гемостаза, направленных на ограничение очага деструкции за счёт остановки кровотечения, устранения девитализированных тканей, патогенов, микроорганизмов и заживления раневой поверхности. При этом воспалительная реакция сопровождается повышением проницаемости сосудов, миграцией клеток в очаг повреждения, секрецией медиаторов и цитокинов [1].

Воспаление — это универсальный защитно-приспособительный компенсаторный процесс, сформированный в ходе эволюционного развития в ответ на повреждение различной природы, состоящий из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани с участием иммунных и репаративных механизмов, направленных на локализацию и устранение воспалительного агента и восстановление повреждённой ткани [2, 3].

Немаловажную роль в воспалении играют механизмы иммунной защиты, в связи с чем в последнее десятилетие его стали рассматривать в качестве проявления реакций врождённой защиты. Однако надо учитывать, что, с одной стороны, иммунный ответ направлен на саногенез и коррекцию повреждения, но с другой стороны, он может становиться фактором, отягчающим воспалительную реакцию [4].

Фактор, вызывающий воспалительную реакцию, называется *флогеном*. Флогены могут иметь экзо- и эндогенное происхождение и подразделяются на биологические (бактерии, вирусы, паразиты, грибы), физические (излучение, высокие и низкие температуры, вибрация), механические (удар, сдавление, разрыв), иммунологические (иммунные комплексы, антигены, аутоантитела), химические (кислоты, щелочи, лекарственные препараты) или метаболические (продукты нарушенного метаболизма, например, отложение солей мочевой кислоты, образование желчных камней) [5].

Повреждение и гибель клеток сопровождаются высвобождением их содержимого, что активирует систему врожденного иммунитета и запускает воспалительную реакцию [6], протекающую в типичных случаях быстро с эффективной элиминацией причинного фактора (острое воспаление) [7] и являющейся самоограничительным процессом вследствие чёткой регуляции и преемственности её стадий [8]. Острое течение воспалительного процесса может сопровождаться системной реакцией со стороны организма, называемой *острофазовым ответом*. При этом чрезмерно избыточная неконтролируемая продукция компонентов этого ответа, особенно провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), приводит к развитию системной воспалительной реакции, гиперактивации иммунных клеток с повторным высво-

бождением ими биологически активных веществ и формированием порочного патогенетического круга. Возникновение положительной обратной связи в среде медиаторов приводит к сильному разрушению тканей очага воспаления с распространением процесса на близлежащие тканевые структуры, поступлению провоспалительных цитокинов в кровоток, генерализации патологического процесса [9].

Результатом неспособности эффективно устранить флоген часто является стойкая активация иммунной системы, повреждение тканей с вероятностью длительного течения воспалительного процесса и возникновения заболеваний (хроническое воспаление). Для нормального протекания воспаления имеют немаловажное значение метаболическая поддержка и энергообеспечение его эффекторных механизмов, особенно в случае микробной этиологии процесса [3]. Целью воспалительного процесса микробного происхождения является ограничение и санация очага инфекции. Отсутствие внешнего инфекционного агента приводит к формированию «стерильного» воспаления, сутью которого является быстрое очищение организма от повреждённых тканей и последующего заживления [7].

К классическим местным признакам воспаления относятся боль, краснота, жар, опухание, нарушенная функция ткани и органа. Из системных проявлений регистрируются увеличение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз крови, общая слабость, повышение температуры тела, ускорение метаболических процессов, явления интоксикации, изменение реактивности иммунологической защиты организма и др. [5].

Воспаление является фундаментальным патологическим процессом, который составляет патофизиологическую основу многих заболеваний человека. Следовательно, изучение воспалительного процесса и механизмов его развития необходимо для понимания патогенеза большинства заболеваний человека, с которыми сталкивается в своей практической деятельности врач любой специальности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Различают несколько принципов классификации воспалительного процесса. Согласно классификации по характеру сосудисто-тканевой реакции, выделяют альтеративный, экссудативно-инфильтративный и продуктивный варианты. *Альтеративное* воспаление характеризуется яркой выраженностью явлений повреждения, вплоть до некроза, с его преобладанием над экссудативно-инфильтративным и пролиферативным процессами. Встречается такой тип воспаления чаще всего в паренхиматозных органах и тканях (мио-

кард, печень, почки, скелетные мышцы) при инфекционных заболеваниях и интоксикациях, поэтому называется ещё паренхиматозным. При выраженных некробиотических изменениях воспаление называется некротическим. *Экссудативно-инфильтративный* воспалительный процесс обусловлен преобладанием нарушений системы микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией над другими фазами. *Пролиферативный*, или *продуктивный*, тип воспалительной реакции отличается доминированием процессов образования соединительной ткани над альтеративными и экссудативно-инфильтративными явлениями. Такое воспаление характерно для хронически протекающих заболеваний (туберкулёз, сифилис и др.), острых гранулематозных инфекционных процессов (брюшной и сыпной тиф, васкулиты и др.), длительного раздражения кожного покрова химическими агентами; также оно формируется вокруг животных паразитов и инородных тел. С точки зрения патоморфологии, продуктивное воспаление подразделяется на гранулематозный и диффузный подтипы [5].

Классификация воспаления по скорости его протекания включает острый, подострый и хронический типы. *Острая* воспалительная реакция имеет выраженную интенсивность, сравнительно небольшую продолжительность, должна завершиться в течение 2–3 недель. *Подострый* вариант характеризуется клинической продолжительностью ориентировочно 3–6 недель. *Хроническое* воспаление отличается слабой интенсивностью и большой продолжительностью — от нескольких месяцев до многих лет и десятилетий; может быть первичным и вторичным (вследствие перехода острого воспаления в хроническое). Развитие первичного хронического воспаления в первую очередь определяется свойствами флогогена, вторичного хронического — особенностями реактивности организма.

Этиологически выделяют асептическое (стерильное), септическое (микробное), вызванное патогенной микрофлорой, вирусное, грибковое, паразитарное и иммунное.

СТРУКТУРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

В патогенезе воспалительного процесса выделяют следующие фазы: *альтеративную, экссудативную (фазу отёка), лейкоцитарную, макрофагическую и фибробластическую* [10]. Перечисленные фазы характеризуются разными видами ведущих клеток-эффекторов, а каждый из этапов процесса воспаления подготавливает и запускает следующий [11].

Кроме вышеназванных фаз, в структуре воспаления различают два этапа — провоспалительный катаболический и репаративный анаболический. В первом осуществляется цитотоксическая

реакция клеток воспаления, в особенности макрофагов, производится санация очага повреждения от патогенной микрофлоры и разрушенных компонентов тканей. Далее реализуются репаративный, анаболический, ростостимулирующий этапы, когда происходит заживление очага повреждения за счёт активации ростовых и ангиогенных механизмов, наблюдается восстановление органа или ткани [12, 13].

АЛЬТЕРАЦИЯ

Альтеративная фаза воспалительного процесса включает первичное повреждение и вторичное самоповреждение тканей, что сопровождается расстройством тканевого метаболизма — дистрофией.

Инициальным звеном воспаления является активация тканевых макрофагов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1, которые являются причиной многих локальных и системных изменений, обнаруживаемых при развитии острого воспалительного ответа. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины (ПГ) и других, ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объёме [11]. При моделировании острого варианта воспалительного процесса было показано, что уровень ИЛ-1 возрастает в первые сутки эксперимента, достигает максимальных значений к 72 часам и затем быстро снижается в течение первой недели от начала воспаления [1].

Первичная альтерация является результатом прямого повреждения флогогеном клеточных структур ткани, вследствие которого повышается проницаемость клеточных и субклеточных мембран.

Вначале под влиянием воспалительного агента интенсивность обмена веществ несколько повышается, а затем по мере нарастания повреждения этот процесс резко ослабевает, развивается энергодефицит с накоплением недоокисленных продуктов метаболизма, клетки подвергаются дистрофическим изменениям вплоть до развития некроза. Из различных клеток высвобождаются лизосомальные ферменты (гликолитические, липолитические и протеолитические), активизирующие в ткани катаболические реакции гликолиза, липолиза и протеолиза. Медиаторы, в том числе ферменты, оказывают повреждающее воздействие, что сопровождается дальнейшим разрушением клеток, соответствующим уже *вторичной альтерации*. Вторичное самоповреждение ткани очага воспаления начинается через несколько секунд-минут после воздействия флогогена по периферии зоны первичной альтерации.

В структуре первичной альтерации выделяют несколько последовательных фаз: начальных,

обратимых, необратимых и посмертных изменений. В *фазу начальных изменений* наблюдаются нарушения энергетики клетки, замедляется синтез аденозинтрифосфата (АТФ), накапливаются недоокисленные продукты обмена, что постепенно приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, но структурные изменения в клетке ещё отсутствуют. *Фаза обратимых изменений* морфологически соответствует стадии зернистой дистрофии. Происходит прогрессирование недостаточности АТФ, приводящее к структурным изменениям клеточных органелл, преимущественно митохондрий, в матриксе которых накапливаются ионы натрия и вода, формируется отёк митохондрий, сопровождающийся деформацией их крист, что ещё больше усугубляет энергодефицит. *Фаза необратимых изменений* характеризуется полным прекращением синтеза АТФ, белка, выравниванием концентраций ионов в клетке и межклеточном пространстве, набуханием лизосом. Морфологически данная фаза соответствует стадии баллонной дистрофии. В *фазу посмертных изменений (некроза)* происходит дезинтеграция клеточных структур и разрушение клеток. Альтерация завершается некрозом воспалённой ткани с образованием язв, ран и других дефектов.

Итогом альтеративно-дистрофических изменений являются физико-химические сдвиги в повреждённой ткани: ацидоз, гиперонкия, гиперосмия. *Ацидоз* формируется за счёт накопления продуктов распада жирового (жирные кислоты) и углеводного обменов (молочная кислота); *гиперосмия* обусловлена повышением концентрации осмоактивных веществ (ионы, соли, органические соединения с низкой молекулярной массой); *гиперонкия* образуется вследствие возрастания концентрации белковых молекул, поступающих из разрушенных клеток и кровотока в процессе экссудации [14, 15].

РЕАКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (ЭКССУДАТИВНАЯ ФАЗА)

Экссудативная фаза воспалительного процесса имеет очень важное значение, т. к. особенно и выраженность сосудистой реакции с увеличением проницаемости сосудов определяют вариант течения воспаления. Реакция микроциркуляторного русла возникает вслед за повреждением клеток и тканей в ответ на действие медиаторов воспаления, характеризуется нарушением кровотока, повышением проницаемости сосудов, появлением плазматической экссудации, эмиграции клеток, фагоцитозом.

Медиаторы подразделяются на *гуморальные*, активируемые путём ограниченного протеолиза в плазме либо тканевой жидкости, и *клеточные*, синтезируемые клетками, реализующими воспаление. Биологически активные вещества по химиче-

ской структуре представлены разными группами: низкомолекулярные кислородсодержащие радикалы, пептидные, липидные, полисахаридные медиаторы, биогенные амины [5].

Многие медиаторы образуют сигнальные цепи, с помощью которых могут активировать или освободить друг друга. При этом один и тот же медиатор, действуя на разные типы рецепторов или различные клетки-мишени, может вызывать неодинаковые и даже антагонистические эффекты. Биологически активные вещества обладают рядом общих принципов действия, к которым относятся: полифункциональность — один и тот же медиатор может иметь разные точки приложения, т. е. действовать на несколько реакций воспаления; взаимозаменяемость — многие медиаторы обладают схожими эффектами; избыточность — медиаторы синтезируются с избытком, что может привести к развитию их патологических эффектов [16].

Влияние медиаторов осуществляется посредством ферментативного действия, либо взаимодействия с соответствующими рецепторами, либо прямого повреждения компонентов тканей (активные формы кислорода).

К основным *гуморальным* медиаторам воспаления относятся компоненты системы комплемента, кининовой, свертывающей и фибринолитической систем.

Кинины обладают сосудорасширяющим, болевым (стимуляция ноцицепторов) эффектами, увеличивают проницаемость сосудов, синтез ПГ, спазмируют гладкую мускулатуру, образуются из кининогенов под влиянием калликреинов в плазме (брадикинин) и в тканевой жидкости (каллидин). Пусковым механизмом их синтеза является активация фактора Хагемана при повреждении ткани, превращающего прекалликреины в калликреины. Кинины относятся к короткоживущим медиаторам (время полужизни брадикинина в плазме — около 30 с), быстро расщепляются карбоксиэстеразами [5]. *Система комплемента* в физиологических условиях присутствует в плазме в малых количествах и неактивном состоянии, активация её возможна по классическому (под влиянием комплекса антиген-антитело) и альтернативному путям (без участия иммунных комплексов). К основным компонентам системы комплемента относятся: мембраноатакующий комплекс ($C_{5b}-C_9$), реализующий комплемент-зависимую тканевую деструкцию; анафилатоксины (C_{3a} , C_{5a}), стимулирующие дегрануляцию тучных клеток и выброс гистамина, спазм гладкой мускулатуры, хемотаксис лейкоцитов, повышающие сосудистую проницаемость; опсоныны (C_{3b} , C_{4b}), облегчающие фагоцитоз [17]. *Факторы свертывающей и фибринолитической систем крови* (фибринопептиды, продукты деградации фибрина) активируют функции лейкоцитов, их адгезию к эндотелию. Перечисленные системы комплемента, фибринолиза, свертывающая и ки-

ниновая, составляют сторожевую (контактную) полисистему плазмы крови.

Среди *клеточных* медиаторов в процессе воспаления немаловажную роль играют гистамин, производные арахидоновой кислоты, ферменты лизосом, активные формы кислорода, цитокины и ряд других.

Гистамин находится в базофилах, тучных клетках, тромбоцитах, образуется под влиянием гистидиндекарбоксилазы из гистидина, высвобождается в результате физиологического экзоцитоза или при повреждении и разрушении клеток. Либераторами гистамина являются бактериальные токсины, протеазы, термические агенты, C_3 и C_5 фракции комплемента и другие. Своё действие гистамин осуществляет через различные типы рецепторов. К эффектам через H_1 -рецепторы относятся повышение сосудистой проницаемости, спазм гладкой мускулатуры, активация хемотаксиса и лимфоцитотоксичности, генерация липидных медиаторов, подавление номотопного водителя сердечного ритма. H_2 -рецепторы обеспечивают гистаминовые бронходилатацию, расширение артериол, аритмогенный эффект, торможение хемотаксиса и дегрануляции, стимуляцию супрессорного действия лимфоцитов. Эффекты, опосредуемые совокупностью рецепторов ($H_1 + H_2$) – боль, зуд, гиперсекреция слизи, фибрилляция. При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через H_2 -рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H_1 -рецепторы на моноцитах, стимулируя их. Таким образом, наряду с провоспалительными сосудистыми эффектами он оказывает противовоспалительное действие.

Лизосомальные ферменты и активные радикалы кислорода в первую очередь представляют собой медиаторы фагоцитоза, осуществляющие тканевую деструкцию и микробовицидность [1].

К производным каскада арахидоновой кислоты относятся ПГ, лейкотриены (ЛТ), тромбоксаны. Арахидоновая кислота является важным компонентом фосфолипидов мембран разных клеток, образуется под влиянием фермента фосфолипазы A_2 , имеет в дальнейшем два основных пути метаболизма: циклооксигеназный (фермент циклооксигеназа), в процессе которого синтезируются ПГ и тромбоксаны, и липооксигеназный (фермент липооксигеназа), дающий группу лейкотриенов. *Простагландины* обладают хемотаксической активностью для лейкоцитов, стимулируют ноцицепторы, вызывают вазодилатацию с повышением сосудистой проницаемости. PGE_2 обладает эндотипогенностью, формируя лихорадку. PGI_2 (простациклин) поддерживает жидкое состояние крови за счёт торможения агрегации тромбоцитов и стимуляции системы фибринолиза, проявляя таким образом антагонистическое действие по отношению к *тромбоксану* A_2 , обеспечивающему вазокон-

стрикцию и агрегацию тромбоцитов. Также простациклин обладает стимулирующим действием на коллатеральный кровоток, тормозит развитие атеросклероза. *Лейкотриены* активируют лейкоциты, увеличивают сосудистую проницаемость, расширяют сосуды, спазмируют гладкую мускулатуру, особенно мелких бронхов (LT_{C_4} , D_4 , E_4) [5].

Цитокины составляют большую группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма и осуществляющих связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами с целью вовлечения их в организацию единой регуляторной реакции защиты. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью.

Представители сети цитокинов обладают способностью осуществлять аутокринную, паракринную и эндокринную регуляцию в отношении клеток-мишеней. *Аутокринная регуляция* реализуется посредством взаимодействия секретируемого клеткой регуляторного фактора со специфическими рецепторами, расположенными на той же самой клетке. В основе *паракринных механизмов* лежит действие цитокинов, продуцированных одними клетками на близлежащие клетки. *Эндокринный механизм* осуществляется за счёт наличия системных, генерализованных эффектов у ряда цитокинов, попадающих в циркуляцию с возможностью воздействия на клетки многих органов.

К данной группе медиаторов относятся семейства интерлейкинов, интерферонов (ИФН), факторов некроза опухолей, хемокинов, колониестимулирующих факторов (КСФ), трансформирующих факторов роста (ТФР) [16].

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на *провоспалительные* и *противовоспалительные*. Одним из ключевых провоспалительных цитокинов является ИЛ-1 [18], противовоспалительных – ИЛ-10 [19].

ИЛ-1 является плеiotропным цитокином, оказывающим действие практически на все клетки организма. В гепатоцитах ИЛ-1 снижает синтез альбуминов, но увеличивает синтез белков «острой фазы», для продукции которых стимулирует катаболизм белков мышечной ткани с целью обеспечения необходимого количества аминокислот. ИЛ-1 активирует пролиферацию фибробластов, увеличивает продукцию ими ПГ, ростовых факторов, коллагена, коллагеназы, стимулирует миелопоэз, одновременно угнетая эритропоэз (ИЛ-1 – антагонист эритропоэтина). Под влиянием высоких концентраций ИЛ-1 могут формироваться гипертрофические или келоидные рубцы, обусловленные повышенным образованием грануляционной ткани. Под действием ИЛ-1 происходит ингибирование липазы, приводящее к увеличению

кровенного пула триацилглицерина, а в костной, хрящевой и мышечной тканях — индуцирование синтеза протеиназ, что обуславливает резорбцию кости и хряща и миомалицию. ИЛ-1 увеличивает прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, вызывает вазодилатацию. Одним из наиболее важных биологических эффектов этого цитокина является активация лимфоцитов и особенно Т-хелперов (Тх). У нейтрофилов под действием ИЛ-1 наблюдается кислородный взрыв [1, 3, 13, 20, 21].

Системное влияние ИЛ-1 проявляется опосредованно на гипоталамус через синтез ПГЕ₂, что сопровождается лихорадкой и выработкой гипоталамических релизинг-факторов; при этом ИЛ-1 является ключевым цитокином, опосредующим активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой цепи и увеличение уровня глюкокортикоидов за счёт стимуляции секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Также описано прямое действие ИЛ-1 на кору надпочечников, приводящее к увеличению синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов [16]. ИЛ-1 оказывает токсическое действие на β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, опосредует развитие инсулинорезистентности [3].

Таким образом, обладая плейотропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует практически все механизмы воспалительной реакции и иммунного ответа [2].

ФНО-α также относится к основным цитокинам воспалительного процесса, обладая широким спектром биологического действия и оказывая мощное провоспалительное действие, особенно в патогенезе тканевого повреждения. Данный цитокин индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, синтез острофазовых белков, факторов роста и транскрипции, рецепторов, медиаторов воспаления, вызывает повреждение кровеносных сосудов, лихорадку, является хемоаттрактантом для нейтрофилов, стимулирует Т- и В-лимфоциты. ФНО-α активирует сосудистый эндотелий, повышает проницаемость сосудов, активирует систему гемостаза в микроциркуляторном русле очага воспаления, синтез оксида азота макрофагами. Также он является стимулятором цитотоксичности, функций гранулоцитов, продукции эндогенных окислителей, апоптоза опухолевых и других клеток, вызывает кахексию, опосредуя гиперкатаболизм. ФНО-α обладает контринсулярным действием, повышает количество адгезивных молекул эндотелия, активирует коллагеназу, фибролиз, формирование многоядерных гигантских клеток, экспрессию генов ГКГС I, стимулирует гранулематоз [16].

ИЛ-8 относится к классу хемокинов, имеет малые размеры и главное свойство в виде стимуляции

направленной миграции нейтрофилов, а также базофилов и Т-лимфоцитов. Он вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам. ИЛ-8 служит активатором респираторного взрыва и дегрануляции нейтрофилов, способствуя элиминации патогена и увеличивая бактерицидные свойства нейтрофилов, индуцирует выделение гистамина базофилами, ангиогенез [22].

ИЛ-10 является ведущим противовоспалительным плейотропным цитокином с противовоспалительным и антицитокиновым действиями. Источниками ИЛ-10 являются моноциты/макрофаги, тучные клетки, Т-хелперы 2-го типа (Тх2) и др. Увеличение уровня ИЛ-10 тормозит миграцию клеток в очаг воспаления, приводя к купированию воспалительного процесса, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов. Данный цитокин усиливает рост тучных клеток, экспрессию HLA-2 на В-лимфоцитах, В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов. ИЛ-10 защищает эндотелий сосудов, ослабляя эффекты ангиотензина II и восстанавливая активность синтазы оксида азота [19].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) представляет собой полифункциональный цитокин с преимущественно противовоспалительным действием. Полагают, что ТФР-β является цитокином системного действия, поскольку он и его рецепторы выявлены практически во всех типах клеток. Данный цитокин относится к важным регуляторам клеточной пролиферации, дифференцировки и формирования внеклеточного матрикса. ТФР-β является ингибитором пролиферации гемопоэтических стволовых и тимусных эпителиальных клеток, подавляет экспрессию рецепторов интерлейкинов на лимфоцитах, индуцирует тромбоцитарные факторы роста, стимулирует ангиогенез, синтез коллагеновой матрицы, активирует фибробласты. ТФР-β оказывает влияние на синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, особенно коллагена I и III типов и фибронектина, а также протеогликанов, снижает синтез протеиназ. Факторы роста соединительной ткани опосредуют превращение фибробластов в миофибробласты под действием TGF-β. Также он индуцирует хемотаксис целого ряда клеток, в том числе макрофагов, Т-лимфоцитов [23].

СТАДИИ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Воздействие флогогена приводит к развитию сосудистых явлений в очаге воспаления, состоящих из кратковременного спазма артериол, арте-

риальной гиперемии, венозной гиперемии и стаза. Однако перечисленные фазы в зависимости от варианта течения воспалительного процесса и особенностей вызвавшей его причины могут не всегда проявляться в типичной форме и в указанной последовательности.

Первой, очень кратковременной, реакцией сосудов повреждённого участка ткани является *спазм артериол* длительностью в несколько секунд-минут. При этом артериолы и венулы сужаются, число функционирующих капилляров уменьшается, кровоток замедляется. Обеспечивается вазоконстрикция сосудосуживающими медиаторами тромбоцитов и эндотелиоцитов (*тромбоксан A₂*, катехоламины). Защитное значение спазма сосудов определяется возможным снижением степени кровопотери в первые секунды после повреждения сосудистой стенки. Ишемия кратковременна вследствие быстрой инактивации катехоламинов и *ЛТ* под влиянием, соответственно, моноаминоксидазы и арилсульфатазы.

Далее происходит вазодилатация, первоначально вызванная оксидом азота (NO), который продуцируется эндотелиальной NO-синтазой в ответ на стимуляцию эндотелия воспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6) и брадикинином, одновременно повышающим сосудистую проницаемость с развитием отёка [5]. Развивается следующая фаза сосудистой реакции при воспалении — *артериальная гиперемия*, соответствующая ранней стадии повышения сосудистой проницаемости. Регистрируются увеличение количества функционирующих капилляров, скорости кровотока, лимфообразование и лимфоотток. Усиление притока крови сопровождается повышением давления в сосудах, оксигенации ткани очага воспаления, что обуславливает покраснение воспалённого участка, активизацию метаболизма с возрастанием локальной температуры. В патогенезе артериальной гиперемии участвуют все основные механизмы развития: нейротонический, нейропаралитический, метаболический. Нейротонический механизм артериальной гиперемии заключается в активации эффектов сосудорасширяющих парасимпатических нервов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Под нейропаралитическим механизмом понимается снижение или отсутствие спазмирующих симпатических нервных влияний на гладкомышечный слой стенок артерий и артериол. Метаболический вариант патогенеза заключается в прямом расширяющем и увеличивающем проницаемость сосудов воздействии медиаторов воспаления.

Дальнейшая тенденция сосудистых изменений состоит в прогрессирующем замедлении кровотока в воспалительном очаге и формировании *венозной гиперемии*, соответствующей *поздней стадии* повышения сосудистой проницаемости. Данная стадия характеризуется замедлением кровотока, особен-

но, венозного оттока, значительным расширением капилляров и венул с нарастанием в них гидростатического давления, понижением парциального напряжения кислорода в воспалительном очаге и изменением окраски повреждённого участка на багрово-синюшный цвет. На этом этапе начинаются и достигают максимума активная экставазация жидкости, краевое стояние лейкоцитов, их эмиграция и хемотаксис, т. е. явления экссудации.

Развитие венозной гиперемии обусловлено механизмами, затрудняющими кровоток в сосудах очага воспаления, а именно: маргинацией лейкоцитов, адгезией и агрегацией тромбоцитов, микротромбообразованием, «сладж-феноменом» эритроцитов, набуханием эндотелиоцитов и экспрессией ими под влиянием воспалительных медиаторов молекул клеточной адгезии, ухудшающих условия кровотока и способствующих повышению сосудистой проницаемости, сдавлением венул и лимфатических сосудов отёчной жидкостью.

Далее формируется *стаз* — полная остановка движения крови в сосудах воспалительного очага, имеющая смешанный патогенез и сочетающая черты истинного капиллярного и застойного венозного стаза [5, 24].

Венозная гиперемия и стаз представляют собой в первую очередь защитные процессы, блокирующие всасывание тканевой жидкости из очага воспаления и таким образом обеспечивающие барьерность воспалительного процесса и его защитную роль [5].

ЭКССУДАЦИЯ

Под экссудацией понимают выход плазмы, белков и клеток крови из сосудов в ткань, сопровождающий расстройства микроциркуляции в очаге воспаления и обуславливающий такой признак воспаления, как припухлость.

Состав экссудата определяется причиной и степенью повреждения ткани, спектром и количеством присутствующих хемоаттрактантов. В зависимости от качественного состава различают серозный, гнойный, фибринозный, гнилостный, геморрагический, катаральный и смешанный варианты.

Серозный наиболее близок к транссудату, представляет собой прозрачный экссудат с умеренным количеством белка, в основном мелкодисперсного альбумина, небольшим количеством клеток, преимущественно лимфоцитов, характерен для воспаления серозных оболочек (серозный плеврит, перитонит и др.), реже встречается при воспалении в паренхиматозных органах. *Гнойный* экссудат является мутным, с зеленоватым оттенком, богат нейтрофилами, главным образом погибшими и разрушенными, ферментами, продуктами ауто-

лиза тканей, альбуминами, глобулинами, обуславливающими высокую вязкость гноя, характерен для воспалительных процессов, вызванных кокковой инфекцией, патогенными грибами, химическими флогогенами. *Фибринозный* выпот отличается высоким содержанием факторов свёртывания крови, особенно фибриногена, что является результатом значительного повышения проницаемости сосудов. При контакте с повреждёнными тканями фибриноген превращается в фибрин и выпадает в виде ворсинчатых масс или плёнки, вследствие чего экссудат уплотняется. Различают крупозный вариант, если фибринозная плёнка расположена рыхло, поверхностно и легко отделяется без нарушения целостности слизистой, формируется на однослойном эпителии, на тонкой соединительнотканной основе (наблюдается в желудке, кишечнике, трахее, бронхах). Когда плёнка плотно спаяна с подлежащей тканью и её удаление обнажает язвенную поверхность, говорят о дифтеритическом воспалении, развивающемся на многослойном или переходном эпителии на рыхлой толстой соединительнотканной основе (характерно для миндалин, полости рта, пищевода). *Гнилостный* экссудат имеет неприятный запах вследствие содержания анаэробной флоры и продуктов её жизнедеятельности. *Геморрагический* экссудат имеет большое содержание эритроцитов, придающее ему розовый или красный цвет, встречается при туберкулёзных поражениях, чуме, сибирской язве, аллергическом воспалении, т. е. при воздействии высоковирулентных агентов с бурно протекающим воспалительным процессом, сопровождающимся значительным повышением проницаемости с возможным разрушением сосудов. *Катаральный* — это любой экссудат, выделяемый слизистой оболочкой и богатый секретом местных слизистых желез. *Смешанный* выпот сочетает комбинацию нескольких видов экссудатов; наблюдается при воспалении, протекающем на фоне ослабленных защитных сил организма, присоединяется вследствие вторичной инфекции.

Патогенетическими звеньями экссудации являются увеличение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого флогогена; повышение фильтрационного давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии; гиперонкия и гиперосмия ткани очага воспаления; возможное снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации и нарушение лимфодинамики.

Значение экссудации может иметь защитный и патологический характер. Протективное значение экссудации заключается в доставке в ткань плазменных медиаторов, которые совместно с тканевыми участвуют в умерщвлении и лизисе микроорганизмов, привлечении лейкоцитов крови, опсонизации патогена, стимуляции фагоцитоза, ра-

невом очищении, репаративных явлениях. Также экссудат участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена, выполняя барьерную функцию, вследствие свёртывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, усугубления венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов.

Вместе с тем при определённых условиях экссудация может приводить к осложнениям воспалительного процесса: поступлению экссудата в полости тела с развитием, например, плеврита, перитонита; сдавлением близлежащих органов; гноеобразованию с развитием абсцесса, эмпиемы, флегмоны, пиемии; выраженному болевому синдрому в результате давления экссудата на окончания чувствительных нервов. Образование спаек может вызвать смещение и нарушение функции органов [5, 25].

Повышение сосудистой проницаемости в очаге воспаления происходит под воздействием медиаторов, вследствие чего изменяется форма эндотелиоцитов, образуется складчатость их плазматических мембран, расширяются промежутки между ними. К этому приводят все наиболее сильные медиаторы сосудистого действия, включая гистамин, кинины, комплемент, производные арахидоновой кислоты. Доказано, что лизосомальные ферменты способны увеличивать проницаемость сосудов, лизируя гликозаминогликаны, белки базальных мембран и основного вещества. Определённое значение в экстравазации жидкости имеет её транцитоз — транспорт в пиноцитотических везикулах прямо через цитоплазму эндотелиоцитов. Важная роль в повышении проницаемости сосудистой стенки отводится развитию метаболического ацидоза.

В процессе повышения проницаемости сосудов различают раннюю и позднюю фазы. *Ранняя фаза* начинается через несколько минут и продолжается до 1 часа, обусловлена действием гистамина, серотонина, кининов, системы комплемента, ей предшествует спазм артериол; *поздняя фаза* развивается в течение 4–6 часов под действием мембраноатакующего комплекса комплемента, повреждающего эндотелий, простагландинов, катионных белков нейтрофилов, усиливающих расширение артериол, капилляров и венул.

Следствием данных событий является двухфазный характер накопления экссудата в очаге воспаления. *Кратковременная фаза* развивается в первые 15–20 минут после повреждения под действием гистамина и серотонина, высвобождающихся из тучных клеток. *Замедленная фаза* формируется преимущественно под влиянием брадикинина и катионных белков нейтрофилов [5, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление, по образному определению академика А.П. Авцына, «является краеугольным

камнем патологии». Это один из самых распространённых типовых патологических процессов. Несмотря на огромное количество публикаций по проблеме этиопатогенеза воспаления, отдельные закономерности и механизмы развития процесса остаются невыясненными. В данной лекции на основе анализа современных литературных источников представлены основные факты об этиологии воспаления, природе флогенов, механизмах и последствиях альтерации. Подробно рассмотрена регуляторная роль наиболее значимых гуморальных и клеточных медиаторов в процессах повышения сосудистой проницаемости. Отдельно описаны механизмы действия про- и противовоспалительных цитокинов на начальных этапах воспалительной реакции. Приведена классификация типов экссудатов в зависимости от их состава.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рычагов Г.П., Гинюк В.А. Патогенез раневого процесса. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(07): 133-140. [Rychagov GP, Ginyuk VA. Pathogenesis of wound healing. *Surgery. Eastern Europe*. 2013; 3(07): 133-140. (In Russ.).]
2. Гусев Е.Ю., Журавлёва Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных. *Успехи современной биологии*. 2019; 139(1): 59-74. [Gusev EYu, Zhuravleva YuA, Zotova NV. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Biology Bulletin Reviews*. 2019; 139(1): 59-74 (In Russ.).] doi: 10.1134/S0042132419010058
3. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Петунина Н.А., Тельнова М.Е., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4): 334-341. [Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(4): 334-341. (In Russ.).] doi: 10.14341/DM12746
4. Долгушин И.И., Зарипова З.З., Карпова М.И. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 152-160. [Dolgushin II, Zaripova ZZ, Karpova MI. The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(3): 152-160. (In Russ.).] doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-152-160
5. Новицкий В.В., Уразова О.И. (ред.). *Патофизиология. Том 1*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Novitsky VV, Urazova OI (eds). *Pathophysiology. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).]
6. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Иванюк Е.Э., Кжышкowska Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37(6): 305-311. [Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Ivanyuk EE, Kzhyshkowska JG, Karpov RS. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya*. 2016; 37(6): 305-311. (In Russ.).] doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-312
7. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318. [Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 312-318. (In Russ.).]
8. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 36(4): 195-201. [Yarilin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 36(4): 195-201. (In Russ.).]
9. Доница Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острофазового ответа (ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021; 107(8): 996-1006. [Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Comparative assessment of the effect of the main mediators of acute phase response (IL-1, TNF- α and IL-6) on breathing pattern and survival in rats with acute progressive hypoxia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021; 107(8): 996-1006. (In Russ.).] doi: 10.31857/S0869813921080045
10. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н., Мочалова М.Н., Ломнева Г.М. Фактор некроза опухолей α и трансформирующий фактор роста β в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5(1): 31-33. [Belokrinskaya TE, Vitkovsky YuA, Ponomareva YuN, Mochalova MN, Lomneva GM. TNF α and TGF β in regulation of apoptosis and cell proliferation in intra-epithelial neoplasia and carcinoma of uterine cervix. *Cytokines and Inflammation*. 2006; 5(1): 31-33. (In Russ.).]
11. Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5(2): 3-14. [Nesterova IV, Balmasova IP, Kozlov VA, Malova ES, Sepiashvili RI. Chronic fatigue syndrome and immune dysfunction in patients with recurrent viral infections: Clinical immunologic characteristic and features of serotonin regulation. *Cytokines and Inflammation*. 2006; 5(2): 3-14. (In Russ.).]
12. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020; 62(5): 305-315 [Yurova KA, Khaziakhmatova OG, Malashchenko VV, Norkin IK, Ivanov PA, Khlusov IA, et al. Cellular-molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A short review. *Tsitologiya*. 2020; 62(5): 305-315. (In Russ.).] doi: 10.31857/S0041377120050090
13. Зубова С.Г., Быкова Т.В. Регуляция mTOR-сигнального пути в макрофагах при различных патологиях. *Цитология*. 2015; 57(11): 755-760. [Zubova SG, Bykova TV. Regulation of the mTOR signaling pathway

in macrophages in various pathologies. *Tsitologiya*. 2015; 57(11): 755-760. (In Russ.).

14. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н., ПолUTOва Н.В. Воспаление — как типовой патологический процесс, лежащий в основе развития различных нозологических форм патологии. *Научное обозрение*. 2018; 1: 124-128. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Inflammation as a typical pathological process underlying the development of various nosological forms of pathology. *Scientific Review*. 2018; 1: 124-128. (In Russ.)].

15. Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5(4): 75-81. [Litvitskiy PF. Inflammation. *Current Pediatrics*. 2006; 5(4): 75-81. (In Russ.)].

16. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам (часть I). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015; 4(43): 44-48. [Suprun EN. Cytokines and autoantibodies to cytokines (Part I). *Allergy and Immunology*. 2015; 4(43): 44-48. (In Russ.)].

17. Кренев И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. *Иммунология*. 2021; 42(4): 426-433. [Krenev IA, Berlov MN, Umnyakova ES. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. *Immunologiya*. 2021; 42(4): 426-433. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433

18. Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Резник Е.В., Аракелян Р.А., Сарыев М.Н., и др. Интерлейкин-1 — биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12(6): 422-429. [Aliyeva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, Reznik EV, Arakelyan RA, Saryev MN, et al. Interleukin-1 is a biological marker in heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022; 12(6): 422-429. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429

19. Гурина О.П., Варламова О.Н., Мухитова Л.Ф. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4): 66-74. [Gurina OP, Varlamova ON, Mukhitova LF. Interleukin-10. Biological role and clinical significance. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4): 66-74. (In Russ.)].

20. Герасимова Е.В., Попкова Т.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите

и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(4): 486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4): 486-493. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493

21. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5): 809-819. [Linge IA, Apt AS. Controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(5): 809-819. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670

22. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(1): 17-22. [Eshmolov SN, Sitnikov IG, Melnikova IM. The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Children's Infections*. 2018; 17(1): 17-22. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22

23. Левкович Т.В., Пронько Т.П. Вклад трансформирующего фактора роста β 1, эндотелина-1, коллагена IV типа и полиморфизмов их генов в ремоделирование артерий. *Кардиология в Беларуси*. 2021; 13(3): 478-485. [Levkovich TV, Pronko TP. Contribution of transforming growth factor β 1, endothelin-1, type IV collagen, and polymorphisms of their genes in arterial remodeling. *Cardiology in Belarus*. 2021; 13(3): 478-485. (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2021.13.3.012

24. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(1): 82-92. [Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2020; 19(1): 82-92. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92

25. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Афанасьева Г.А., ПолUTOва Н.В. Местные отеки. Этиология, патогенез процессов экссудации и транссудации. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 1: 69-73. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Local edemas. Etiology and pathogenesis of processes of exudation and transudation. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; 1: 69-73. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Серебренникова Светлана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Svetlana N. Serebrennikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Для переписки

Серебренникова Светлана Николаевна,
sserebrennikova1980@gmail.com

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Evgenija V. Guzovskaija – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Corresponding author

Svetlana N. Serebrennikova, sserebrennikova1980@gmail.com

Получена 05.05.2023
Принята 21.05.2023
Опубликована 10.06.2023

Received 05.05.2023
Accepted 21.05.2023
Published 10.06.2023

ВОСПАЛЕНИЕ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС: ЛЕКЦИЯ 2 (КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Вторая часть лекции посвящена клеточным событиям, происходящим в очаге воспаления. Первыми клетками, мигрирующими в очаг воспаления, являются нейтрофилы, вторыми накапливаются моноциты, затем фибробласты. Такая последовательность определяется особенностями спектра хемоаттрактантов, присутствующих в очаге воспаления.

Миграция нейтрофилов инициируется тканевыми макрофагами, которые активируются при повреждении тканей и начинают секретировать цитокины, в первую очередь ИЛ-8 и ИЛ-1. Последние обеспечивают адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке и их дальнейший хемотаксис по градиенту этих цитокинов и других хемоаттрактантов. Различают несколько популяций нейтрофилов, из них в воспалении в основном участвуют нейтрофилы высокой плотности (зрелые клетки), а также нейтрофилы низкой плотности (незрелые клетки). С функциональной точки зрения, нейтрофилы подразделяются на провоспалительные (N1) и иммуносупрессорные (N2); баланс между этими клетками очень важен для адекватного течения воспаления. Нейтрофилы начинают процесс уничтожения патогена и продуктов распада тканей. Кроме давно известного фагоцитоза, этот процесс осуществляется с помощью внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые состоят из ДНК, гистонов и ферментов. Нейтрофилы в очаге воспаления синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Г-КСФ и др.), стимулирующие миграцию моноцитов и их дифференцировку в макрофаги. Активированные макрофаги подразделяются на две группы: классические провоспалительные M1 и альтернативные противовоспалительные M2. M1 участвуют в элиминации флоггена, обладают мощной цитотоксической и антимикробной активностью. M2 активно вырабатывают противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ТФР- β и др.), ростовые факторы, стимулируют ангиогенез, процессы пролиферации фибробластов и образование внеклеточного матрикса. Фибробласты, привлечённые цитокинами макрофагов, завершают воспалительный процесс. Они синтезируют основное вещество соединительной ткани и обеспечивают процесс её организации или формирование рубца. Нарушение регуляции клеточных реакций может лежать в основе хронизации воспаления.

Ключевые слова: нейтрофильные ловушки, цитокины, нейтрофилы, макрофаги, репарация, фагоцитоз, воспаление

Для цитирования: Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 65-76. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-65-76

INFLAMMATION AS A FUNDAMENTAL PATHOLOGICAL PROCESS: LECTURE 2 (CELLULAR COMPONENT)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The second part of the lecture describes cellular events occurring in the focus of inflammation. The first cells migrating to the focus of inflammation are neutrophils, monocytes (macrophages) accumulate second, and then fibroblasts. This sequence is determined by the spectrum of chemoattractants which are presented in the focus of inflammation. Neutrophil migration is initiated by tissue macrophages, which are activated upon tissue damage and begin to secrete cytokines, primarily IL-8 and IL-1. The latter provide adhesion of neutrophils to the vascular wall and their further chemotaxis along the gradient of these cytokines and other chemoattractants. There are several populations of neutrophils, of which high-density (mature cells) and low-density (immature cells) neutrophils are mainly involved in inflammation. From a functional point of view, neutrophils are divided into pro-inflammatory (N1) and immunosuppressive (N2); the balance between these cells is very important for an adequate course of inflammation. Neutrophils begin the process of destroying the pathogen and tissue breakdown products. In addition to the long-known phagocytosis, this process is carried out with the help of extracellular neutrophil traps, which consist of DNA, histones and enzymes. Neutrophils in the focus of inflammation synthesize cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , G-CSF, etc.), which stimulate the migration of monocytes and their differentiation into macrophages. Activated macrophages are divided into two groups: classic pro-inflammatory M1 and alternative anti-inflammatory M2. M1 are involved in the elimination of pathogen, have a powerful cytotoxic and antimicrobial activity. M2 actively produce anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF- β , etc.), growth factors, stimulate angiogenesis, fibroblast proliferation processes and the formation of an extracellular matrix. Fibroblasts, attracted by macrophage cytokines, complete the inflammatory process. They synthesize the basic substance of the connective tissue and provide the process of its structural arrangement or scar formation. Dysregulation of cellular responses may underlie chronic inflammation.

Key words: *neutrophil traps, cytokines, neutrophils, macrophages, repair process, phagocytosis, inflammation*

For citation: Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 65-76. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-65-76

В первой части лекции были представлены предшествующие клеточным реакциям этапы воспалительного процесса (альтерация и сосудистые реакции). Данная статья является продолжением, в котором описываются виды, функции воспалительных клеток и этапы клеточных фаз воспаления.

КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В результате присутствия в очаге воспаления разных видов хемотаксических медиаторов осуществляется избирательное привлечение определённых популяций лейкоцитов, в последующем секретирующих регуляторные про- и противовоспалительные цитокины. При этом Т-клетки, нейтрофилы и макрофаги воспалительного очага могут быть представлены разными субпопуляциями, что адаптирует процесс воспаления под отличительные признаки флогогенного фактора [1].

Показано участие Т-регуляторных клеток (Трег) в модуляции клеточных фаз воспаления, особенно регенеративной, а также в контроле врождённого и адаптивного иммунитета. Трег могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-1) на начальных этапах воспалительного процесса за счёт торможения поступления нейтрофилов в очаг под действием ИЛ-10, стимулировать апоптоз нейтрофильных гранулоцитов с последующим фагоцитозом их макрофагами. Также этими клетками осуществляется снижение активности моноцитов, их поляризация в сторону противовоспалительного фенотипа М2, подавляется CD4- и CD8-Т-клеточное воспаление. Следовательно, Трег-опосредованные механизмы тормозят основные клетки-эффекторы воспаления (нейтрофилы, макрофаги), CD4- и CD8-Т-клетки путём синтеза спектра противовоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-10, что облегчает инициацию репаративной фазы воспаления [2].

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ (НЕЙТРОФИЛЬНАЯ) ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

В популяции лейкоцитов крови нейтрофилы составляют самую большую её часть. Нейтрофильные гранулоциты являются участниками местных иммунных реакций, важными факторами врождённого иммунитета, авангардом защиты в очаге воспаления. Проникновение флогогенных агентов в организм приводит к формированию воспалительного процесса с активным участием в нём нейтрофилов, привлечённых из периферической крови в ткань [3, 4]. Поступление этих клеток в очаг повреждения является одним из ключевых механизмов для его образования и последующей санации от патогенов и их продуктов, компонентов

разрушенных тканей. В очаге асептического воспаления может регистрироваться увеличение времени жизни нейтрофилов в связи с отсутствием патогенной микрофлоры и снижением стимулов, индуцирующих их апоптоз [5].

Нейтрофилы представлены клеточными субпопуляциями, которые формируются в зависимости от спектра продуцируемых медиаторов, рецепторных комплексов, маркеров, функций, зрелости, плотности и включают следующие виды: провоспалительные; воспалительные с положительным микробицидным потенциалом; воспалительные с негативной цитотоксической активностью («агрессивные»); противовоспалительные; проопухолевые; противоопухолевые; гибридные, сочетающие свойства нейтрофилов и дендритных клеток [6, 7].

Образование нейтрофилов и их дифференцировка происходят в костном мозге с одновременным синтезом эффекторных молекул, хранящихся в гранулах, для участия в воспалительном процессе и киллинге микроорганизмов [8]. Стимулируются костномозговые процессы интерлейкинами, гранулоцитарно-макрофагальным (ГМ-КСФ) и гранулоцитарным колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) [7], что сопровождается формированием пулов миелоидных делящихся клеток (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов) и нейтрофилов, утративших пролиферативную активность (метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов) [9]. Объём неделящихся клеток представляет собой гранулоцитарный костномозговой запас, превышающий пул циркулирующих нейтрофилов в десятки раз и обеспечивающий поддержание его гомеостаза («гомеостатический гранулопоэз») с возможностью мобилизации дополнительного количества клеток при необходимости («экстренный гранулопоэз»), особенно при воспалительном процессе [7]. Циркулирующий гранулоцитарный пул формируется клетками, поступающими в кровоток после 5–6-дневного созревания в костном мозге и впоследствии находящимися в крови в течение 12–18 ч. В селезёнке, печени, лёгких, коже имеются маргинальные нейтрофилы, которые присутствуют в этих тканях в течение 1–2 дней и могут поступать в рециркуляцию в периферическую кровь, составляя до 50 % всех нейтрофилов [9].

Показано, что в процессе циркуляции в кровотоке нейтрофилы могут изменять фенотип. В условиях отсутствия воспаления, спонтанно или вследствие воздействия продуктов нормальной микрофлоры человека, в вышедших из костного мозга клетках до начала их миграции в ткани возможны метаболические изменения с гиперсегментацией ядра, соответствующие старению [7, 9]. При воспалительном процессе «стареющие» нейтрофилы увеличивают экспрессию интегринов и формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ).

В физиологических условиях большинство нейтрофилов периферической крови относится к популяции высокой плотности (НВП), представленной зрелыми клетками. При патологии (воспалительной реакции, аутоиммунных заболеваниях и др.) часть из них идентифицируются как представители низкой плотности (ННП), имеющие преимущественно незрелый морфологический тип (палочкоядерные клетки, миелоциты), сниженную фагоцитарную способность, но повышенную — к продукции ИЛ-1, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферонов α/β (ИФН- α/β), обладающих цитотоксичностью к эндотелиоцитам и усиленным образованием ВНЛ.

Возникновение патологических состояний в организме характеризуется увеличением разнообразия функций нейтрофильных гранулоцитов, что также обуславливает гетерогенность их популяции. В частности, различают провоспалительные (N1) и иммуносупрессорные (N2) нейтрофилы. К функциям N2-клеток относят супрессию естественных клеток-киллеров, продукцию активных форм кислорода и азота, синтез противовоспалительных ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), активацию Трег, образование Т-хелперов 2 (Th2), проопухолевое действие [9]. N1-гранулоциты проявляют провоспалительную, противоопухолевую активность, обладают антителозависимой цитотоксичностью [7].

Однако различие в фенотипических характеристиках подвидов нейтрофилов не отражает полностью их функции. Внутривидовой состав нейтрофильных гранулоцитов определяется нозологической формой, стадией, степенью тяжести патологического процесса и может иметь значение в диагностике и терапии патологии [9].

Формирование очага локального воспаления происходит быстро, в течение нескольких часов, с обеспечением доставки кровотоком факторов, обезвреживающих патоген и продукты распада клеток и тканей [5]. Нейтрофилы осуществляют постоянный мониторинг организма по выявлению повреждений, особенно инфекционной природы, в случае обнаружения которых мигрируют через сосудистую стенку в очаг воспаления, используя каскад адгезии лейкоцитов [7].

Инициальную роль в рекрутировании нейтрофилов в очаг воспаления играют местные тканевые макрофаги, активирующиеся в ответ на повреждение тканей и продуцирующие хемоаттрактанты для нейтрофильных гранулоцитов, главным образом ИЛ-8. Синтезируемый резидентными макрофагами ИЛ-1 увеличивает экспрессию адгезивных молекул и хемокинов на поверхности эндотелия [10]. Нейтрофилы осуществляют так называемый «роллинг» по активированному эндотелию сосудов воспалительной зоны с замедлением движения за счёт наличия на своей мембране разных молекул селектина. ИЛ-8 обеспечивает экспрессию инте-

гринов на поверхности нейтрофилов с формированием плотного контакта с эндотелием. В результате происходят полная остановка движения нейтрофилов, их эмиграция через сосудистую стенку и дальнейшее продвижение в место повреждения по градиенту концентрации ИЛ-8 и других хемотаксических факторов [11]. В очаге воспаления секреция цитокинов, ферментов и других биологически активных веществ нейтрофильными клетками снижает их подвижность [9].

Показано, что нейтрофилы обладают способностью продуцировать молекулы адгезии к эндотелию в течение первых 15 минут после повреждения и даже мигрировать против кровотока [6]. Кроме этого, нейтрофильные гранулоциты могут эффективно ограничивать собственное поступление в очаг воспаления за счёт синтеза молекул, ингибирующих экспрессию интегринов, и изменения цитоскелета [12].

Также исследования последних лет сообщают о способности нейтрофильных гранулоцитов возвращаться обратно в кровоток после выхода из сосудов в ткань, хотя ранее движение нейтрофилов считалось однонаправленным, что может иметь определённое значение в завершении острого воспаления [10, 12]. Экспериментальные работы показали, что обратная миграция находится под контролем ряда молекул адгезии эндотелиоцитов посткапиллярных венул в местах клеточных контактов, снижение концентрации которых активирует возвращение нейтрофилов в кровоток. Главным медиатором, снижающим количество данных молекул адгезии, является лейкотриен В₄ (ЛТВ₄), стимулирующий выброс нейтрофилами фермента эластазы, расщепляющей адгезивные молекулы и обеспечивающей таким образом возвращение клеток в кровеносное русло [10].

Более поздние исследования представляют данные о том, что большинство нейтрофилов после движения по градиенту хемотаксических веществ могут изменять своё направление на противоположное от хемоаттрактанта, названное *ретротаксисом*. Показано, что ретротаксис прекращается при осуществлении нейтрофилами фагоцитоза. На основе полученных данных исследователями был выдвинут ряд предположений: во-первых, в условиях асептического воспаления обратное движение и возврат в кровоток нейтрофильных клеток могут способствовать более быстрому их удалению из очага воспаления и восстановлению гомеостаза в нём; во-вторых, в зоне микробного воспаления прекращение ретротаксиса нейтрофилов в условиях фагоцитоза инфекционных агентов предотвращает их распространение за пределы очага повреждения.

Однако возврат активированных нейтрофильных гранулоцитов в кровоток с возможностью попадания в другие ткани организма также может иметь негативное значение за счёт утяжеления и вероятной генерализации процесса [10].

Первоначально в очаг повреждения поступают необходимые в процессе воспаления провоспалительные нейтрофилы N1; их дефицит может определять развитие тяжёлых местных повреждений [5]. В целом адекватное течение и завершение воспалительного процесса возможно при реализации следующей клеточной последовательности: сначала в очаге воспаления находятся N1, затем — N2, которые в дальнейшем замещаются первоначально провоспалительными макрофагами (M1), а впоследствии — противовоспалительными макрофагами (M2) [5].

В очаге воспаления посредством комплементарных адгезивных рецепторов нейтрофилы формируют лейкоцитарный вал [13] и реализуют свои основные функции: 1) фагоцитоз; 2) дегрануляцию; 3) продукцию цитокинов; 4) образование ВНЛ; 5) образование эктосом [9, 14].

Фагоцитоз — процесс поглощения патогена клеткой с образованием фаголизосомы и запуском уничтожения агента кислород-зависимыми и кислород-независимыми механизмами [14, 15].

Фагоцитоз нейтрофилами опсонизированных флогенов происходит в течение нескольких минут; поглощение бактерий и грибов при этом приводит клетки в состояние покоя, похожее на обратимый апоптоз [9]. Кислород-зависимый механизм осуществляется посредством активных форм кислорода, кислород-независимый — за счёт эффекта антимикробных факторов гранул нейтрофилов [14].

Активные формы кислорода в фагоцитирующих клетках (нейтрофилах, макрофагах) образуются в процессе респираторного (дыхательного) взрыва с участием мембраносвязанного фермента НАДФ-оксидазы, которая переводит кислород в супероксидный радикал, являющийся субстратом для последующего образования гидроксильных радикалов, синглетного кислорода и перекиси водорода [14, 16]. В цитоплазме нейтрофилов содержатся азурофильные (первичные), специфические (вторичные), желатиновые гранулы и секреторные везикулы, содержащие пептиды и белки, многие из которых имеют антимикробные эффекты: лизоцим, миелопероксидаза, эластаза, дефензины и другие. С помощью биологически активных веществ гранул осуществляется антимикробная функция полиморфноядерных лейкоцитов [7].

В 2004 г. были открыты внеклеточные нейтрофильные ловушки — новый механизм действия полиморфноядерных лейкоцитов. ВНЛ состоят из ДНК, гистонов, белков гранул: миелопероксидазы, лизоцима, лактоферрина и других [14, 17]. В формировании ВНЛ важное значение имеют НАДФ-оксидаза, участвующая в образовании активных форм кислорода, нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза, приводящие к деконденсации хроматина, деградации цитоскелета и ядерной мембраны [6, 18, 19]. В процессе образования

ВНЛ нейтрофилы подвергаются морфологическим изменениям. В течение нескольких минут после активации клетки сплющиваются и прикрепляются к субстрату, затем ядро утрачивает дольки, происходит деконденсация хроматина, мембраны ядра отделяются друг от друга. Данные изменения формируются в течение 1 часа. Далее идёт упаковка ядерной оболочки в везикулы, а цитоплазма с нуклеоплазмой образует гомогенную массу. Нейтрофилы округляются, происходит разрыв клеточной мембраны с выбросом внутреннего содержимого во внеклеточное пространство, формируется ВНЛ [7, 12].

Все основные компоненты ВНЛ (гистоны, ДНК, активные формы кислорода, ферменты) имеют значительный противомикробный потенциал и представляют собой защитный механизм. Кроме этого, ловушки образуют барьер, препятствующий распространению флогенов за пределы очага воспаления [3]. ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α усиливают процесс образования ВНЛ [5].

Выброс ловушек в межклеточное пространство сопровождается гибелью нейтрофильных гранулоцитов, называемой *нетозом*. Показано, что размеры ВНЛ при ряде условий могут превышать размеры клетки-источника в 10–15 раз.

Исследования последних лет обнаружили разные морфологические типы нетоза: классический и быстрый. Классический вид нетоза заканчивается гибелью клетки и осуществляется примерно за 3 часа; быстрый вариант нетоза не приводит к разрушению нейтрофила и реализуется за 5–60 минут. В ходе быстрого нетоза ядра нейтрофилов становятся более круглыми и плотными, происходит разделение внешней и внутренней ядерных мембран с образованием ДНК-содержащих пузырьков, которые секретируются во внеклеточное пространство без разрушения клетки, где из везикул высвобождается ДНК, имеющая ограниченную протеолитическую активность. ВНЛ классического типа имеют больший объём и могут распространяться на более дальние расстояния, нежели ловушки быстрого нетоза, и задерживать не только микроорганизмы, но и клетки тканей. Основоформирующие нити ДНК в ловушках классического нетоза располагаются по одной либо пучками; в ловушках быстрого нетоза нити ДНК одиночные. Кроме того, классический нетоз обладает феноменом индукции — в рядом расположенных нейтрофилах также начинается нетоз при достижении их ВНЛ других клеток [20].

Хотя образование ВНЛ имеет защитное значение, появляется всё больше данных о вовлечённости ловушек в патогенез различных заболеваний. Так, ВНЛ участвуют в развитии аутоиммунных болезней, васкулитов, онкогенезе, способствуют тромбозу вследствие фиксации тромбоцитов и факторов свёртывания крови [6, 14, 18, 19]. Из-

быточное образование ловушек приводит к прямо-му повреждению окружающих тканей. Экстрацел-люлярные аутоантигены ВНЛ могут спровоциро-вать чрезмерный иммунный ответ и оказать про-воспалительное действие за счёт синтеза активных радикалов кислорода и цитокинов [17]. Обнару-жение и высокий уровень ВНЛ в настоящее время рассматриваются в качестве признака тяжёло-го течения патологического процесса с большой вероятностью неблагоприятного исхода [5].

Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы размером 50–200 нм, образуемые нейтро-филами, модулирующие иммунный ответ, воздей-ствуют на клетки эндотелия, нейтрофилы, макро-фаги, дендритные клетки и обладают антимикроб-ным эффектом [14]. Экзосомы оказывают противо-воспалительное действие, усиливая синтез макро-фагами ТФР- β и снижая – ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α , запуская таким образом формирование их проти-вовоспалительного фенотипа [10].

Активированные нейтрофилы в очаге воспали-ния вовлекаются в синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Г-КСФ и др.), участвующих во взаимодей-ствии фагоцитарных клеток, действуя паракринно на макрофаги и аутокринно – на нейтрофилы [9]. Нейтрофилы также стимулируют миграцию моно-цитов в воспалительный очаг путём секреции ИЛ-6 и других медиаторов воспаления.

Нейтрофилы являются необходимым факто-ром очищения очага воспаления от продуктов клеточного и тканевого распада вне зависимости от его этиологии [5].

На более поздних стадиях в очаге воспали-ния нейтрофилы подвергаются апоптозу с по-следующим фагоцитированием их макрофага-ми – происходит *эффероцитоз*. При этом увели-чивается фагоцитарная активность макрофагов, происходит их дифференцировка в сторону М2-противовоспалительного ряда, снижается мигра-ция нейтрофилов из сосудов в ткань, активиру-ется апоптоз соседних нейтрофилов, запускается противовоспалительный каскад, что способствует разрешению острого воспаления [7, 10]. Именно макрофаги завершают нейтрофильную фазу вос-паления и инициируют либо заживление очага по-вреждения, либо его пролонгирование с переходом в хронический вариант [5].

Продолжительность лейкоцитарной фазы вос-паления при асептическом воспалении у млекопи-тающих составляет 12–24 часа [13].

МАКРОФАГИЧЕСКАЯ ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

Нейтрофилы очага воспаления запускают сле-дующую фазу воспалительного процесса – макро-фагическую, выделяя хемотаксические медиаторы для моноцитов, индуцирующие изменения в струк-туре клеток эндотелия с активацией эмиграции

мононуклеаров из сосудов в повреждённую ткань [10]. Активированные эндотелиоциты сосудов оча-га воспаления синтезируют моноцитарные хемоат-трактанты: макрофагальный воспалительный пеп-тид 2 (MIP-2, macrophage inflammatory protein 2), макрофагальный воспалительный пептид 1 α (MIP-1 α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), а также адгезивные молекулы, фиксирующие циркулиру-ющие моноциты [21].

В настоящее время известны три популяции циркулирующих моноцитов: классические с высо-кой фагоцитарной способностью; промежуточные с иммунорегуляторной функцией; патрулирующие (неклассические) с высоким сходством к эндоте-лию и провоспалительными характеристиками. *Классические моноциты* составляют около 80–95 % циркулирующих мононуклеаров, имеют большое количество рецепторов к MCP-1, высокую фаго-цитарную активность, в связи с чем называются «клетками-мусорщиками». Они синтезируют ак-тивные формы кислорода и азота, лизоцим, фер-менты. В презентации антигена, пролиферации Т-клеток, синтезе ИЛ-1, ФНО- α при воспалении задействованы *промежуточные моноциты*, содер-жание которых в кровотоке составляет приблизи-тельно 2–8 %. *Патрулирующие моноциты* осущест-вляют мониторинг эндотелия сосудов на пред-мет выявления повреждений, имеют провоспали-тельную направленность, участвуют в заживлении тканей. Их содержание в крови – 2–11 %. В вос-палительном процессе принимают участие все три разновидности моноцитов. В начале воспали-ния из костного мозга выходят классические мо-нонуклеары, которые впоследствии могут транс-формироваться в промежуточные и неклассиче-ские клетки [22, 23].

В ткани очага воспаления моноциты диф-ференцируются в макрофаги преимущественно под влиянием макрофагального колониестимули-рующего фактора (М-КСФ) [24, 25], что сопрово-ждается уменьшением их двигательных и увели-чением поглотительных функций [13]. В процес-се формирования острого воспаления нейтрофиль-ные гранулоциты и макрофаги являются тесными союзниками, эффекторным потенциалом которых определяется успешность удаления воспалитель-ного фактора.

В очаге воспаления макрофаги синтезируют цитокины: ИЛ-1, ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-6 и ряд других [2, 10].

Особенности тканевого микроокружения и флогенного фактора влияют на поляризацию макрофагов с приобретением ими определённого фенотипа и спектра выполняемых функций. Акти-вированные макрофаги подразделяются на две фе-нотипических группы: классические провоспали-тельные М1 и альтернативные противовоспали-тельные М2 [10, 26–28].

Провоспалительный М1-фенотип формируется под воздействием ИФН- γ , липополисахарида бактериальной стенки, ГМ-КСФ; альтернативный М2-фенотип — под влиянием ИЛ-4, ИЛ-13, глюкокортикостероидов, ТФР- β [22, 26]. Между фенотипами имеются не только функциональные различия, но и морфологические: у М1-макрофагов форма округлая, а у М2 — вытянутая, подобная фибробластам [29]. Классически активированные макрофаги вырабатывают широкий ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и др.), активные формы кислорода и азота, стимулируют Т-хелпер-1 (Тх1) иммунный ответ, экспрессируют на своей мембране белки главного комплекса гистосовместимости II класса. На первых стадиях воспалительного процесса нейтрофилы активируют формирование М1-фенотипа макрофагов. Таким образом, М1 запускают и поддерживают воспалительный процесс, участвуют в элиминации флоггена, обладают мощной цитотоксической и антимикробной активностью [10, 22, 23, 26, 28]. Альтернативные М2-макрофаги вырабатывают противовоспалительный спектр цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β и др.), ростовые факторы, имеют «мусорные» рецепторы, активируют Тх2-иммунитет, ангиогенез, процессы пролиферации фибробластов и образование внеклеточного матрикса, реализуют свои эффекты на поздних этапах воспаления и являются необходимым компонентом для его завершения и восстановления тканевого дефекта [22, 23, 26, 28]. Также немаловажным фактором, способствующим трансформации макрофагов в тип М2, служит фагоцитоз этими клетками апоптозных нейтрофилов [10]. Однако макрофаги обладают хорошей пластичностью, что позволяет им менять свой фенотип при возникновении новых стимулов. Данная особенность лежит в основе некоторых заболеваний человека, при которых поражается баланс М1/М2 [22]. Так, избыточность М1 может привести к сильному повреждению тканей, а М2 — к избыточному фиброзированию, аллергическим реакциям и повышенному риску инфицирования за счёт высокой секреции ИЛ-10 [16].

Поляризация макрофагов происходит не только при патологии, но и в физиологических условиях. Так, М-КСФ увеличивает формирование М2-подобного фенотипа, что ограничивает ненужную активацию клеток на обычные стимулы клеточного окружения, а ГМ-КСФ, наоборот, способствует М1-трансформации, необходимой для быстрого обезвреживания патогенных факторов [26].

Моноциты и макрофаги, подобно нейтрофилам, имеют способность к образованию экстрацеллюлярных ловушек [5]. Рядом исследователей показано, что макрофаги могут поглощать ВНЛ путём эндоцитоза. При этом захват макрофагами

ВНЛ с микробными компонентами провоцирует сильный выброс основных провоспалительных цитокинов, активирующих соседние мононуклеары, что формирует более мощный защитный ответ на инфекцию [10].

Максимальное накопление моноцитов/макрофагов в очаге асептического воспаления наблюдается на 2–5-е сутки после повреждения [13].

Наступление и завершённость последней фибробластической стадии воспаления определяются степенью устранения флоггена и некротических масс, накоплением апоптотических клеток и телец, своевременной сменой спектра цитокинов и медиаторов с провоспалительного (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-2 и др.) на противовоспалительный (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β и др.) [5].

ФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

Устранение флоггенного фактора ведёт к включению процессов восстановления дефекта ткани [26]. В ряде случаев может наблюдаться полная регенерация. Например, такой способностью обладают эпителиальные ткани, поэтому после острых пневмонии и гепатита структура лёгких и печени может восстановиться до первоначальных параметров. Однако при глубоком повреждении и вовлечении неэпителиальных структур регенерация будет неполной с формированием соединительной ткани фибробластами.

Активация миграционных, пролиферативных и синтетических возможностей фибробластов осуществляется медиаторами и цитокинами, секретлируемыми на предыдущих стадиях воспаления нейтрофилами и макрофагами [13]. Нейтрофилы играют немаловажную роль для регенерации ткани очага повреждения, выделяя ростовые факторы и проангиогенные белки, способствующие ангиогенезу, а также обеспечивая поступление моноцитов/макрофагов в зону воспаления [30]. Макрофагами синтезируются факторы роста для фибробластов и эндотелиоцитов очага повреждения, что является важным компонентом запуска репаративной фазы воспаления. ТФР- β , секретлируемый макрофагами, тромбоцитами и фибробластами, вызывает миграцию клеток фибробластического ряда в очаг воспаления и образование внеклеточного матрикса [31]. Провоспалительный ИЛ-1 увеличивает образование фибробластов, стимулирует синтез компонентов соединительной ткани, повышает секрецию фибробластами простагландинов, факторов роста и некоторых цитокинов [32].

В структуре воспалительного процесса активация фибробластов имеет определённую последовательность: 1) пролиферация фибробластических клеток; 2) миграция их в очаг повреждения;

3) ориентация в параллельные ряды; 4) синтез коллагена и гликозаминогликанов; 5) организация соединительной ткани [33].

Фибробластические клетки являются главными источниками коллагена. Образование полипептидной цепи коллагена происходит на рибосомах фибробластов с дальнейшей пространственной организацией во внеклеточном пространстве. Первыми из молекулы тропоколлагена путём «самосборки» формируются протофибриллы, которые соединяются по 4–5 штук и образуют микрофибриллы. В комплексе с протеогликанами микрофибриллы формируют фибриллы размером от 10 до 300 нм, а последние участвуют в синтезе коллагеновых волокон, в состав которых также входят гликозаминогликаны, гликопротеины и неколлагеновые белки. Наконец, множество волокон, собираясь, составляют коллагеновые пучки толщиной до 150 мкм [34]. Количество коллагена в очаге воспаления определяется как объёмом его образования, так и степенью ремоделирования, осуществляемого матриксными металлопротеиназами, расщепляющими избыток коллагена [35].

Первые фибробласты появляются в очаге воспаления на 2–3-и сутки от его начала, где происходит их ориентация в параллельные ряды [33]. Важное значение в процессе построения соединительной ткани имеет белок фибронектин, регулирующий адгезию, миграцию, дифференцировку и рост клеток [34]. Процесс организации соединительной ткани начинается на 10–15-е сутки от начала воспалительного процесса и заключается в дифференцировке фибробластов в малоактивные фиброциты и фиброкласты. Последние клетки осуществляют резорбцию коллагеновых волокон, фагоцитируя их либо секретируя коллагеназы. Таким образом происходит уменьшение массы соединительной ткани в очаге воспаления [36].

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Адекватное течение и прекращение острого воспалительного процесса происходят при прекращении накопления нейтрофилов, восстановлении проницаемости сосудов, поступлении макрофагов и фагоцитозе ими апоптотических нейтрофилов и продуктов тканевого распада [10].

Хроническое воспаление часто является результатом неправильного, малоэффективного либо незавершённого лечения острого процесса. Также причинами затягивания воспалительного процесса могут быть неблагоприятные факторы, связанные как с особенностями воспалительного агента (крупные размеры, многократность действия, физико-химические параметры, антигенность, устойчивость к антимикробным препара-

там и другие), так и со свойствами макроорганизма (стресс, снижение резистентности, нарушения иммунной системы, метаболические нарушения, генетическая патология и другие) [37].

Важнейшее значение для всех этапов воспалительного процесса имеют моноциты и макрофаги, в связи с чем нарушение их функций и регуляторных эффектов приводит к хронизации воспаления [26]. Показано, что при хроническом варианте воспаления снижается апоптоз нейтрофилов, а продолжительность жизни нейтрофилов становится чрезмерной, что увеличивает степень повреждения ткани [12] и значительно продлевает нейтрофильную фазу воспаления. Также часто характерны инфильтрация лимфоцитами и более позднее наступление макрофагической и фибробластической клеточных реакций на начальных этапах формирования хронического процесса. В дальнейшем регистрируется нарастание макрофагальной фазы на фоне ослабления нейтрофильной; возможны повторы инфильтрации очага воспаления лимфоцитами, макрофагами и фибробластами [38].

Для хронического воспаления характерно прогрессирующее течение с постепенным накоплением внутриклеточных молекул повреждения, нарастанием аутофагии, продукции локальных провоспалительных цитокинов и медиаторов, увеличением содержания М2-фенотипа макрофагов и лимфоцитов, усилением тканевой деструкции с выраженным фиброзом [5]. Постоянно высокая концентрация активных форм кислорода и азота в органах и тканях на фоне длительного воспалительного процесса может приводить к их повреждению, перерождению нормальных клеток в злокачественные и развитию других патологий [16].

При хроническом течении воспалительного процесса в крови часто регистрируются увеличенные концентрации ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-10 [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленных лекциях были освещены основные этапы воспаления, механизмы их формирования и регуляции. В клинической практике врачи всех специальностей обязательно встречаются с наличием у пациентов воспалительного процесса. При этом локализованное воспаление может сопровождаться системными проявлениями, что значительно утяжеляет заболевание и прогноз. Знание основных патогенетических закономерностей воспалительного процесса поможет в определении правильной тактики лечения пациентов, а также открывает перспективы для разработки принципиально новых методик в терапии, в том числе направленной на основные регуляторы данного процесса — цитокины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.Ю., Журавлёва Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных. *Успехи современной биологии*. 2019; 139(1): 59-74. [Gusev EYu, Zhuravleva YuA, Zotova NV. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Biology Bulletin Reviews*. 2019; 139(1): 59-74. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0042132419010058
2. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020; 62(5): 305-315. [Yurova KA, Khaziakhmatova OG, Malashchenko VV, Norkin IK, Ivanov PA, Khlusov IA, et al. Cellular-molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A short review. *Tsitologiya*. 2020; 62(5): 305-315. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0041377120050090
3. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4(1): 38-41. [Kazimirskii AN, Salmasi J., Poryadin GV. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *Russian Medical Review*. 2020; 4(1): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41
4. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5): 809-819. [Linge IA, Apt AS. Controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(5): 809-819. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670
5. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318. [Potapnev MP. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36 (5): 312-318. (In Russ.)].
6. Долгушин И.И., Зарипова З.З., Карпова М.И. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 152-160. [Dolgushin II, Zaripova ZZ, Karpova MI. The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(3): 152-160. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-152-160
7. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(2): 211-221. [Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: New antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019; 64(2): 211-221. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221
8. Жуковская О.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе акушерских осложнений при COVID-19 (краткий обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; 85: 143-150. [Zhukovskaya OV. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of obstetric complications in COVID-19 (brief review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022; 85: 143-150. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150
9. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. *Иммунология*. 2019; 40(5): 84-96. [Potapnev MP, Hushchyna LM, Moroz LA. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya*. 2019; 40(5): 84-96. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-15009
10. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(1): 9-38. [Dolgushin II, Mezentsева EA, Savochkina AYU, Kuznetsova EK. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(1): 9-38. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
11. Коненков В.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П., Ракова И.Г. Динамика изменения активности цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога кожи. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(3): 57-63. [Konenkov VI, Makarova OP, Bgatova NP, Rakova IG. Dynamics of changes in the activity of cytokines and functions of neutrophils in the blood of rats after thermal burns of the skin. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6(3): 57-63. (In Russ.)].
12. Богданова В.Д., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2019; 1: 5-10. [Bogdanova VD, Andryukov BG, Lyapun IN, Bynina MP. Phenotypic subpopulations of neutrophils: New diagnostic and immunomodulatory strategies. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2019; 1: 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.5281/zenodo.2562122
13. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г., Проскура А.В., Михайлова Е.С., Седова Ю.В., и др. Содержание цитокинов IL-1 β , TNF α и уровни антител к TNF α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4(3): 11-15. [Autenshlus AI, Shkunov AN, Ivanova GG, Proskura AV, Mikhailova ES, Sedova YuV, et al. IL-1 β , TNF α cytokines content and the level of anti-TNF α antibodies in patients with oncological and inflammatory diseases. *Cytokines and Inflammation*. 2005; 4(3): 11-15. (In Russ.)].
14. Кренев И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. *Иммунология*. 2021; 42(4): 426-433. [Krenev IA, Berlov MN, Umnyakova ES. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. *Immunologiya*. 2021; 42(4): 426-433. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433
15. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Е., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4): 334-341. [Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV.

Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(4): 334-341. (In Russ.)). doi: 10.14341/DM12746

16. Повешенко А.Ф., Шкурят Г.А., Колесников А.П., Коненков В.И. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов. *Успехи физиологических наук*. 2015; 46(1): 105-112. [Poveschenko AF, Shkurat GA, Kolesnikov AP, Konenkov VI. Functional and phenotypic properties of macrophages in acute and chronic inflammation. Macrophages of sentinel lymph nodes. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015; 46(1): 105-112. (In Russ.)].

17. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Спицина С.С., Зборовская И.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: динамика образования, ассоциированная с переходом от ремиссии к активному ревматоидному артриту. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022; (6): 86-92. [Bedina SA, Mozgovaya EE, Trofimenko AS, Mamus MA, Spitsyna SS, Zborovskaya IA. Neutrophil extracellular traps: Formation dynamics associated with the transition from remission to active rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Review*. 2022; (6): 86-92. (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92

18. Волков Д.В., Тец Г.В., Рубцов Ю.П., Степанов А.В., Габибов А.Г. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET): перспективы таргетной терапии. *Acta Naturae*. 2021; 13(3): 15-23. [Volkov DV, Tetz GV, Rubtsov YP, Stepanov AV, Gabibov AG. Neutrophil extracellular traps (NETs): Opportunities for targeted therapy. *Acta Naturae*. 2021; 13(3): 15-23. (In Russ.)]. doi: 10.32607/actanaturae.11503

19. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): нетоз-ассоциированные механизмы прогрессирования и перспективы терапии, регулирующие образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Kudaibergenova IO, Yusupov FA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): NETosis-associated mechanisms of progression and prospects for therapy regulating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

20. Плескова С.Н., Горшкова Е.Н., Боряков А.В., Крюков Р.Н. Морфологические особенности быстрого и классического нетоза. *Цитология*. 2019; 61(9): 704-712. [Pleskova SN, Gorshkova EN, Boryakov AV, Kriukov RN. Morphological features of quick and classical netosis. *Tsitologiya*. 2019; 61(9): 704-712. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0041377119090098

21. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(1): 8-19. [Antonov VG, Kozlov VK. Cancer pathogenesis: immune and biochemical phenomena and their mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression

and immune resistance. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3(1): 8-19. (In Russ.)].

22. Чурина Е.Г., Попова А.В., Уразова О.И. Кононова Т.Е., Воронова Г.А. Макрофаги и противотуберкулезный иммунитет (обзор литературы). *Вестник Томского государственного университета. Химия*. 2022; 26: 32-59. [Churina EG, Popova AV, Urazova OI, Kononova TE, Voronova GA. Macrophages and anti-tuberculosis immunity (literature review). *Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2022; 26: 32-59. (In Russ.)]. doi: 10.17223/24135542/26/3

23. Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Демьяненко Н.Г., Щербакова Е.А., Эргешов А.Э. Фенотипическая пластичность макрофагов воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких. *Вестник ЦНИИТ*. 2022; 3: 7-21. [Lepekha LN, Erokhina MV, Demyanenko NG, Shcherbakova EA, Ergeshov AE. Phenotypic plasticity of inflammatory macrophages in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *CTRI Bulletin*. 2022; 3: 7-21. (In Russ.)]. doi: 10.57014/2587-6678-2022-3-7-21

24. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Иванюк Е.Э., Кжышкowska Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37(6): 305-311. [Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Ivanyuk EE, Kzhyshkowska JG, Karpov RS. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya*. 2016; 37(6): 305-311. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-312

25. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 186-205. [Chaulin AM, Grigoryeva JuV. Inflammation in atherosclerosis: From theory to practice. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(10): 186-205. (In Russ.)]. doi: 10.33619/2414-2948/59/21

26. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 36(4): 195-201. [Yarilin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 36(4): 195-201. (In Russ.)].

27. Ерохина М.В., Курынина А.В., Щербакова Е.А., Шапошникова Д.А., Лепеха Л.Н. Моделирование рецепторного фагоцитоза в провоспалительных макрофагах человека. *Вестник ЦНИИТ*. 2020; 4: 15-26 [Erokhina MV, Kurnina AV, Shcherbakova EA, Shaposhnikova DA, Lepekha LN. Modelling of receptor phagocytosis pathways in human pro-inflammatory macrophages. *CTRI Bulletin*. 2020; 4: 15-26. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667820040020

28. Герасимова Е.В., Попкова Т.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(4): 486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4): 486-493. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493

29. Сумина В.П., Гагиева А.В., Диденко М.И. Репрограммирование клеточных ответов макрофагов: воз-

возможности управления воспалительным процессом. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18(3): 92-95. [Sumina VP, Gagieva AV, Didenko MI. A review of the control of the immune response: reprogramming of macrophages as a promising direction of pathophysiology. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 18(3): 92-95. (In Russ.)].

30. Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В. Нейтрофилы как факторы, которые способны стимулировать и тормозить развитие рака. Роль нейтрофилов в метастазировании, прогнозе и возможные точки для терапевтических вмешательств. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022; 4: 10-15. [Golubtsova AK, Kantysheva EB, Novoselova AV, Popugaylo MV. Neutrophils as factors that can stimulate and inhibit the development of cancer. The role of neutrophils in metastasis, prognosis and possible points for therapeutic interventions. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022; 4: 10-15. (In Russ.)].

31. Рычагов Г.П., Гинюк В.А. Патогенез раневого процесса. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(07): 133-140. [Rychagov GP, Ginyuk VA. Pathogenesis of wound healing. *Surgery. Eastern Europe*. 2013; 3(07): 133-140. (In Russ.)].

32. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Розломий В.Л., Крамарева Н.Л., Сельков С.А. Роль ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(2): 10-17. [Sokolov DI, Kondrat'eva PG, Rozlomij VL, Kramareva NL, Selkov SA. The role of angiogenesis in the development of external genital endometriosis. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6(2): 10-17. (In Russ.)].

33. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Учебное пособие по общей патологии. Иммунный ответ, воспаление; 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2006 [Mayboroda AA, Kirdey E.G., Seminsky IZ, Tsibel BN. *Textbook on general pathology. Immune response, inflammation*; 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)].

34. Потекаев Н.Н., Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Карпова Е.И., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(3): 217-226. [Potekaev NN, Borzykh OB, Shnyder NA, Petrova MM, Karpova EI, Nasyrova RF. Collagen synthesis in the skin: Genetic and epigenetic aspects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(3): 217-226. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-217-226

35. Рогов К.А., Тихонова Н.Б., Болтовская М.Н., Милованов А.П. Морфологические аспекты нарушения репарации миомерии после кесарева сечения. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; 2: 48-54. [Rogov KA, Tikhonova NB, Boltovskaya MN, Milovanov AP. Morphological aspects of the disturbances of the myometrial repair after cesarean section. *Clinical and Experimental Morphology*. 2018; 2: 48-54. (In Russ.)]. doi: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-48-54

36. Парахонский А.П. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. *Аспирант*. 2015; 11-1(16): 133-137. [Parakhonsky AP. Neurotransmitter aspects of the inflammatory process. *Aspirant*. 2015; 11-1(16): 133-137. (In Russ.)].

37. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Михалева ЛМ, Гордиенко МВ. Клинико-морфологические особенности хронизации воспаления в слизистой оболочке среднего уха в современных условиях. *Медицинский совет* 2017; 16: 44-47. [Palchun VT, Gurov AV, Mikhaleva LM, Gordienko MV. Clinic-morphological features of synchronization of inflammation in a mucous membrane of a middle ear in modern conditions. *Medical Council*. 2017; 16: 44-47. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701x-2017-16-44-47

38. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Гематологические механизмы хронизации воспаления. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2010; 4(32): 86-89. [Klimenko NA, Shevchenko AN. Hematological mechanisms of chronic inflammation. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2010; 4(32): 86-89. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Для переписки

Серебренникова Светлана Николаевна, sserebrennikova1980@gmail.com

Evgenija V. Guzovskaja – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Corresponding author

Svetlana N. Serebrennikova, sserebrennikova1980@gmail.com

Получена 21.05.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 21.05.2023

Accepted 25.05.2023

Published 10.06.2023

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЛЕКЦИЯ)

Ткачук Е.А.^{1,2}, Семинский И.Ж.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Классификация наследственной патологии во многом определяет успешность диагностики и лечения генетически обусловленных болезней. В лекции представлены основные критерии классификации наследственной патологии, принятые в генетике. Выделены особенности распределения генетических заболеваний по типам наследования, уровню локализации мутаций, по органному и системному принципам, а также по биохимическому принципу. Даны пояснения о целесообразности группирования заболеваний по типам классификации. Показана связь классификаций с лечением и диагностикой наследственной патологии. По каждой группе классификаций приведены примеры наследственных синдромов и болезней.

Классификация наследственной патологии является важным ключом к диагностике, лечению и профилактике наследственных заболеваний. В настоящий момент в базе данных Менделевского наследования OMIM содержится информация более чем о 16 000 мутаций генов, определяющих наследственные синдромы (болезни), что на порядок больше, чем число известных нозологических форм соматических заболеваний. Классификация помогает практикующему врачу понять этиологию, патогенез, клинические проявления наследственных болезней и является одним из важнейших этапов диагностики.

Ключевые слова: генетика, классификация в генетике, генные болезни, хромосомные болезни, многофакторные болезни

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Классификация наследственных заболеваний (лекция). Байкальский медицинский журнал. 2023; 2(2): 77-86. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-77-86

CLASSIFICATION OF HEREDITARY DISEASES (LECTURE)

Tkachuk E.A. ^{1,2}, Seminsky I.Z. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The classification of hereditary pathology significantly determines the success of diagnosis and treatment of genetic diseases. The lecture presents the main criteria for the classification of hereditary pathology, used in genetics. The features of the distribution of genetic diseases according to the type of inheritance, the level of localization of mutations, organ and system principles, as well as according to the biochemical principle, are presented. Explanations are given on the expediency of grouping diseases according to the given classification. The connection of classifications with the treatment and diagnosis of hereditary pathology is shown. For each group of classifications, the examples of hereditary syndromes and diseases are given.

The classification of hereditary pathology is an important key to the diagnosis, treatment and prevention of hereditary diseases. At the moment, the OMIM Mendelian inheritance database contains information on more than 16,000 gene mutations that determine hereditary syndromes (diseases), which is significantly more than the number of known nosological forms of somatic diseases. Classification allows the practitioner to understand the etiology, pathogenesis, clinical manifestations of hereditary diseases and is one of the most important diagnostic steps.

Key words: *genetics, genetic classification, gene diseases, chromosomal diseases, multifactorial diseases*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Z. Classification of hereditary diseases (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 77-86. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-77-86

АКТУАЛЬНОСТЬ

Классификация наследственной патологии имеет большое значение для диагностики, выбора тактики лечения и разработки непосредственно самих методов лечения [1].

Все наследственные заболевания можно разделить на группы по нескольким принципам:

- 1) тип наследования;
- 2) патогенетические механизмы нарушений в организме;
- 3) тип мутаций, которые произошли в клетке;
- 4) преимущественное поражение той или иной системы;
- 5) используемые методики лабораторной диагностики, позволяющие поставить диагноз.

Новые классификации появляются постоянно, и каждая из них имеет право на жизнь, отвечая теоретическим и клиническим потребностям изучения наследственной патологии [2].

ВИДЫ КЛАССИФИКАЦИЙ

Классификация наследственной патологии *по уровню локализации мутаций* в системе хранения генетической информации отражает типы наследственных заболеваний и выделяет геномные, хромосомные, генные (моногенные) болезни, многофакторные, эпигенетические и болезни микросателлитных tandemных повторов. Некоторые авторы называют её *генетической классификацией* [1–3]. Ценность этой классификации заключается в понимании этиопатогенетических процессов и их локализации в иерархии хранения и передачи генетической информации. Благодаря этой классификации можно понять не только, что происходит при поломке генетического кода, но и то, какие методы можно предложить для диагностики данной мутации. Более того, с её помощью удаётся понять, какие патогенетические методы лечения можно разработать и какие факторы могут способствовать развитию данной патологии.

Геномные заболевания — тяжёлая форма наследственной патологии, которая редко встречается у человека и связана с явлением полиплоидии. Развитие организма с геномным заболеванием в подавляющем большинстве случаев заканчивается выкидышем, спонтанным абортом или мёртворожденностью. Механизм геномных заболеваний состоит в нерасхождении гаплоидного набора хромосом в период созревания гамет либо в оплодотворении яйцеклетки двумя сперматозоидами (диспермное оплодотворение). В результате формируется организм, несущий не диплоидный (2n), а триплоидный (3n) и тетраплоидный (4n) набор хромосом [1–3]. Как правило, такие организмы мало жизнеспособны, однако наблюдения показали, что такие варианты пато-

логии всё же встречаются, хотя не всегда приводят к рождению ребёнка. Часто к подобной аномалии приводят эпигенетические механизмы, связанные с выключением части генома (импринтингом целого генома), либо однородительская дисомия (ОРД) хромосом [1]. Примером такой патологии является пузырный занос. Это диагноз, который обычно выставляет акушер-гинеколог при развитии в полости матки не обычной беременности, а хаотично разросшегося трофобласта (исход андрогенетической зиготы). Дело в том, что генетический материал отца служит регулятором для формирования плодных оболочек, и если вместо диплоидного набора хромосом после оплодотворения начинает развиваться зигота, содержащая только отцовский материал, то развивается пузырный занос. Другая ситуация, когда в оплодотворённой зиготе присутствует только материнский материал — в этом случае плодные оболочки не формируются, а развивается недифференцированная клеточная масса. Тогда развивается тератома (исход гиногенетической зиготы), которая может быть представлена зачатками зубов, волос и других тканей [1, 3].

Вариант, при котором и материнский, и отцовский материал присутствует в увеличенном количестве, приводит к формированию и рождению организма, как правило, имеющего тяжёлые органические нарушения [1].

Хромосомные болезни являются формой наследственной патологии, при которой нарушается структура, количество или целостность хромосом. По типу мутаций, которые при этом происходят, все хромосомные аномалии можно разделить на делеции, дупликации, транслокации, инверсии, инсерции, появление изохромосом (вследствие аномального деления центромеры), изоцентрических хромосом (воссоединения двух повреждённых хромосом), кольцевых хромосом (дефишен-си), а также микроаномалии хромосом. Как правило, хромосомные болезни имеют тяжёлые клинические проявления и вызывают грубые аномалии развития. Исключение составляют микроделеции и микродупликации. В зависимости от механизма возникновения они могут проявляться как генные заболевания или сочетаться с ними.

Хромосомные болезни внутри каждой группы можно разделить на типы. В соответствии с этиологическим принципом хромосомные болезни подразделяются по характеристике вида мутации, размеру повреждённого хромосомного участка и характеру генетического нарушения (рис. 1). По типу хромосом, в которых возникла мутация, выделяются хромосомные болезни в половых и соматических хромосомах. В соответствии с установлением поколения, в котором возникла мутация, выделяются мутации *de novo* либо мутации, переданные от родителей, в том числе путём геномного импринтинга [1–3, 6].



РИС. 1. Классификация хромосомных болезней человека

Примерами хромосомных болезней с нарушением числа половых хромосом могут служить триплоидия X (кариотип 47 XXX), синдром Шерешевского – Тернера (кариотип 45 X), синдром Джейкобса (Якобса) (кариотип 47 XYU либо 48 XYUY), синдром Клайнфельтера (кариотип 47 XXU либо 48 XXXU) [1–3].

Примерами хромосомных болезней с нарушением числа соматических хромосом являются синдром Патау (трисомия по 13-й паре хромосом), синдром Эдвардса (трисомия по 18-й паре), синдром Дауна (трисомия по 21-й паре), синдром Лежена или синдром «кошачьего крика» (делеция короткого плеча 5-й хромосомы) [1–3].

Хромосомные аномалии составляют в материале спонтанных абортусов до 70 % в первые 2–4 недели беременности [1–3].

Генные или моногенные заболевания (рис. 2) появляются при возникновении мутации в структуре определённого гена и передаются по наследству в соответствии с типом наследования [1–3].

Моногенные заболевания *по типу наследования* можно разделить на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные и рецессивные, Y-сцепленные (голандрические), митохондриальные (рис. 2).

Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания являются менделирующими заболеваниями, т. е. подчиняются законам Менделя (табл. 1). Наследование митохондриальных заболеваний не подчиняется этим законам, так как митохондрии всегда материнского происхождения. В связи с разным вкладом родителей в механизм наследования частично не подчиняются законам Менделя X-сцепленные доминантные и рецессивные, а также голандрические заболевания (табл. 1). Однако закономерности на-

следования этих заболеваний достаточно просто определить с помощью генеалогического метода, а также можно рассчитать вероятностный риск для потомства. Поэтому в клинической практике на первом этапе диагностики используют именно эту классификацию наследственных болезней, основанную на типах наследования. Данная классификация является удобной в диагностике, часто используемой, но не полной. Как известно, не все типы наследственной патологии укладываются в эту классификацию, поэтому она применяется только для генных мутаций. Например, данная классификация не включает геномные мутации и хромосомные аномалии [4].

Гораздо сложнее понять механизм возникновения **многофакторных (мультифакториальных) болезней**. Они не только являются интегральным показателем работы нескольких генов или даже ансамблей генов, но также зависят от влияния факторов окружающей среды. Фактически все заболевания человека в зависимости от вклада в патогенез наследственных и средовых факторов можно разделить на три группы: наследственные болезни (вызваны мутациями), болезни с наследственной предрасположенностью (развиваются на основании определённых генетических особенностей организма в ответ на действия факторов внешней среды), ненаследственные болезни (рис. 3). Болезни с наследственной предрасположенностью являются многофакторными болезнями. Примерами наиболее распространённых мультифакториальных заболеваний человека являются: сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, атеросклероз и др. Эта группа заболеваний относится к компетенции врача-терапевта, и её изучение с точки зрения генетических поломок даёт боль-

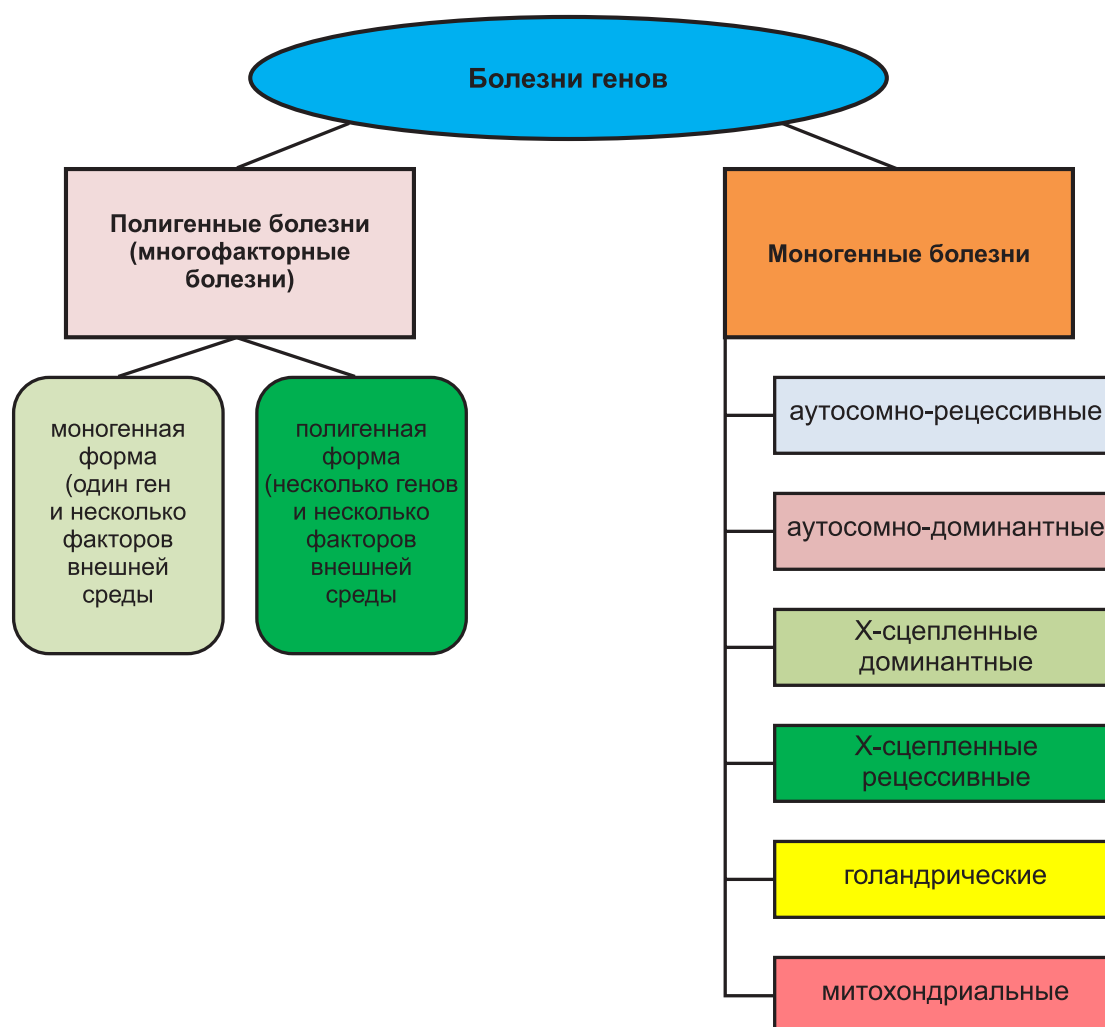


РИС. 2. Классификация болезней генов

ТАБЛИЦА 1

ПРИМЕРЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ТИПУ НАСЛЕДОВАНИЯ

Тип наследования	Примеры наследственных заболеваний
Аутосомно-доминантные заболевания	Ахондроплазия, нейрофиброматоз Реклингаузена, ретинобластома, семейная гиперхолестеринемия, синдром Крузона, синдром Марфана, синдром Холтера – Орама, хорея Гентингтона и др.
Аутосомно-рецессивные заболевания	Алкаптонурия, альбинизм, болезнь Тея – Сакса, врождённая гиперплазия коры надпочечников, фенилкетонурия, галактоземия, синдром Гурлера, синдром Моркио, пропионовая ацидурия и др.
X-сцепленные аутосомно-доминантные заболевания	Гипофосфатемия, орофациодигитальный синдром, синдром недержания пигмента, синдром Альпорта, синдром Блоха – Сульцбергера, синдром Ретта и др.
X-сцепленные аутосомно-рецессивные заболевания	Гемолитическая анемия, гемофилия А и В, миодистрофия Дюшена – Беккера, синдром Менкеса, синдром Хантера, X-сцепленная адренолейкодистрофия, X-сцепленный ихтиоз, синдром Аарскога – Скотта и др.
Голандрические заболевания	Азооспермия, Y-сцепленный гипертрихоз ушных раковин, частичная делеция хромосомы Y и др.
Митохондриальные заболевания	Нейропатия зрительного нерва Лебера (LHON), синдром Ли, синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия), синдром MERF, синдром NARP, синдром Кернса – Сейра, синдром Альперса, синдром Пирсона и др.

шие перспективы к дальнейшему развитию теории и практики таких медицинских специальностей, как внутренние болезни, педиатрия, психиатрия и онкология [5].

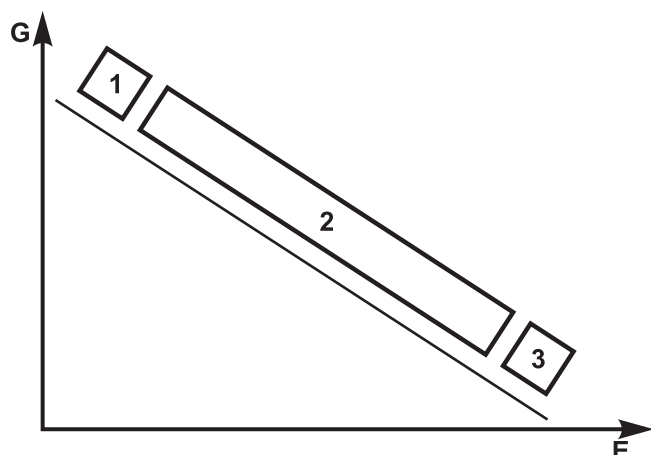


РИС. 3. Роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека: 1 – наследственные болезни; 2 – болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни); 3 – ненаследственные болезни [3]

Для мультифакториальной патологии большое значение имеет «порог подверженности», который определяет вероятность заболевания. С математической точки зрения, это явление было описано Ф. Фогелем и А. Мотульски (рис. 4) [3].

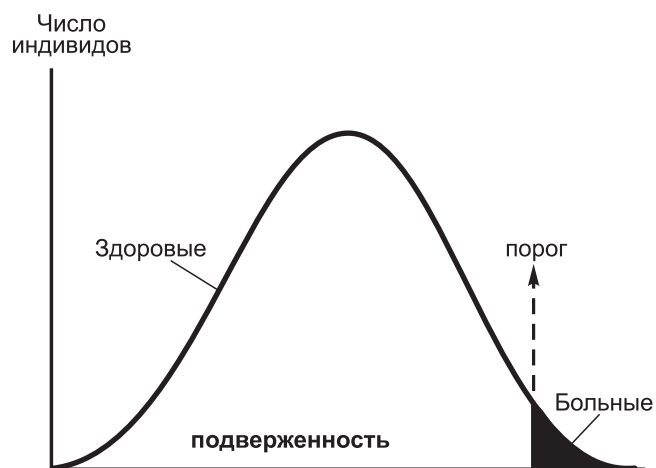


РИС. 4. Распределение подверженности к мультифакторной патологии (по Ф. Фогелю, А. Мотульски, 1989)

Болезни тандемных микросателлитных повторов являются результатом многократного умножения отдельных участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта группа заболеваний является третьим исключением из законов Менделя. Увеличение внутригенных тандемно повторяющихся

нуклеотидных последовательностей ещё называют динамическими мутациями. Такие повторы могут увеличиваться в поколениях потомков, обуславливая тяжесть заболевания, пропорциональную длине повторов. Эта группа заболеваний характеризуется рядом клинико-генетических особенностей [1]:

1) антиципация (тенденция к манифестации заболевания у потомков в более раннем возрасте и в более тяжёлой форме по сравнению с предками);

2) наличие эффекта отцовской или материнской передачи (зависимость тяжести заболевания при наследовании от матери или отца);

3) наличие «серой зоны» («зоны неполной пенетрантности» в зависимости от количества повторов);

4) в случае мутации *de novo* при расчёте риска наблюдается нарушение принципов классической генетики, отклонение от ожидаемых сегрегационных частот заболевания в ряду поколений, варьирующая экспрессивность (от мягких до тяжёлых форм).

По патофизиологическим особенностям заболевания данной группы подразделяются на:

1) заболевания, обусловленные инаktivацией мутантного гена и утратой функции (синдром ломкой X-хромосомы (формы FRAXA и FRAXE), болезнь Фридрейха, миоклонус-эпилепсия Унферрихта – Лундборга, недостаточность глутаминазы и т. д.);

2) заболевания с цитотоксическим эффектом на уровне мРНК (миотоническая дистрофия MD1 и MD2, боковой амиотрофический склероз и др.);

3) полиглутаминовые заболевания с цитотоксическим эффектом на уровне белка (болезнь Гентингтона, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди и др.);

4) полиаланиновые заболевания (окулофарингеальная миопатия) [2, 3].

Болезни импринтинга или эпигенетические заболевания связаны с нарушением активности определённых генов. В результате создаётся ситуация, когда ген есть, но он не активен, и клинические проявления выглядят так же, как и при его отсутствии. Этот вид заболеваний связан с уникальным явлением – эпигенетическим наследованием [1, 7]. Суть заключается в том, что весь геном человека, помимо последовательности ДНК, содержит структурно-молекулярные метки, которые регулируют активность генома в разные периоды онтогенеза. Гены, которые регулируются такими метками, называются импринтированными. В диплоидной клетке в зависимости от материнского или отцовского происхождения такие гены имеют разную экспрессивность. В настоящий момент известно 150 таких генов, но предполагается, что их около 250. Примерами заболе-

ваний этой группы являются синдром Энжельмана и синдром Прадера – Вилли. Оба заболевания вызываются импринтированием района хромосомы 15q (11.2-q13). Синдром Энжельмана (или синдром счастливой куклы) возникает при выключении генов данного района на материнском гомологе, в то время как при синдроме Прадера – Вилли – на отцовском гомологе [1, 8]. Клиника заболеваний разная, несмотря на выключение одного и того же района 15-й хромосомы.

Наследственные заболевания можно распределить в зависимости от **типа клеток**, где имеются генетические нарушения: мутации в половых клетках, мутации в соматических клетках, мутации в половых и соматических клетках. Понятно, что мутации в половых клетках будут передаваться потомству, а мутации в соматических клетках

будут иметь значение только для организма, в котором они произошли [3].

Клиническая классификация чаще всего используется узкими специалистами и определяется поражением органа или системы организма (табл. 2). Так, все наследственные заболевания можно разделить на заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной системы, печени, крови и системы кроветворения, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата и т. д. Несмотря на то, что эта классификация хорошо понятна любому врачу, она имеет недостаток, который определяется плейотропным действием генов и, соответственно, множественными патологическими изменениями органов и систем [1, 9]. Поэтому любое наследственное заболевание проявляется нарушениями во многих органах и систе-

ТАБЛИЦА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПО ОРГАННОМУ И СИСТЕМНОМУ ПРИНЦИПУ

Название группы	Примеры заболеваний
Нервные болезни	Миотония Томсона, миодистрофии Дюшена и Беккера, нейрофиброматоз, спинально-мышечная атрофия, болезнь Паркинсона, синдром Дубовица
Эндокринные болезни	Адреногенитальный синдром, врождённый гипотиреоз, гипофизарный нанизм, синдром Барде – Бидла, синдром Вернера, синдром Сипла
Кожные болезни	Буллезный эпидермолиз, ихтиоз, синдром Блума, синдром недержания пигмента, витилиго, псориаз
Глазные болезни	Врождённая глаукома, амавроз Лебера, пигментный ретинит, болезнь Штаргардта, болезнь Норри, хороидеремия, аниридия, семейная ретинобластома
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Ахондродисплазия, артрогрипоз, синдром Эллиса – ван Кревельда, гипофосфатазия, врождённый несовершенный остеогенез, синдром Апера
Болезни дыхательной системы	Синдром Картегенера, первичная лёгочная гипервентиляция, синдром Гудпасчера, лёгочная форма муковисцидоза, геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна – Геноха)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Семейная гиперхолестеринемия, наследственный амилоидоз, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, синдром Бругада, врождённый синдром слабости синусового узла, кардиомиопатии наследственного генеза
Болезни печени	Синдром Жильбера, галактоземия, болезнь Вильсона – Коновалова, синдром Алажиля, DGUOK-синдром, дефицит антитрипсина альфа-1, галактоземия, болезнь Гоше, синдром Альперса – Хуттенлохера, фруктоземия, тирозинемия 1-го типа, нарушение окисления β -жирных кислот
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Синдром мальабсорбции, целиакия, кишечная форма муковисцидоза, болезнь Гоше, синдром Алажиля, болезнь Гиршпрунга
Болезни почек	Синдром Альпорта, болезнь де Тони – Дебре – Фанкони, наследственный нефрит, несахарный диабет, синдром Барде – Бидля, наследственный нефротический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, гипофосфатазия, гломерулосклероз, нефронофтиз Фанкони, синдром Альстрем
Болезни крови	Гемофилия, дефицит альфа-2-антиплазмина, талассемия, болезнь Виллебранда, болезнь Рандю – Ослера, синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиоэктазия), геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна – Геноха)
Психические болезни	Синдром Дауна, шизофрения, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, синдром «кошачьего крика», синдром Клайнфельтера, аффективное биполярное расстройство, аутизм, дислексия

мах организма, и врачу бывает трудно определить какая система или орган пострадали больше всего. При этом одно и то же наследственное заболевание может иметь несколько форм, при которых преимущественно поражаются разные системы организма. Но все же эта классификация достаточно часто применяется в практике, так как включает синдромальный подход к диагностике, который по сути является одним из этапов постановки диагноза в клинической практике [10].

Классификация по типу обмена веществ рассматривает так называемые наследственные болезни обмена (НБО). Одной из наиболее полных классификаций НБО является **биохимическая классификация**. Сегодня она выделяет 15 основных групп

болезней обмена в зависимости от повреждённого наследственной патологией метаболического пути [3]. Она является одной из востребованных среди лабораторных и клинических генетиков, так как хорошо описывает этиологические, биохимические и патогенетические механизмы развития наследственной патологии, а значит, облегчает для врача диагностику и назначение лечения (табл. 3) [11].

При рассмотрении наследственных болезней обмена некоторые авторы выделяют клинические группы, для которых характерны особенности, позволяющие поставить диагноз. При этом используют патогенетический принцип по формированию метаболического дефекта (например, энзимопатии).

ТАБЛИЦА 3

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

Группы НБО	Примеры заболеваний
Нарушения обмена аминокислот и белков	Алкаптонурия, альбинизм, гистидинемия, гомоцистинурия, лейциноз, фенилкетонурия, цитруллинемия
Нарушения обмена углеводов	Фруктоземия, лактазная недостаточность, гликогенозы (болезнь Гирке, болезнь Помпе, болезнь Кори, болезнь Андерсона, болезнь Мак-Ардла, болезнь Герса, болезнь Таруи)
Нарушения обмена жирных кислот и кетонных тел	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (MCAD), дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью (LCHAD), дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью (VLCAD), глутаровая ацидемия II типа
Нарушения энергетического метаболизма	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, синдром Кернса – Сейра
Нарушения обмена пуринов, пиримидинов и нуклеотидов	Дефицит аденилосукцинатлиазы, синдром Леша – Нихана, синдром Келли – Сигмиллера
Нарушения метаболизма стероидов	Врождённая дисфункция коры надпочечников, гипoadгестеронизм
Нарушения обмена гема и порфиринов	Острая перемежающаяся порфирия, врождённая эритропоэтическая порфирия, наследственный гемохроматоз I типа
Нарушения обмена жиров и липопротеинов	Семейная гиперхолестеринемия, болезнь Гоше, болезнь Тея – Сакса, болезнь Ниманна – Пика
Нарушения гликозилирования и другие болезни, связанные с модификацией белков	Синдром Уокера – Варбурга, синдром Фукуямы
Лизосомные болезни	Синдром Хантера, синдром Гурлера, болезнь Ниманна – Пика, болезнь Гоше, болезнь Фарбера
Пероксисомные болезни	X-сцепленная адренолейкодистрофия, ризомиелическая точечная хондродистрофия, синдромы Рефсума и Цельвейгера, гипероксалурия I типа
Нарушения обмена нейротрансмиттеров	Болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, синдром Ламберта – Итона
Нарушения обмена витаминов и других небелковых кофакторов	Недостаточность биотинидазы, нарушение обмена фолиевой кислоты
Нарушения обмена металлов и анионов	Болезнь Вильсона – Коновалова, болезнь Менкеса
Заболевания и состояния, связанные с нарушением обмена ксенобиотиков	Дефицит глутатионтрансферазы, дефицит N-ацетилтрансферазы 2, волчаночноподобный синдром

ТАБЛИЦА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА

Группа НБО	Клинические особенности	Примеры заболеваний
Нарушения синтеза и распада биомакромолекул	Симптомы постоянные, прогрессирующие, не зависят от интеркуррентных заболеваний и не связаны с особенностями питания	Лизосомные, пероксисомные болезни
Болезни интоксикационного типа	Острая интоксикация: рвота, летаргия, кома, печёночная недостаточность, тромбоэмболия Хроническая интоксикация: прогрессирующая задержка психомоторного развития (ЗПМР), кардиомиопатия Ацидоз, кетоз, гипогликемия, гипераммониемия и т. д.	Нарушения обмена аминокислот, органических кислот, цикла мочевины
Нарушения образования и утилизации энергии	Мышечная гипотония, кардиомиопатия, ЗПМР, жировая дистрофия печени Лактацидоз, гипогликемия	Митохондриальные болезни, болезни обмена жирных кислот, гликогенозы

тии, болезни накопления и т. д.), а также по локализации дефекта (например, лизосомные, пероксисомные, митохондриальные болезни и т. д.) (табл. 4) [1, 3, 11].

Исходя из методов лабораторной диагностики наследственные заболевания можно разделить по мутационным спектрам и оптимальным алгоритмам ДНК-диагностики, которые в основном используются лабораторными генетиками. Классификация включает классы наследственной патологии, вызываемые мажорными или минорными генами [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классификация наследственной патологии является важным ключом к диагностике, лечению и профилактике наследственных заболеваний. Несмотря на то, что генетические заболевания в настоящий момент представлены огромным количеством синдромов (по Online Mendelian Inheritance in Man – более 16 000), именно научно обоснованная классификация помогает практикующему врачу понять этиологию, патогенез и сформулировать диагноз болезни. Поэтому понимание того, к какому классу заболеваний относится та или иная наследственная патология, является одним из важнейших этапов её диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. (ред.). *Медицинская генетика: национальное руководство*. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2022. [Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI (eds). *Medical genetics: National guidelines*. Moscow: GOETAR-Media; 2022. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6307-9-GEN-2022-1-896
2. Мутовин Г.Р. *Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное*

пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Mutovin GR. *Clinical genetics. Genomics and proteomics of hereditary pathology: A textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].

3. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихин С.А. (ред.). *Клиническая генетика: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnikhin SA (ed.). *Clinical genetics: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].

4. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 60-71. [Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 60-71. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2023-1-60-71

5. Сухоруков К.Г. Генетика мультифакториальных болезней человека. *Приоритетные научные направления: от теории к практике*. 2014; (11): 57-62. [Sukhorukov KG. Genetics of multifactorial human diseases. *Prioritetnye nauchnye napravleniya: ot teorii k praktike*. 2014; (11): 57-62. (In Russ.)].

6. Семинский И.Ж. Медицинская генетика: хромосомные болезни (лекция 2). *Сибирский медицинский журнал*. 2001; (1): 83-85. [Seminsky IZ. Medical genetics: Chromosomal diseases (lecture 2). *Siberian Medical Journal*. 2001; (1): 83-85. (In Russ.)].

7. Пендина А.А., Ефимова О.А., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Болезни геномного импринтинга. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; LVI(1): 73-80. [Pendina AA, Efimova OA, Kuznetsova TV, Baranov VS. Diseases of genomic imprinting. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007; LVI(1): 73-80. (In Russ.)].

8. Пендина А.А., Гринкевич В.В., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов. *Экологическая генетика*. 2004; 2(1): 27-37. [Pendina AA, Grinkevich VV, Kuznetsova TV, Baranov BC. DNA methylation is a universal mechanism for regulating gene activity. *Ecological Genetics*. 2004; 2(1): 27-37. (In Russ.)].

9. Краснов М.В., Кириллов А.Г., Краснов В.М., Саваскина Е.Н., Аbruкова А.В. Наследственные болезни у детей. *Практическая медицина*. 2009; 39: 22-30. [Krasnov MV, Kirillov AG, Krasnov VM, Savaskina EN, Abruкова AV. Hereditary diseases in children. *Practical Medicine*. 2009; 39: 22-30. (In Russ.)].

10. Джонс К.Л. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю. Атлас-справочник*; М.: Практика; 2011

[Jones K.L. *Hereditary syndromes according to David Smith. Guide*. Moscow: Praktika; 2011. (In Russ.)].

11. Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Михайлова С.В., Пчелина С.Н., Краснопольская К.Д. *Лизосомные болезни накопления*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Zakharova EYu, Baidakova GV, Mikhailova SV, Pchelina SN, Krasnopolskaya KD. *Lysosomal storage diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6321-5-LAD-2021-1-424

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 21.05.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 21.05.2023

Accepted 25.05.2023

Published 10.06.2023

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ ANNIVERSARIES

ПОГОРЕЛОВА ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

IRINA GENNADIEVNA POGORELOVA (TO THE 60-th ANNIVERSARY)

29 апреля 2023 года свой юбилей отметила Погорелова Ирина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, декан медико-профилактического факультета Иркутского государственного медицинского университета в период с 1996 по 2009 г., доцент кафедры профильных гигиенических дисциплин ИГМУ.

Ирина Геннадьевна в 1986 году закончила санитарно-гигиенический факультет Иркутского государственного медицинского института, и вот уже более 30 лет её трудовой путь неразрывно связан с alma mater.

Обучаясь в очной аспирантуре, Ирина Геннадьевна досрочно защитила диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Условия труда и состояние здоровья рабочих старших возрастных групп, занятых в производстве алюминия» и была принята на работу ассистентом кафедры общей гигиены, а в последующем переведена на должность доцента. Помимо педагогической деятельности, Ирина Геннадьевна была заместителем декана, а в период с 1996 по 2009 г. возглавляла медико-профилактический факультет, в 1998 г. получила учёное звание доцента по специальности «гигиена».

За период трудовой деятельности в ИГМУ Ирина Геннадьевна, выполняя работу по подготовке кадров для Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, зарекомендовала себя грамотным, высококвалифицированным специалистом. Ирина Геннадьевна активно работает в области дополнительного профессионального образования, занимается со студентами, ординаторами, слушателями факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ. Ею разработаны и внедрены в учебный процесс лекции по гигиеническому воспитанию для врачей Центров здоровья в рамках национального проекта «Здоровье».

Ирина Геннадьевна является членом комиссии по итоговой аттестации выпускников, методическому и Учёного советов медико-профилактического факультета, членом Проблемной комиссии по направлению «Гигиена и экология», Центрального координационного методического совета ИГМУ. В настоящее время является председателем Иркутского отделения Всероссийского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ), членом Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, главным внештатным специалистом-экспертом по гигиене детей и подростков Минздрава Иркутской области.

Основным научным направлением, изучаемым Ириной Геннадьевной, является гигиена детей и подростков. Под её руководством защищены 2 кандидатские диссертации. Имеет более 140 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также свыше 70 методических работ. Участвует в международных, российских, региональных научно-практических конференциях, семинарах и совещаниях, неоднократно выступала в качестве оппонентов диссертационных работ.

Ирина Геннадьевна постоянно стремится к повышению своего профессионального уровня: регулярно проходит обучение на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки; ею получено дополнительное профессиональное образование по специальности «Преподаватель высшей школы».

За добросовестный труд в области подготовки кадров Ирине Геннадьевне присвоено звание Заслуженного врача республики Бурятия, она награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Республики Саха (Якутия), почётными грамотами ректора ИГМУ, Управления Роспотребнадзора по Иркутской области и Забайкальского края.

Коллеги сердечно поздравляют Ирину Геннадьевну с юбилеем, желают бодрости духа, сил, терпения, оптимизма и новых свершений! Пусть Ваш элегантный возраст только красит Вас, а здоровье пусть не подводит!

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 07.06.2023.
Подписано в печать 09.06.2023, дата выхода в свет 10.06.2023.
Печ. л. 11,0. Усл. печ. л. 10,2. Уч. изд. л. 8.6. Зак. 028-23.

Подготовлено в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com