

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 23	№ 3	Volume 23
--------	-----	-----------

2020

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
nauka_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,
индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
(протокол № 8 от 24.09.2020)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Адуниц А. Г., Резниченко Н. А., Симрок В. В., Румянцева З. С., Костецкая Н. И. Аникин С. С. АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1544410 И RS10735810 ГЕНА VDR С ОТДЕЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА	6
Adunts A. G., Reznichenko N. A., Simrok V. V., Rumyantseva Z. S., Kostetskaya N. I., Anikin S. S. ASSOCIATIONS OF THE VDR GENE POLYMORPHISMS RS1544410 AND RS10735810 WITH SEVERAL INDICATORS OF BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT	6
Зима Д. В., Безруков О. Ф., Зяблицкая Е. Ю., Макалиш Т. П., Голубинская Е. П., Максимова П. Е. ПОИСК МАРКЕРОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	14
Zima D. V., Bezrukov O. F., Zyablitskaya E. Yu., Makalish T. P., Golubinskaya E. P., Maksimova P. E. SEARCH FOR MOLECULAR DIAGNOSTIC MARKERS TO OPTIMIZE SURGICAL TACTICS FOR THYROID DISEASES	14
Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	21
Ivanov I. I., Gordienko U. V., Popova-Petrosyan E. V. THE CLINICAL COURSE OF SIMPLE AND PROLIFERATING UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	21
Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ	28
Kaladze N. N., Iushchenko A. Yu. HEART RHYTHM VARIABILITY IN CHILDREN WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT	28
Каладзе Н. Н., Рыбалко О. Н. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	34
Kaladze N. N., Rybalko O. N. CLINICAL AND NEUROLOGICAL FEATURES OF CEREBRAL ISCHEMIA IN PREMATURE NEWBORNS	34
Колесник К. А., Каладзе Н. Н., Северинова С. К. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА	39
Kolesnik K. A., Kaladze N. N., Severinova S. K. CLINICAL ASSESSMENT OF THE MAINTENANCE THERAPY EFFICACY IN THE ORTHODONTIC TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH CHRONIC DISEASES OF THE UPPER PART GASTROINTESTINAL TRACT	39

Крадинов А. И., Черноротов В. А., Крадинова Е. А., Черноротова Е. В. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА.....	45
Kradinov A. I., Chernorotov V. A., Kradinova E. A., Chernorotova E. V. CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ESOPHAGEAL VARICES.....	45
Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА КРОВИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	52
Krutikov E. S., Tsvetkov V. A., Chistyakova S. I. ALDOSTERONE BLOOD LEVEL INFLUENCE ON THE REMODELING OF HEART AND VESSELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION.....	52
Крутикова М. С., Чолах Б. Г., Федосеева В. М., Хренов А. А., Наумова Н. В., Кацев А. М. ПРОТЕИНУРИЯ И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	61
Krutikova M. S., Choloh B. G., Fedoseeva V. M., Khrenov A. A., Naumova N. V., Katsev A. M. PROTEINURIA AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS.....	61
Резанов П. А., Гривенко С. Г. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ ПРОЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ ПРЕЦИЗИОННЫХ ОДНОРЯДНЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ	67
Rezanov P. A., Grivenko S. G. EXPERIMENTAL EVALUATION OF MECHANICAL STRENGTH PROPERTIES IN PRECISE SINGLE-LAYERED INTESTINAL ANASTOMOSIS	67
Хамраев А. Ж., Жураев Ш. Ш., Акмоллаев Д. С. ГЕМОРРОЙ У ДЕТЕЙ	73
Khamraev A. J., Zhuraev S. S., Akmollaev D. S. HEMORRHOIDS IN CHILDREN.....	73
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
CLINICAL OBSERVATIONS	
Крюгер Е. А., Рымаренко Н. В., Бобрышева А. В. СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА У ДЕТЕЙ – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	78
Kruger E. A., Rymarenko N. V., Bobrysheva A. V. STEVENS-JONSON SYNDROME IN CHILDREN - A LOOK AT THE PROBLEM.....	78
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
CLINICAL CASE	
Бекбаев А. З., Мельников В. В., Топчиев М. А., Паршин Д. С., Самсонов А. В. ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОНОЗНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ НАРКОМАНИЕЙ.....	86
Bekbaev A. Z., Melnikov V. V., Topchiev M. A., Parshin D. S., Samsonov A. V. THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PHEGMONOUS LESION OF THE PATIENT WITH PARENTERAL DRUG ADDICTION	86
Чуприна Л. А., Полторац М. С. АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	91

Chuprina L. A., Poltorak M. S.

ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MULTIPLE
SCLEROSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE91

ОБЗОРЫ**REVIEWS****Кобаенко А. И., Расин О. Г.**

КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ
ПРИМЕНЕНИИ98

Кораенко А. И., Расин О. Г.

CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING – CURRENT TRENDS IN PRACTICE APPLICATIONS98

Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Гаффарова А. С., Гаффаров Н. С.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12 РЕЦЕПТОРОВ У
ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА108

Koshukova G.N., Dolya E.M., Gaffarova A.S., Gaffarov N.S.

EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON OF P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS IN PATIENTS WITH
INVASIVE STRATEGY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME108

Солдатенко Н. А., Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Горлова Н. А.

МИКРОБНАЯ ЭКЗЕМА – ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КОЖИ117

Soldatenko N. A., Sherengovskaya Y. V., Prokhorov D. V., Gorlova N. A.

MICROBIAL ECZEMA - INFLAMMATORY SKIN DISEASE117

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1544410 И RS10735810 ГЕНА VDR С ОТДЕЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Адунас А. Г.¹, Резниченко Н. А.², Симрок В. В.³, Румынцева З. С.², Костецкая Н. И.⁴

Аникин С. С.²

¹Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, 283003, проспект Ильича, 14, Донецк

²Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, пер. Нахичеванский, 38, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

Для корреспонденции: Резниченко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: professorreznichenko@mail.ru

For correspondence: Reznichenko N. A., MD, Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department No. 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: professorreznichenko@mail.ru

Information about authors:

Adunats A. G., <https://orcid.org/0000-0002-1352-5098>

Reznichenko N. A., <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Simrok V. V., <http://orcid.org/0000-0002-2721-715X>

Rumyantseva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

Anikin S. S., <https://orcid.org/0000-0001-8142-2173>

РЕЗЮМЕ

Роль полиморфизмов BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810) гена VDR в формировании постменопаузального остеопороза подтверждена результатами достаточно большого количества исследований. Однако фармакогенетические аспекты вышеуказанных полиморфизмов изучены недостаточно. Цель работы – исследовать сывороточные уровни отдельных биохимических показателей, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR. Обследовано 117 женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза. 12 месячный курс терапии включал прием препарата ибандроновой кислоты, кальция и холекальциферола по стандартной схеме. Детекция генетических полиморфизмов производилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Дважды, до начала терапии и по ее окончании, у женщин исследовались основные биохимические показатели, а также содержание в сыворотке крови β -CrossLaps, остеокальцина, 25(OH)D и паратгормона. Женщины с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения характеризуются существенным снижением сывороточных показателей β -CrossLaps, остеокальцина и щелочной фосфатазы ($p < 0,01$), а также увеличением концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). До начала терапии генотип GG полиморфизма rs10735810 гена VDR ассоциируется с более низкими, чем при генотипе AA концентрациями остеокальцина ($p < 0,01$). Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR характеризуются ($p < 0,01$) по сравнению с остальными женщинами более низкими показателями щелочной фосфатазы (до лечения) и кальция (до и после лечения), более высокими уровнями паратгормона (до и после лечения). Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном остеопорозе.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D; полиморфизмы; постменопаузальный остеопороз; лечение.

ASSOCIATIONS OF THE VDR GENE POLYMORPHISMS RS1544410 AND RS10735810 WITH SEVERAL INDICATORS OF BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT

Adunats A. G.¹, Reznichenko N. A.², Simrok V. V.³, Rumyantseva Z. S.², Kostetskaya N. I.⁴, Anikin S. S.²

¹Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

SUMMARY

The role of VDR gene BsmI (rs1544410) and FokI (rs10735810) polymorphisms in postmenopausal osteoporosis formation has been confirmed by the results of fairly large number of studies. However,

pharmacogenetic aspects of above polymorphisms have not been adequately studied. The aim of this work is to study the serum levels of certain biochemical parameters, bone turnover markers, vitamin D and parathyroid hormone in women with postmenopausal osteoporosis in the dynamics of treatment by ibandronic acid, depending on VDR gene rs1544410 and rs10735810 polymorphisms.

We examined 117 women in dynamics of postmenopausal osteoporosis treatment. The 12-month course therapy included ibandronic acid, calcium and cholecalciferol according to the standard regimen. Detection of genetic polymorphisms was carried out by polymerase chain reaction method in real time. Twice, before the therapy start and at the end of one, the basic biochemical parameters, as well as β -Crosslaps, osteocalcin, 25(OH) D and parathyroid hormone were studied in women blood serum.

Women with postmenopausal osteoporosis in treatment dynamics are characterized by significant decrease in serum β -CrossLaps, osteocalcin and alkaline phosphatase ($p < 0.01$), as well as an increase in 25(OH)D concentrations ($p < 0.01$). Prior to the initiation of therapy, GG genotype of the rs10735810 polymorphism of the VDR gene was associated with lower osteocalcin concentrations than in AA genotype ($p < 0.01$). Holders of GG genotype of VDR gene rs1544410 polymorphism, in comparison with other women, are characterized ($p < 0.01$) by lower levels of alkaline phosphatase (before treatment) and calcium (before and after treatment), higher levels of parathyroid hormone (before and after treatment).

The obtained results can be used to develop personalized antiresorptive therapy regimens in postmenopausal osteoporosis.

Key words: vitamin D receptor gene; polymorphisms; postmenopausal osteoporosis; treatment.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) относится к хроническим заболеваниям многофакторной природы и характеризуется прогрессирующей системной потерей костной массы, а также нарушением микроархитектоники кости после наступления менопаузы. Установлено, что среди причин развития вышеуказанной патологии женщин постменопаузального возраста ведущую роль играют генетические факторы, влиянием которых можно объяснить до 90% дисперсии показателей минеральной плотности костной ткани [1].

К настоящему времени проведенными молекулярно-генетическими исследованиями установлено более 200 генов кандидатов, которые участвуют в этиопатогенезе заболевания и определяют риск развития ОП [2]. Одним из таких генов является ген рецептора витамина D (VDR). Именно через молекулы VDR гормональная форма витамина D обеспечивает свои многочисленные биологические функции, в том числе скелетные (участие в обмене кальция, регуляции функции костных клеток и ремоделировании костной ткани) и экстраклетные (влияние на функционирование сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и других систем организма) эффекты [3; 4]. Ген VDR локализован на хромосоме 12q13.11 и содержит несколько хорошо изученных однонуклеотидных полиморфизмов [5; 6]. Одними из них являются полиморфизмы BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810). Роль вышеуказанных полиморфизмов гена VDR в формировании ОП подтверждена результатами достаточно большого количества исследований [7; 8; 9; 10; 11]. Вместе с тем, изучению места полиморфизмов гена VDR в фармакогенетике ОП внимание уделено крайне недостаточно. К настоящему времени имеются единичные работы, посвященные исследованию влияния мутаций гена VDR на эффективность назначения препарата ибандроновой кислоты [12; 13]. Но полученные в них результаты не позволя-

ют сделать обоснованные выводы о наличии ассоциаций полиморфизмов BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810) с эффективностью лечения постменопаузального ОП. Кроме того, отсутствуют данные о возможном влиянии вышеуказанных полиморфизмов на изменения в динамике антиостеопоротической терапии у женщин биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, отдельных гормонов.

Цель работы – исследовать сывороточные уровни отдельных биохимических показателей, остеокальцина (ОК), β -Crosslaps, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. В работе использованы результаты обследования 117 женщин. В исследование отбирались женщины с диагнозом ОП и имеющие естественную постменопаузу. Все участники исследования давали письменное добровольное информированное согласие. В исследование не включались пациенты, которые принимали антиостеопоротические или гормональные препараты для заместительной терапии, а также женщины, имеющие вторичный ОП, вызванный приемом глюкокортикостероидных препаратов, наличием неестественной менопаузы, гипертиреоза, гиперпаратиреоза, ревматологических, онкологических и психических заболеваний, длительной иммобилизации и т. д.

Терапия женщинам с постменопаузальным ОП назначалась курсом длительностью 12 месяцев. Па-

циенты принимали препараты ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц внутрь), а также кальция и холекальциферола, соответственно, по 1000 мг/сутки и 800 МЕ/сутки. Медикаментозное лечение сопровождалось выполнением стандартных рекомендаций – устранение вредных привычек, физические упражнения, сбалансированное питание и т.д.

Молекулярно-генетические исследования (определение полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR) осуществлялись с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. Использовались реактивы и лабораторное оборудование производства «ДНК-Технология» (РФ).

Для исследования сывороточных показателей периферическая кровь у женщин отбиралась дважды – до начала терапии и по ее окончании. Из биохимических показателей исследовались макро- и микроэлементы (кальций – Ca, калий – K, фосфор – P, магний – Mg, железо – Fe, медь – Cu, цинк – Zn), а также щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин общий, глюкоза, АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), креатинин, мочевины, альбумин и белок общий. При выполнении анализов применялись наборы реактивов производства «Вектор-Бест» (РФ) и «Global Scientific» (США). Кроме рутинных биохимических параметров в сыворотке крови женщин изучались концентрации паратгормона, витамина D (25(OH)D), остеокальцина (ОК) и β -Crosslaps. Использовались иммуноферментные тест-системы производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия).

Математическая обработка полученных данных включала применение непараметрических методов. Вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения результатов обследования двух независимых выборок применялся U-тест Манна-Уитни. В случае множественных сравнений использовались ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна. Сравнение показателей до и после лечения осуществлялось с помощью T-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование сывороточных показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкозы, холестерина общего, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, Mg, Fe, K, P, Zn, Cu в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП не позволило выявить влияние на их уровни полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR. Не было установлено отличий между женщинами с различными генотипами вышеуказанных полиморфизмов и по показателю

β -Crosslaps, исследованному как до, так и после лечения (табл.1 и табл. 2). При этом необходимо отметить, что в общей группе пациентов концентрации данного маркера костной резорбции в динамике лечения снижались ($p < 0,01$). Такой же направленности изменения уровней β -Crosslaps были свойственны и для женщин с генотипами AG ($p = 0,034$) и GG ($p < 0,01$) полиморфизма rs1544410 (табл.1), а также с генотипами AG ($p < 0,001$) и GG ($p = 0,002$) полиморфизма rs10735810 (табл. 2).

В результате лечения в общей группе женщин с постменопаузальным ОП снижались не только концентрации β -Crosslaps, но и показатели маркеров остеосинтеза – ОК ($p < 0,01$) и ЩФ ($p = 0,009$). Такая же динамика ОК и ЩФ была отмечена ($p < 0,05$) и в подгруппах женщин, имеющих генотипы AA или AG полиморфизма rs1544410 (табл.1), AA или AG полиморфизма rs10735810 (табл. 2). Исключением стали лишь результаты анализа ассоциаций изменений активности ЩФ с полиморфизмом rs10735810 гена VDR. Уменьшение активности фермента было зарегистрировано ($p = 0,030$) только у обладателей генотипа AG данного полиморфизма (табл. 2).

Следует обратить внимание на установленные до начала лечения сниженные концентрации ОК ($p < 0,01$) у женщин с генотипом GG по сравнению с носителями генотипа AA полиморфизма rs10735810 и более низкие показатели активности в сыворотке крови ЩФ ($p < 0,01$) при генотипе GG по сравнению с генотипами AA и AG полиморфизма rs1544410.

Так, дважды проведенное обследование женщин в динамике лечения показало стабильную ассоциацию генотипа GG с повышенными уровнями паратгормона (до лечения: 46,3 (35,7–68,8) пг/мл против 40,5 (26,4–47,8) пг/мл у всех остальных; $p = 0,001$; после лечения: 47,7 (38,5–59,5) пг/мл против 40,1 (34,1–50,0) пг/мл у всех остальных; $p = 0,008$). Аналогично женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 характеризовались сниженными концентрациями в сыворотке крови Ca (до лечения: 2,22 (2,07–2,35) ммоль/л против 2,33 (2,18–2,48) ммоль/л у всех остальных, $p = 0,005$; после лечения: 2,27 (2,22–2,31) ммоль/л против 2,30 (2,26–2,39) ммоль/л у всех остальных, $p = 0,006$).

Динамика увеличения концентраций 25-гидроксивитамина D в ответ на проводимую терапию в общей группе больных ($p < 0,01$) была характерна для всех подгрупп женщин с различными генотипами двух полиморфизмов гена VDR (табл. 3 и табл. 4) При этом изученные генетические маркеры не имели ассоциаций с содержанием в сыворотке крови 25(OH)D ни до лечения, ни после ($p > 0,05$). Для полиморфизма rs10735810 не были обнаружены ассоциации также с уровнями паратгормона и Ca (табл. 4). Однако с двумя последними показате-

Таблица 1

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) отдельных маркеров костного метаболизма у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	В том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA (n=14/14)	AG (n=51/49)	GG (n=52/51)	P
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	31,3 (27,4-34,4)	32,3 (24,8-40,1)	28,7 (17,3-41,7)	0,486
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (14,9-26,4)	23,8 (20,7-32,0)	24,6 (18,1-31,5)	0,218
	p	<0,01	0,002	0,009	0,223	
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	83,4 (75,0-95,1)	76,7 (66,9-90,2)	67,1 **, ## (55,3-77,2)	<0,001
	2	65,2 (56,9-79,6)	68,6 (57,6-80,4)	68,2 (57,3-79,6)	62,6 (55,2-79,6)	0,762
	p	0,009	0,025	0,001	0,807	
β-CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,563 (0,41-0,75)	0,599 (0,52-0,76)	0,632 (0,54-0,81)	0,330
	2	0,494 (0,36-0,59)	0,429 (0,35-0,59)	0,533 (0,41-0,70)	0,506 (0,33-0,55)	0,110
	p	<0,01	0,068	0,034	<0,01	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; ** и ## – $p < 0,01$ по сравнению с генотипом AA и AG, соответственно.

телями обнаружили связи полиморфизм rs1544410 (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при выполнении исследования обнаружено существенное ($p < 0,01$) снижение в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП маркеров костного обмена – концентраций в сыворотке крови β-CrossLaps, ОК и активности ЩФ. Уменьшение значений вышеуказанных маркеров в ответ на прием антиостеопоротических препаратов, обнаруженное и в других исследованиях, по всей видимости, свидетельствует о нормализации процессов ремоделирования костной ткани и хорошем эффекте лечения у женщин с остеопорозом [14; 15; 16].

Кроме того, комплексная терапия постменопаузального ОП обусловила у пациентов увеличение концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). Следует отметить, что медиана и интерквартильный размах исходных уровней 25-гидроксивитамина D у женщин перед началом терапии составили 18,0 (11,6–24,0) нг/мл. Это свидетельствует о низкой насыщенности витамином большинства обследованных лиц. Ведь в соответствии с рекомендациями ВОЗ, уровень сывороточного 25(OH)D менее 20 нг/

мл расценивается дефицитом витамина D, а значения 25(OH)D в пределах от 20 до 30 нг/мл – как его недостаточность [4]. Исходя из вышеуказанных критериев, было установлено, что среди пациентов перед терапией 60,7% и 32,5% женщин имели соответственно дефицит и недостаточность витамина D. Только для 8 женщин из 117 (6,8%) были характерны нормальные показатели 25(OH)D. Поэтому назначение препаратов витамина D в комплексном лечении постменопаузального ОП, которое обусловило увеличение ($p < 0,01$) концентраций 25(OH)D от 18,0 (11,6–24,0) нг/мл до 27,0 (20,8–33,6) нг/мл, является обоснованным и необходимым.

При анализе влияния генетических факторов на изученные показатели обращают внимание женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена VDR. Исходя из результатов других исследований, данный генотип связан с повышенной потерей костной массы у женщин в постменопаузе [7; 8; 9; 10; 11]. Нами установлены ассоциации этого генотипа с уменьшенной активностью ЩФ до лечения, а также со сниженными концентрациями в сыворотке крови Ca и повышенными – паратгормона как до, так и после терапии.

К настоящему времени отсутствуют доказательства того, какими механизмами мутации гена

Таблица 2

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) отдельных маркеров костного метаболизма у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 (FokI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	36,6 (27,4-42,8)	30,8 (22,1-40,0)	24,2 ** (17,9-32,8)	0,006
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (16,2-28,5)	24,8 (18,5-34,2)	24,4 (21,2-33,4)	0,280
	p	<0,01	<0,001	0,020	0,466	
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	74,2 (61,0-82,6)	75,4 (62,5-89,4)	71,5 (61,2-86,7)	0,651
	2	65,2 (56,9-79,6)	64,4 (58,7-73,9)	68,0 (56,5-80,4)	58,2 (51,5-72,8)	0,130
	p	0,009	0,719	0,030	0,072	
β-CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,598 (0,48-0,74)	0,608 (0,54-0,79)	0,621 (0,55-0,78)	0,662
	2	0,494 (0,36-0,59)	0,540 (0,36-0,64)	0,509 (0,39-0,58)	0,408 (0,26-0,60)	0,172
	p	<0,01	0,165	<0,001	0,002	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; ** – p<0,01 по сравнению с генотипом AA.

Таблица 3

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) сывороточных значений паратгормона, кальция и 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA (n=14/14)	AG (n=51/49)	GG (n=52/51)	P
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	40,4 (21,3-55,5)	40,5 (26,4-46,9)	46,3 ## (35,7-68,8)	0,005
	2	44,0 (34,5-54,5)	39,9 (32,3-45,6)	40,1 (34,4-50,0)	47,7 ## (38,5-59,5)	0,026
	p	0,424	0,903	0,129	0,494	
Кальций, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,35 (2,30-2,43)	2,31 (2,14-2,51)	2,22 *(2,07-2,35)	0,011
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,33 (2,27-2,42)	2,29 (2,26-2,36)	2,27 *(2,22-2,31)	0,012
	P	0,128	0,808	0,903	0,077	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	15,6 (10,9-25,4)	19,6 (12,8-24,9)	15,9 (9,2-22,4)	0,147
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,6 (23,8-33,1)	27,5 (20,2-35,7)	25,8 (20,9-31,3)	0,594
	P	<0,01	0,007	<0,001	<0,001	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; * – p<0,05 по сравнению с генотипом AA; ## – p<0,01 по сравнению с генотипом AG.

Таблица 4

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) сывороточных значений паратгормона, кальция и 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 (FokI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	41,2 (31,6-54,2)	44,0 (31,1-54,6)	39,9 (27,3-57,4)	0,674
	2	44,0 (34,5-54,5)	41,9 (32,3-54,5)	44,8 (36,0-56,8)	41,1 (34,7-51,2)	0,662
	p	0,424	0,558	0,585	0,554	
Кальций, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,27 (2,13-2,43)	2,30 (2,17-2,44)	2,31 (2,16-2,42)	0,909
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,27 (2,22-2,35)	2,30 (2,26-2,36)	2,28 (2,24-2,36)	0,188
	P	0,128	0,629	0,172	0,699	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	16,3 (10,5-21,9)	18,0 (11,6-24,2)	19,7 (12,4-24,6)	0,398
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,7 (20,9-33,1)	25,6 (19,7-32,0)	27,5 (23,7-38,8)	0,386
	P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения.

VDR оказывают влияние на метаболизм костной ткани и увеличивают риск развития остеопоротических нарушений. По всей видимости, однонуклеотидный полиморфизм BsmI сочетается со структурно-функциональными изменениями VDR и снижением его рецепторной активности [17]. Нарушение же функции молекул VDR обуславливает недостаточность биологических эффектов витамина D на клетки и ткани организма человека. Вследствие этого развиваются признаки гиповитаминоза D даже при достаточном уровне активных метаболитов витамина. Одним из таких проявлений может быть снижение абсорбции Ca в кишечнике. И это было обнаружено в нашем исследовании у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 как до, так и после лечения. Подтверждением дефицита кальция у женщин с вышеуказанным генетическим профилем является и выявленная у них повышенная продукция паратиреоидного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с постменопаузальным ОП в результате 12 месячного курса лечения препаратами ибандроната, кальция и холекальциферола в стандартных дозах характеризуются динамикой существенного снижения сывороточных показателей β -CrossLaps, ОК и ЩФ ($p < 0,01$), а также увеличе-

ния концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). До начала терапии генотип GG полиморфизма rs10735810 гена VDR ассоциируется с более низкими, чем при генотипе AA концентрациями ОК ($p < 0,01$). Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR характеризуются ($p < 0,01$) по сравнению с остальными женщинами более низкими показателями ЩФ (до лечения) и Ca (до и после лечения), более высокими уровнями паратгормона (до и после лечения). Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287-93. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
2. Yang T. L., Shen H., Liu A., Dong S. S., Zhang L., Deng F. Y., Zhao Q., Deng H. W. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):91-103. doi:10.1038/s41574-019-0282-7.

3. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Основные экстраклетные эффекты витамина D. *Проблемы остеологии*. 2014;17(3):22-28.

4. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;(1):12-20. doi:10.21886/2219-8075-2017-1

5. Abouzid M., Karazniewicz-Lada M., Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor. *Curr Drug Metab*. 2018;19(12):1042-1052. doi: 10.2174/1389200219666180723143552.

6. Banjabi A. A., Al-Ghafari A. B., Kumosani T. A., Kannan K., Fallatah S. M. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020;14(4):22-28.

7. Майлян Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;4:32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4

8. Майлян Э. А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2017;38(12):12-21.

9. Руденко Е. В., Руденко Э. В., Самоховец О. Ю., Кобец Е. В., Марозик П. М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2019;16(2):192-201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201

10. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7.

11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocr Connect*. 2020;EC-20-0296.R1. doi: 10.1530/EC-20-0296.

12. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x.

13. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N., Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor

gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452.

14. Машейко И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;(2):149-153.

15. Park S. Y., Ahn S. H., Yoo J. I., Chung Y. J., Jeon Y. K., Yoon B. H., Kim H. Y., Lee S. H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019;26(4):213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.

16. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020;136:115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336

17. Li W. F., Hou S. X., Yu B., Li M. M., Férec C., Chen J. M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet*. 2010;127(3):249-85. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z.

REFERENCES

1. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014;452(2):287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

2. Yang T.L., Shen H., Liu A., Dong S.S., Zhang L., Deng F.Y., Zhao Q., Deng H.W. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):91-103. doi: 10.1038/s41574-019-0282-7.

3. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. The main extraskeletal effects of vitamin D. *Problems of Osteology*. 2014;17(3):22-28. (In Russ.)

4. Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;(1):12-20. doi: 10.21886/2219-8075-2017-1 (In Russ.)

5. Abouzid M., Karazniewicz-Lada M., Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor. *Curr Drug Metab*. 2018;19(12):1042-1052. doi: 10.2174/1389200219666180723143552.

6. Banjabi A. A., Al-Ghafari A. B., Kumosani T. A., Kannan K., Fallatah S. M. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020;14(4):22-28.

7. Maylyan E. A. The effect of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene on the osteoporosis in postmenopausal women development. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;4:32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4 (In Russ.)

8. Maylyan E. A. Associations between 283 A>G (BSMI) polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis in women depending on menopause

duration. Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy. 2017;38(12):12-21. (In Russ.)

9. Rudenka A. V., Rudenka E. V., Samokhovec V. Y., Kobets K. V., Marozik P. M. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2019;16(2):192-201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201 (In Russ.)

10. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2018;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7.

11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. Endocr Connect. 2020;EC-20-0296.R1. doi: 10.1530/EC-20-0296.

12. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x.

13. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N., Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. Int J Mol Sci. 2015;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452.

14. Masheiko I. V. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling in osteopenia and osteoporosis. Journal of the Grodno State Medical University. 2017;(2):149-153. (In Russ.)

15. Park S. Y., Ahn S. H., Yoo J. I., Chung Y. J., Jeon Y. K., Yoon B. H., Kim H. Y., Lee S. H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. J Bone Metab. 2019;26(4):213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.

16. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. Bone. 2020;136:115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336

17. Li W. F., Hou S. X., Yu B., Li M. M., Férec C., Chen J. M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. Hum Genet. 2010;127(3):249-85. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z.

ПОИСК МАРКЕРОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зима Д. В.¹, Безруков О. Ф.¹, Зяблицкая Е. Ю.², Макалиш Т. П.², Голубинская Е. П.³, Максимова П. Е.²

¹Клинический медицинский многопрофильный центр Святого Луки, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия ²Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ) ³Кафедра патологической анатомии с секционным курсом, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна, д.мед.н., доцент, заведующая ЦНИЛ Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Zyablitskaya E. Yu., MD, Head of the central research laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Zima D. V., <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>

Bezrukov O. F., <https://orcid.org/0000-0002-0161-8959>

Zyablitskaya E. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Makalish T. P., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Golubinskaya E. P., <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

Maksimova P. E., <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

РЕЗЮМЕ

Рутинное применение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии – один из наиболее информативных методов предоперационной диагностики новообразований щитовидной железы, а также перспективная база для совершенствования молекулярной диагностики в условиях клиники эндокринной хирургии во взаимодействии с патоморфологической лабораторией. Целью работы является анализ экспрессии сигнальных молекул клеточного цикла при различных заболеваниях щитовидной железы: токсический зоб, аденоматозный зоб, аутоиммунный тиреодит и папиллярный рак. Мы исследовали количественное соотношение экспрессии маркеров апоптоза CD-95 (Fas-R) и митоза Ki-67, выявленных в тироцитах методом иммуноцитохимии и иммуногистохимии стандартными протоколами. Предложен индекс $Z = \text{Fas}/(\text{Ki}67+1)$.

Проведенный кластерный анализ Z-индекса, вычисленного на материале иммуноцитохимии пунктата, позволил выделить группу пациентов, относительно однородную по его значению (в этой группе у всех пациентов на послеоперационном гистологическом материале был верифицирован диагноз папиллярного рака). Значения экспрессии маркеров составило 2,3–9,0 для Ki67 и 0,9–4,1 для Fas, а Z-индекс в пределах 0,6–3,9. Данные показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики рака щитовидной железы по материалу пунктата, что важно при принятии решения об объеме оперативного вмешательства, а также при морфологическом обосновании прогноза заболевания.

Математический анализ показал, что если процент делящихся ядер, визуализируемых иммуногистохимически маркером Ki-67 не перспективен как сингулярный диагностический показатель, то в сочетании с маркером апоптоза он играет важную роль в комплексной оценке. Эти данные интересны и в контексте патофизиологической закономерности ингибирования экспрессии CD95 опухолевыми клетками. Это важно для обоснования подходов химиотерапии или иммунотерапии рака разной тканевой принадлежности.

Ключевые слова: щитовидная железа, патология, рак, диагностика, хирургия, апоптоз.

SEARCH FOR MOLECULAR DIAGNOSTIC MARKERS TO OPTIMIZE SURGICAL TACTICS FOR THYROID DISEASES

Zima D. V.¹, Bezrukov O. F.¹, Zyablitskaya E. Yu.², Makalish T. P.², Golubinskaya E. P.³, Maksimova P. E.²

¹Clinical medical multidisciplinary center of St. Luke, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia ²Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia ³Central research laboratory ³Department of Pathological Anatomy with a sectional course, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The routine execution of a fine-needle aspiration puncture biopsy is the most informative method for the preoperative diagnosis of thyroid neoplasms, as well as a promising base for improving molecular diagnostics in an endocrine surgery clinic in conjunction with a pathological laboratory. The aim of our work was a comparative analysis of the expression of cell cycle signaling molecules in various thyroid diseases: toxic goiter, adenomatous

goiter, autoimmune thyroiditis and papillary cancer. We investigated the quantitative ratio of expression of apoptosis markers CD-95 (Fas-R) and Ki-67 mitosis detected in thyrocytes by immunocytochemistry and immunohistochemistry using standard protocols. The index $Z = \text{Fas} / (\text{Ki67} + 1)$ is proposed.

The performed cluster analysis of the Z-index calculated on the basis of punctate immunocytochemistry material allowed us to identify a group of patients relatively uniform in value (in this group, after the operation, the diagnosis of papillary cancer was histologically confirmed in all patients). Marker expression values were 2,3–9,0 for Ki67 and 0,9–4,1 for Fas, and the Z-index was in the range 0,6–3,9. It can be useful for the differential diagnosis of thyroid cancer based on punctate material, which is important when deciding on the amount of surgical intervention, as well as in the morphological substantiation of the prognosis of the disease.

Mathematical analysis showed that if the percentage of fissile nuclei visualized immunohistochemically with the Ki-67 marker is unpromising as a singular diagnostic indicator, then in combination with the apoptosis marker it plays an important role in a comprehensive assessment. These data are also interesting in the context of the pathophysiological pattern of inhibition of the expression of CD95 by tumor cells. This is important to justify the approaches of chemotherapy or immunotherapy of cancer of different tissue belonging.

Key words: thyroid gland, pathology, cancer, diagnosis, surgery, apoptosis.

Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы на догоспитальном этапе базируется на анализе данных ультразвукового исследования, статуса тиреотропных и тиреоидных гормонов пациенты, а также результатах тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), играющей решающую роль при постановке диагноза [1]. Такой подход позволяет классифицировать выявленные изменения не только в диагностические группы, но и определить последующую терапевтическую тактику и/или объем оперативного вмешательства.

Несмотря на стандартизацию механизма диагностики, в ряде случаев по-прежнему остается затруднительной и субъективной цитологическая диагностика неопластических процессов. Связано это с тем, что тироциты доброкачественных фолликулярных неоплазий по морфологическим характеристикам неотличимы от клеток фолликулярной карциномы [2]. Кроме того, в цитологическом материале не всегда визуализируются клетки с достоверными ядерными изменениями папиллярной или медулярной карциномы. Таким образом, под понятием «фолликулярная опухоль» объединяются все узловые образования в щитовидной железе, характеризующиеся наличием в пунктате клеток фолликулярного эпителия, в том числе с «сомнительной» атипией [3]. При этом только 10–20% данных случаев после гистологического исследования оказываются злокачественными [4].

Остаются неустановленными механизмы канцерогенеза неоплазий щитовидной железы, в том числе папиллярного рака. До настоящего времени нет ответа на вопрос: почему клетки опухоли, которые на протяжении многих десятилетий находились в ткани щитовидной железы, не проявляя биологической активности, так называемые «окультные раки», неожиданно начинают активно делиться, и карцинома переходит в клиническую форму.

В связи с относительно благоприятным течением онкопроцесса в щитовидной железе среди хирургов сформировались две полярные точки зрения на объем оперативного вмешательства при ранних стадиях папиллярной карциномы, выявленной на догоспитальном этапе при помощи ТАПБ и УЗИ. Правильный выбор объема хирургического вмешательства приобретает особо важное значение, поскольку после внедрения в клиническую практику ТАПБ с цитологическим исследованием биоптата все большее количество больных с ранними стадиями папиллярного рака подвергаются оперативным вмешательствам. Ряд хирургов [5] считают операцией выбора при папиллярном раке щитовидной железы тотальную тиреоидэктомию, другие же [6] считают возможным оставлять интактную долю в случае небольшого инкапсулированного рака. Нет единого мнения на послеоперационное динамическое наблюдение больных, которым были произведены органосохраняющие оперативные вмешательства.

Таким образом, остается актуальным поиск как ключевых точек злокачественной трансформации тиреоидного эпителия, так и доступных методик объективизации их диагностики. Мы считаем, что иммуноцитохимия (ИЦХ) и иммуногистохимия (ИГХ) на клеточном блоке является перспективным дополнительным методом в спорных случаях дифференциальной диагностики рака щитовидной железы, а вместе с ИГХ операционного материала – и для оценки потенциала злокачественности [7].

Цель нашего исследования: поиск маркеров ИГХ и ИЦХ диагностики для оптимизации хирургической тактики при заболеваниях щитовидной железы.

Задачи исследования: определить динамику экспрессии маркеров пролиферативной активности и апоптоза на материале ТАПБ методом ИЦХ, на операционном материале и материале клеточного блока – методом ИГХ; сделать математический анализ и выводы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 61 пациент в одном последовательном протоколе: УЗИ+ТАПБ → цитология мазков → операция → гистология+ИГХ+ИЦХ+ cell-block. Несомненно, ИЦХ и cell-block – это предоперационный этап, в нашей работе мы не ставили цель диагностики на догоспитальном этапе этими методами, а набирали материал для установления закономерностей. Поэтому для исследовательских задач брали пунктат во время операции с удаленной железы тотчас перед ее погружением в формалин для исключения ненужной травмы при повторных пункциях, поскольку от одного прокола материала не хватает для трех методик (цитология, ИЦХ и cell-block). Техника пункции соответствовала классическому варианту ТАПБ. С биоэтических позиций считаем это правомочным.

В исследование были включены мужчины и женщины возраста от 30 до 75 лет, жители Республики Крым, пациенты клиники эндокринной хирургии Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»), нуждающиеся по данным цитологии ТАПБ или по клиническим показаниям в оперативном лечении – гемипитuitarии или тотальной тиреоидэктомии, подписавшие информированное согласие на исследование.

Критерием исключения было отсутствие потребности в операции на щитовидной железе.

Пункцию проводили под УЗИ контролем по стандартной методике в хирургическом отделении КММЦ Святителя Луки. Материал ТАПБ для цитологии доставляли в контейнерах на стандартных стеклах, для ИЦХ – на высокоадгезивных стеклах фирмы Leica (Германия). Для клеточных блоков использовали нативный пунктат. Операционный материал, полученный при тиреоидэктомии или гемипитuitarии, фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение суток.

Морфологические исследования выполнили в гистологической лаборатории Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С. И. Георгиевского. Использовано оборудование фирмы Leica (Германия, Австралия, Австрия) и Millestone (Италия) – комплект гистологических приборов, осуществляющих полный цикл автоматизированного преаналитического (вырезная станция LEEC LTD, гистопроцессор LOGOS, микротом Leica RM 2255) и аналитического этапов (иммуногистостейнер Leica BondMax, Микроскоп Leica MD 2000 с объективами Plan 10x, 40x, и цифровой камерой 0,5x, сканер гистопрепаратов Leica Aperio CS 2), использованы расходные материалы фирмы Бювитрум (Россия), Leica (Германия), антитела Ki67 (клон MM1, RTU;

Novocastra, Великобритания) и Fas (ab82419, разведение 1:200; Abcam, США).

Цитологию мазков проводили при окраске методом Майн-Грюнвальд-Гимзы.

Для ИЦХ мазки фиксировали в парах формалина и сушили в термостате ночь при 36°C. Используются протоколы постановки реакции: высокотемпературная демаскировка (20 минут при температуре 90°C с буфером Bond Epotop Retrieval Solution 2, pH 9.0), подавление внутриклеточной пероксидазы (5 минут при комнатной температуре), инкубация с первичным антителом (30 минут при комнатной температуре), детекция системой Bond Polymer Refine Detection (Leica, Великобритания), включающая докраску ядер гематоксилином. Для реакции с антителами Fas время инкубации с первичным антителом было увеличено до 40 минут. Для ИГХ и cell-block – аналогично после депарафинизации.

Использованы методы статистической обработки данных: стандартные методы описательной статистики, метод Манна-Уитни для выявления различий между группами, а также кластерный анализ полученных данных. Все вычисления проводили с использованием программы Statistica 10.

Расчет индекса соотношения проводили по формуле $Z = \text{Fas} / (\text{Ki67} + 1)$, где Z – индекс, Fas и Ki67 – среднее количество позитивных клеток, окрашенных соответствующим маркером, по 10 полям зрения в препарате.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты ИЦХ окрашивания на маркеры Fas оказались неоднозначными. В большинстве препаратов лишь незначительное количество тироцитов дают иммунопозитивную, чаще слабоинтенсивную окраску. В отдельных случаях обнаружены позитивно окрашенные ядра, что не является специфичным для данного маркера. При этом в 95% такого окрашивания ядер гистологический диагноз подтвердил наличие папиллярной карциномы. Это, по-видимому, не является артефактом и может быть связано с интрануклеарной локализацией в процессе синтеза активной части молекулы данного белка-регулятора, взаимодействующей с антителом диагностикума.

Количество Ki67+ клеток редко превышает 10 в поле зрения. Наиболее высокие значения пролиферативного маркера (15–20 клеток в поле зрения) наблюдаются у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом токсический зоб или аутоиммунный тиреоидит. При этом, такие высокие значения встречаются очагово, в «горячих» точках и не влияют на средние показатели для пациента. Парное сравнение нозологических групп по уровню экспрессии исследуемых маркеров методом Манна-Уитни не выявило значимых отличий (табл. 1).

Таблица 1

Экспрессия маркеров Ki67 и Fas, а также Z-индекса в тироцитах на материале ИЦХ

Диагноз	Число случаев, n	Маркер (m; Me [Min; Max])		
		Fas	Ki67	Z-индекс
Папиллярная карцинома	31	7,2; 3,8 [0,0; 59,2]	4,4; 3,3 [0,5; 19,1]	2,8; 0,9 [0,0; 39,5]
Токсический зоб	13	2,7; 1,1 [0,0; 13,1]	3,0; 1,5 [0,0; 11,0]	0,7; 0,3 [0,0; 3,6]
Аутоиммунный тиреоидит	5	6,5; 2,0 [0,0; 26,3]	2,5; 1,4 [0,5; 5,5]	2,9; 0,9 [0,0; 11,0]
Аденоматозный зоб	12	3,4; 2,6 [0,0; 13,9]	3,7; 1,5 [0,5; 14,9]	1,1; 0,4 [0,0; 5,12]

Однако, проведенный кластерный анализ (табл. 2) позволил выделить группу пациентов (кластер №3), достаточно сходную по значению обоих маркеров, а следовательно, и Z-индекса. У всех пациен-

тов этой группы гистологически верифицирована папиллярная карцинома. Значения экспрессии маркеров составило 2,3–9,0 для Fas и 0,9–4,1 для Ki67. Z-индекс варьировал в пределах 0,6–3,9.

Таблица 2

Экспрессия маркеров Ki67 и Fas в тироцитах в материале ИЦХ для кластеров

Кластер	1	2	3	4	5
Маркер					
Me [Max;Min]	n=12	n=7	n=10	n=21	n=11
Fas	4,67 [0,0; 15,1]	14,6 [10,5; 59,2]	4,9 [2,3; 9,0]	1,4 [0,0; 3,9]	0,0 [0,0; 2,5]
Ki67	8,7 [6,0; 19,1]	1,6 [0,5; 2,6]	2,5 [0,9; 4,1]	1,0 [0,0; 2,0]	4,5 [3,2; 6,4]
Z	0,3 [0,0; 1,8]	5,9 [3,1; 39,5]	1,8 [0,6; 3,9]	0,8 [0,0; 2,6]	0,0 [0,0; 0,4]

В кластер 2 вошли пациенты, у которых по результатам предоперационной ТАПБ был коллоидный узел, который подтвердился гистологически у большинства пациентов этой группы. Остальные группы оказались достаточно гетерогенны по диагнозу.

Полученные результаты ИГХ совпали с результатами, полученными на клеточных блоках, и отличаются от ИЦХ по цитоплазматическому маркеру Fas (табл. 3), что связано с техникой изготовления

мазка и частого отсутствия цитоплазмы у клеток в мазке.

Как показано в табл. 3, группа больных с папиллярной карциномой демонстрировала максимальные значения маркера пролиферативной клеточной активности и минимальный процент Fas+ клеток. Статистический анализ показал достоверность отличий этой группы по показателям Fas от группы больных токсическим зобом.

Таблица 3

Экспрессия маркеров Ki67 и Fas, а также Z-индекса в тироцитах на материале ИГХ

Диагноз	Число случаев, n	Маркер (m; Me [Min; Max])		
		Fas (%)	Ki67 (кл в 10 п/з)	Z-индекс
Папиллярная карцинома	31	52,4; 60,5 [23,5; 65,0]	4,1; 3,3 [0,3; 9,5]	21,6; 17,2 [2,2; 50,0]
Токсический зоб	13	85,0; 84,5 [75,0; 96,0]	2,7; 2,8 [0,2; 5,2]	32,5; 22,9 [13,6; 25,9]
Аутоиммунный тиреоидит	5	82,3; 82,0 [74,0; 91,0]	4,6; 4,4 [3,9; 5,6]	15,1; 15,7 [11,2; 17,5]
Аденоматозный зоб	12	78,1; 78,8 [66,0; 89,0]	4,2; 4,0 [1,3; 7,7]	20,0; 20,5 [8,7; 30,2]

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе встречаются исследования эффективности использования ИГХ маркеров для диагностики пролиферативной активности ткани щитовидной железы на основе экспрессии белков Ki67 (клон MIB-1), p53 (клон DO-7), Тиреоидного фактора транскрипции TTF-1 (клон 8G7G3/1), тиреоглобулина (клон DAK-Tg6) и их взаимосвязи с возможностью рецидива зоба после оперативного лечения [8]. Среди разновидностей биомаркеров, о которых говорится в литературе, Nector Battifora mesothelial-1 (НВМЕ-1), galectin-3 (GAL-3), цитокератин 19 (СК19), Сbr/p300-взаимодействующий трансактиватор с насыщенным Glu/Asp-карбоксихонцевым доменом 1 (CIT-ED1) и TPO являются наиболее перспективными. Однако нет ни одного достаточно чувствительного маркера, чтобы обеспечить окончательную верификацию диагноза злокачественной неоплазии [9].

CD95 (Fas/APO-1) – трансмембранный белок 1-го типа, обнаруженный двумя группами исследователей как рецептор, передающий цитотоксический сигнал при связывании со специфическими антителами. CD95 экспрессируется в самых разнообразных клетках и тканях. CD95 и CD95L играют важную роль в основном в трех физиологических процессах, обеспечивающих апоптоз: 1) периферическое удаление активированных Т-клеток в конце иммунного ответа; 2) убивания целей, таких как зараженные вирусом клетки или раковые клетки при помощи цитотоксических Т-клеток и NK-клеток; 3) уничтожение воспалительных клеток в «иммунноважных» структурах со сложными гисто-тканевыми барьерами, таких как глазное яблоко. CD95 и CD95L также причастны к патологическому подавлению иммунной реакции, а именно, к удалению специфически воздействующих на опухоль иммунных клеток в некоторых опухолях, которые интенсивно выделяют CD95L [10].

Как известно, у нормально функционирующих тиреоидных клеток экспрессия FasR на мембране незначительна, на фоне активной экспрессии FasL. Исследования С. Giordano и соавторов, указывают на то, что экспрессия FasL на тироцитах является обязательной. Вероятно, такой механизм защищает тиреоидную ткань от воздействия клеток собственной иммунной системы [11]. При аутоиммунных процессах в щитовидной железе на поверхности мембран тироцитов происходит повышение экспрессии FasR. В результате на эпителиальных клетках щитовидной железы одновременно экспрессируется большое количество молекул обоих видов (FasR и FasL) и аутокринное взаимодействие между ними индуцирует сигнал для включения генов запрограммированной гибели тироцитов [11]. Таким образом, определение количества FasR и FasL на мембране может быть полезным для оцен-

ки масштаба аутоиммунного поражения ткани щитовидной железы. Кроме того, недавние данные указывают на то, что оба CD95L и CD95 расположены во внутриклеточных депо [10].

Ряд исследований сообщили о том, что CD95 может быть использован в качестве положительных прогностических маркеров рака [12].

Было обнаружено снижение сывороточного FasR у онкологических больных, что по мнению авторов, вероятно, связано с блокадой экспрессии FasR стимуляторами опухолевого роста, которые защищают опухолевые клетки от развития в них процессов апоптоза. Это приводит к блокаде апоптоза, следствием которой является бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток [12]. Таким образом, можно предположить, что критерием отличия клеток нормальной ткани щитовидной железы от клеток опухоли может быть количество FasR на мембранах этих клеток. В наших исследованиях мы получили данные, подтверждающие данную гипотезу и интересный статистически значимый новый материал для дальнейшей работы и внедрения в практику.

Неоднозначность полученных нами результатов можно объяснить наличием в выборке исключительно тяжелых форм заболеваний, для которых показано оперативное лечение, чем объясняется также преобладание пациентов с папиллярным раком. Тем не менее, мы заметили некоторую тенденцию в плане снижения экспрессии Fas-R тироцитами при онкопатологии. Пилотное исследование с иммуноцитохимией на пунктатах ткани щитовидной железы выявило некоторые недостатки данного метода, однако позволило нивелировать их, используя методику изготовления cell-block, которая позволяет сохранить больше клеток в неповрежденном виде. Кроме того, использование клеточных блоков позволяет меньше травмировать пациента и неоднократно возвращаться к полученному материалу для постановки дополнительных иммуногистохимических реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссонанс между возможностью и удобством использования морфологических и ИГХ методов на догоспитальном этапе, а также отсутствие диагностически значимых критериев и дифференциальных маркеров, принципиально важных для выбора тактики оперативного лечения определяет актуальность и социальную значимость работы.

Изолированная оценка ИЦХ реакций с маркерами Fas или Ki67 на материале ТАПБ не является диагностически значимой. Однако, может быть использована в комплексе с цитологическими характеристиками мазка для прогностической оценки злокачественного потенциала новообразования. Так, низкие значения Fas и повышенные Ki67 на

фоне отсутствия признаков аутоиммунного тиреоидита свидетельствует об активации неопластических процессов.

При наличии цитологических характеристик фолликулярной опухоли низкие показатели Fas и повышенные Ki67 сигнализируют о большей вероятности наличия фолликулярной карциномы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее исследование выбранных маркеров перспективно в поисках достоверных признаков дифференциальной диагностики онкопатологии щитовидной железы.

Данная публикация является фрагментом научной работы, поддержанной программой развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» и внутреннего гранта КФУ No AAAA-A18-118112690030-2.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания No FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Acknowledgments. This work was financially supported by state task No FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the field of scientific research on the topic «Algorithms for molecular genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies.»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldkamp J., Führer D., Luster M., Musholt T. J., Spitzweg C., Schot M. Fine Needle Aspiration the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(20):353-359. doi:10.3238/arztebl.2016.0353.
2. Габаидзе Д. И., Ипполитов Л. И. Спорные вопросы в диагностике и хирургическом лечении пациентов с «фолликулярной неоплазией» щитовидной железы. *Head and neck/голова и шея.* 2019;(2):70-74. doi: 10.25792/HN.2019.7.2.70-74.
3. Михайлова М. В., Зубаровский И. Н., Осипенко С. К. Диагностическая и лечебная тактика при «фолликулярной опухоли» щитовидной железы. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.* 2015;(2): 77-80. doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80.
4. Орлинская Н. Ю., Хмельницкая Н. М., Федоров А. А., Бедерина Е. Л. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Медицинский альманах.* 2015;2(37):135-138.

5. Vargas-Pinto S., Minerva A., Arenas R. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research.* 2019;(242):244-251. doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.036.

6. Ahmed S. A., Basha M. A., Elshafie S. M. 1870P - Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient. *Annals of Oncology.* 2019;(30):758. doi.org/10.1093/annonc/mdz267.007.

7. Chernock R. D. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Histopathology.* 2016;22(5):184-190. doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.008

8. Стяжкина С. Н., Порываева Е. Л., Климентов М. Н., Леднева А. В. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(2):21.

9. Калмин О. В., Чаиркин И. И., Калмин О. О., Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Известия высших учебных заведений.* 2017;1(41):28-38.

10. Peter M. E., Hadji A., Murmann A. E., Brockway S., Putzbach W., Pattanayak A., Ceppi P. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. *Cell Death Differ.* 2015;22(5):885-886. doi:10.1038/cdd.2015.3.

11. Гельцер Б. И., Здор В. В., Котельников В. Н. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии. *Клиническая медицина.* 2017;(6): 524-534.

12. Cruz A.C., Ramaswamy M., Ouyang C., Klebanoff C. A., Sengupta P., Yamamoto T. N., Meylan F., Thomas S. K., Richoz N., Eil R., Price S., Casellas R., Rao V. K., Lippincott-Schwartz J., Restifo N. P., Siegel R. M. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction. *Nat Commun.* 2016;(7):13895. doi:10.1038/ncomms13895.

13. Воробьев С. Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цитология для патологов, патология для цитологов). СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2014.

REFERENCES

1. Feldkamp J., Führer D., Luster M., Musholt T. J., Spitzweg C., Schot M. Fine Needle Aspiration the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(20):353-359. doi:10.3238/arztebl.2016.0353.
2. Gabaidze D. I., Ippolitov L. I. Controversial issues in the diagnosis and surgical treatment of patients with «follicular neoplasia» of the thyroid gland. *Head and neck / head and neck.* 2019;(2):70-74. doi: 10.25792/HN.2019.7.2.70-74. (In Russ.).

3. Mikhailova M. V., Zubarovskiy I. N., Osipenko S. K. Diagnostic and therapeutic tactics for a «follicular tumor» of the thyroid gland. *Vestn. surgery them. I.I. Grekova*. 2015;(2): 77-80. doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80. (2). (In Russ.)
4. Orlinskaya N. Y., Khmel'nitskaya N. M., Fedorov A. A., Bederina E. L. Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of follicular thyroid tumors. *Medical almanac*. 2015;2(37):135-138. (In Russ.)
5. Vargas-Pinto S., Minerva A., Arenas R. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research*. 2019;(242):244-251. doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.036.
6. Ahmed S. A., Basha M. A., Elshafie S. M. 1870P - Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient. *Annals of Oncology*. 2019;(30):758. doi.org/10.1093/annonc/mdz267.007.
7. Chernock R. D. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Histopathology*. 2016;22(5):184-190. doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.008. (In Russ)
8. Styazhkina S. N., Poryvaeva E. L., Klimentov M. N., Ledneva A. V. Possibilities of immunohistochemical studies to assess the proliferative activity of thyroid tissue. *Modern problems of science and education*. 2017;(2):21. (In Russ.)
9. Kalmin O. V., Chairkin I. I., Kalmin O. O., Immunohistochemical study of follicular tumors of the thyroid gland. *News of higher educational institutions*. 2017;1(41):28-38. (In Russ.)
10. Peter M. E., Hadji A., Murmann A. E., Brockway S., Putzbach W., Pattanayak A., Ceppi P. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. *Cell Death Differ*. 2015;22(5):885-886. doi:10.1038/cdd.2015.3.
11. Geltzer B. I., Zdor V. V., Kotelnikov V. N. The evolution of views on the pathogenesis of autoimmune diseases of the thyroid gland and the prospects for their targeted therapy. *Clinical medicine*. 2017;(6): 524-534. (In Russ.)
12. Cruz A. C., Ramaswamy M., Ouyang C., Klebanoff C.A., Sengupta P., Yamamoto T. N., Meylan F., Thomas S. K., Richoz N., Eil R., Price S., Casellas R., Rao V. K., Lippincott-Schwartz J., Restifo N. P., Siegel R. M. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction. *Nat Commun*. 2016;(7):13895. doi:10.1038/ncomms13895.
13. Vorob'ev S. L. Morphological diagnostics of thyroid diseases (cytology for pathologists, pathology for cytologists). SPb.: Publishing and printing company «КОСТА»; 2014.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В.

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАО ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бул. Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Попова-Петросян Елена Валериевна, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: elena-krwm@mail.ru

For correspondence: Popova-Petrosyan E.V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krwm@mail.ru

Information about authors:

Gordienko U. V., <https://orcid.org/0000-0001-6107-3105>

Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

РЕЗЮМЕ

Миома матки широко распространена среди заболеваний женской системы. Значимость этой проблемы возросла в последние годы в результате роста осложнений течений беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки. У таких женщин чаще наблюдался синдром задержки плода, преждевременные роды, неправильные положения плода, аномалии родовой деятельности. Поэтому у медицины и государства стоит актуальная задача сохранить репродуктивное здоровье у женщин с диагнозом миомы матки. Целью исследования являлось сравнить картину клинического течения простой и пролиферирующей миомы у женщин репродуктивного возраста. Материалы и методы. Проведено исследование 22 небеременных женщин репродуктивного возраста с диагнозом миома матки (интрамуральная, субсерозная, субмукозная). Клинические исследования проводились на базе Центра Женского Здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя в течении 2018-2019 года. Всем женщинам, включенным в исследование, было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трехмерной энергетической доплерометрии внутриопухолевого кровотока. Была проведена выборка на группы в зависимости от клинического течения заболевания. Группа А n=14 (женщины репродуктивного возраста с пролиферирующей миомой), группа В n=8 (женщины репродуктивного возраста с простой миомой). Результаты исследований. При исследовании клинического течения простой и пролиферирующей миомы у женщин репродуктивного возраста установлено, что при пролиферирующей миоме матки намного чаще отмечалось нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи, быстрый рост и развитие осложнений заболевания, чем при простой миоме. Выводы. Доказано, что при пролиферирующей миоме матки клиническое течение заболевания намного агрессивнее и быстрее, в сравнении с клиникой простой миомы, поэтому необходимо изменить подходы к лечению в зависимости от формы.

Ключевые слова: лейомиома матки, женщины репродуктивного возраста, нарушение менструального цикла

THE CLINICAL COURSE OF SIMPLE AND PROLIFERATING UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Ivanov I. I., Gordienko U. V., Popova-Petrosyan E. V.

Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Uterine fibroids are widespread among diseases of the female system. The significance of this problem has increased in recent years as a result of increased complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with uterine myoma. In such women, fetal retardation syndrome, premature birth, abnormal position of the fetus, anomalies of labor activity were more often observed. Therefore, medicine and the state have an urgent task to maintain reproductive health in women with a diagnosis of uterine fibroids.

The aim of our study was to compare the picture of the clinical course of simple and proliferating fibroids in women of reproductive age. Materials and methods. A study of 22 non-pregnant women of reproductive age with a diagnosis of uterine fibroids (intramural, subserous, submucous) was performed. Clinical studies were conducted on the basis of the Center for Women's Health «LLC Company Ethel» in Simferopol during 2018-2019. All women included in the study underwent an ultrasound examination of the pelvic organs using three-dimensional energy dopplerometry of intratumoral blood flow. A sample was taken into groups depending on the clinical course of the disease. Group A n = 14 (women of reproductive age with proliferating myoma), group B n = 8 (women of reproductive age with simple myoma). Research results. When studying the clinical course of simple and proliferating fibroids in women of reproductive age, it was found that with proliferating uterine fibroids, menstrual irregularities of the type of hyperpolymenorrhea, rapid growth and development of complications of the disease, than with simple fibroids were much more common. Conclusions. It is proved that with proliferating uterine fibroids, the clinical course of the disease is much more aggressive and faster, compared with the clinic with simple myoma, therefore it is necessary to change treatment approaches depending on the form.

Key words: uterine leiomyoma, women of reproductive age, menstrual irregularities

Миома матки широко распространена среди заболеваний женской системы. По мнению многих авторов, данное заболевание выявляется более чем у 40% пациенток. K. Carlson и соавторы в своих исследованиях обращают внимание на то, что миома матки ухудшает качество жизни женщины и может влиять на репродуктивный потенциал [1]. N. Duhan, D. Sirohiwal, A. Leigh (2005) установили при обследовании бесплодных пар, что миома матки является причиной их бесплодия и ухудшает прогноз по вынашиванию беременности, может спровоцировать кровотечение в послеродовом периоде [2; 3].

Значимость этой проблемы возросла в последние годы в результате роста осложнений течений беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки. У таких женщин чаще наблюдался синдром задержки плода, преждевременные роды, неправильные положения плода, аномалии родовой деятельности. Поэтому у медицины и государства стоит актуальная задача сохранить репродуктивное здоровье у женщин с диагнозом миома матки [4; 5].

Опираясь на научные данные, миома матки – доброкачественное образование, растущее из гладкомышечных клеток тела матки [6].

Еще в 1979 году И. А. Яковлева и Б. Г. Кукутэ провели анализ активности гладкомышечных клеток и определили их разную активность [7; 8].

В 1997 году ВОЗ разделила миому матки на простую, которая характеризуется отсутствием пролиферации миоцитов, и пролиферирующую миому с высокой степенью пролиферации миоцитов [9; 10].

По литературным данным, простая миома матки характеризуется доброкачественным медленным ростом, пролиферирующая миома матки, напротив, быстрорастущая опухоль, которую часто сопровождает гиперплазия, полипоз эндометрия, злокачественные новообразования яичников [11; 12; 13].

Цель данного исследования: сравнить клиническое течение между двумя группами женщин репродуктивного возраста с простой и пролиферирующей миомой матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проводились на базе Центра Женского Здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя в течение 2018-2019 года.

Обследованы 22 небеременные женщины репродуктивного возраста с диагнозом миома матки (интрамуральная, субсерозная, субмукозная). Все пациентки были проинформированы и дали письменное информированное согласие на участие в данном научном исследовании. Проведен анализ жалоб, соматического, гинекологического

анамнеза, консультация онколога, гинекологического осмотра, ультразвукового обследования (УЗИ трансвагинальное и трансабдоминальное, с использованием трехмерной энергетической доплерометрии внутрипупочного кровотока на 5-7 день цикла (Ультразвуковой сканер Toshiba SSA-660A). Гистологические исследования выполнены в гистологической лаборатории с ИГХ и электронной микроскопией ЦНИЛ Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Учитывая анамнез и клиническую картину течения заболевания, женщины были разделены на две группы (простая и пролиферирующая миома). Для обработки результатов применяли статистические методы при помощи программы STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа А n=14 (женщины репродуктивного возраста с пролиферирующей миомой). В группе А средний возраст пациенток составил (35,0±3,0 лет), вес женщин был в пределах нормальных значений 65,7±2,9 кг, а рост – 168,4±1,9 см. И группа В n=8 (женщины репродуктивного возраста с простой миомой) средний возраст составил (36,0±2,0 года), вес в пределах физиологической нормы 66,1±2,3 кг, рост – 170,1± 1,2 см.

Как видно из табл. 1, все женщины сопоставимы по возрасту и физическому развитию.

Оценивая результаты наших исследований, мы выяснили, что среди женщин в группе А при обращении в клинику у всех пациенток были жалобы на обильные менструации (100%), у 1 (0,14%) отмечалось первичное бесплодие. В данной группе наблюдался быстрый рост миоматозных узлов (увеличение на 4 недели в течение 1 года), выраженный геморрагический синдром преобладал у 14 женщин (100%), болевой синдром наблюдался в сочетании с геморрагическим у 3 женщин (22%). Нарушение функции смежных органов отмечалось в виде учащенного, болезненного мочеиспускания у 4 женщин (14%). Все женщины данной группы жаловались на общую слабость, быструю утомляемость, головокружение как следствие хронической анемизации. При изучении анамнеза выяснено, что 9 пациенток наблюдалось по месту жительства с диагнозом «миома матки» в течение 1–2 лет и получали лечение, а 3 женщины не находились под наблюдением гинеколога. В анамнезе у всех пациенток группы А диагностирована железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести (минимальное содержание гемоглобина Hb в ОАК – 84–90 г/л), были перенесены детские инфекции (корь –14%, краснуха –7%, ветрянка –78,5%), а также острые респираторные инфекции (ОРВИ). У 5 (35,7%) женщин в анамнезе миома матки была диагностирована и у близких родственников.

Сравнение групп по антропометрическим данным

Группа	Возраст, лет (M±m)	Вес, кг (M±m)	Рост, см (M±m)
Группа А	35,0±3,0 0,03*	65,7±2,9 0,01	168,4±1,9 0,01*
Группа В	36,0±2,0 0,03*	66,1±2,3 0,01*	170,1±1,2 0,01*

Анализ репродуктивной функции показал, что менархе у женщин группы А наступили в 13±1,5 лет, менструации установились сразу, цикл в среднем 29±2 дня, регулярный, менструальное кровотечение длилось 5 дней, умеренное у 6 пациенток (57,2%), обильное и безболезненное у 6 (42,8%). Аномальные маточные кровотечения (АМК) женщины отмечали в основном в течении 3–3,5 лет до постановки диагноза миомы матки. У 4 женщин из этой группы появление АМК совпало с постановкой диагноза.

При бимануальном исследовании данной группы размеры матки были увеличены до 11–12 недель беременности у 12 (86%) пациенток, при пальпации матка плотная, безболезненная. Придатки не определялись. У 2-х остальных женщин (14%) матка была увеличена до 9–10 недель гестации, плотная и безболезненная при пальпации.

По данным УЗИ, которое проводилось на 5–7 день цикла, группы А средние размеры матки составляли: длина – 109,2±3,2 мм, а ширина – 90,0±3,5 мм. В зависимости от локализации узлов в данной группе (по УЗИ) преобладали интрамуральные узлы 8 случаев (57,1%), субсерозные узлы были обнаружены у 3 женщин (21,3%) и субмукозные у 3 пациенток – 21,3% (рис. 1). Средний диаметр узлов в этой группе составил 71,1±0,3 мм. При проведении доплерометрии среднее значение ИР (индекс резистентности питающего сосуда) составил 0,45±0,01. По УЗИ средняя толщина эндометрия составила 6–7 мм (табл. 2).

По данным кольпоскопии и результатам биопсии, у 4 (28%) женщин группы А была выявлена

патология шейки матки (CIN II – CIN III), все пациентки были проконсультированы онкогинекологом.

Результаты лабораторных исследований показали в ОАК снижение гемоглобина у 14 женщин (100%). Результаты исследований крови на онкомаркеры были в пределах реферсных значений (СА 125 – 15,1 ед/мл; СЕА – 0,62 ед/мл), другие стандартные обследования – в пределах нормы. Пациентки были осмотрены терапевтом, анестезиологом – противопоказаний к оперативному лечению не выявлено. Женщинам первой группы была назначена консервативная терапия (внутриматочной системой, содержащей левоноргестрел у 9 женщин, дидрогестерон 20 мг – 2 пациенткам, 3 женщины отказались от лечения). В течении 1 года наблюдения за женщинами положительного эффекта от консервативной терапии не было.

В группе В среди жалоб преобладали болезненные месячные – 7 (87%), гиперменорея – 1 (13%) случаев. Больные при поступлении обращались с жалобами на выраженный болевой синдром и тяжесть в животе. Случаев бесплодия, невынашивания и прерывания беременности в данной группе не было. При сборе анамнеза среди перенесенных заболеваний были также детские инфекции (ветрянка – 3 случая (37%)), анемия наблюдалась у 1 женщины (13%), в результате чего отмечалась слабость и утомляемость. У 3 женщин (37,5%) миома матки была диагностирована у кровных родственников как и в группе А. Рост узлов в этой группе был менее интенсивный, в течении 5 лет – 6 случаев (75%), в 2-х случаях (25%) миоматозный узел рос в течении 20–22 лет. У женщин с простой миомой матки на первый план выходил болевой синдром, он отмечался у 7 пациенток (87%), сочетание геморрагического и болевого синдрома диагностировано только у 1 женщины (13%).

При анализе репродуктивной функции менархе наступило в 12,5±2,5 года, цикл установился сразу, менструальное кровотечение – 4–5 дней, умеренное, болезненное у 2 пациенток (25%). При обращении в клинику диагноз миома матки уже был выставлен у женщин в течении 5 лет, но нарушения цикла были отмечены пациентками в течении последних 2–3 лет.

При бимануальном исследовании матка в большинстве случаев 7 женщин (87,5%) увеличена до 9–10 недель беременности, плотная, безболезнен-

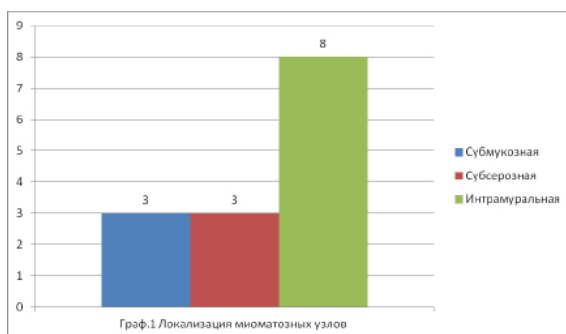


Рис.1 Локализация миоматозных узлов в группе женщин репродуктивного возраста с пролиферирующей миомой

ная, придатки не увеличены. По результатам УЗИ, проводимого на 5–7 день цикла, средние размеры матки, длина – $98,3 \pm 4,2$ мм, ширина – $91 \pm 2,9$ мм. Средний диаметр узлов в этой группе составил $41,1 \pm 0,3$ мм. Сравнивая тип кровоснабжения в миоматозных узлах, мы отметили, что в группе А и группе В регистрировался периферический тип во всех случаях. Однако индекс резистентности питающего сосуда (ИР) был снижен у пациенток с быстрым ростом миоматозных узлов (группа А).

Как видно из рис. 2, по данным УЗИ у женщин группы В преобладала субсерозная локализация узлов 5 (62,5%), на втором месте интрамуральные узлы 2 (25%) и субмукозный узел в 1 случае (12,5%).

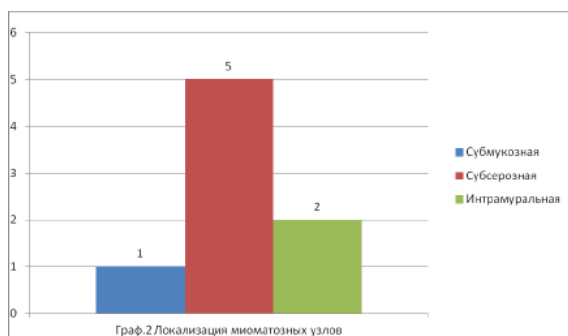


Рис.2 Локализация миоматозных узлов в группе женщин репродуктивного возраста с простой миомой

Индекс резистентности питающего сосуда в группе В составил $0,61 \pm 0,01$. Средняя толщина эндометрия 8–9 мм.

Результаты лабораторных исследований показали в ОАК снижение гемоглобина у 1 женщины (12,5%). Результаты исследований крови на онкомаркеры и другие стандартные обследования были в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки были осмотрены терапевтом, анестезиологом, онкологом. Медикаментозная терапия проводилась только 3 женщинам (бусерелин ацетат–дозировка $3,75$ мг в/м в течении 1–3 лет), остальные пациентки находились без лечения, в связи с отказом от консервативной терапии.

При проведении доплерометрии на 5–7 день цикла во всех случаях первой и во второй группе пациенток диагностировали периферический тип кровоснабжения.

Картина эхографии простой миомы матки характеризовалась бедным кровотоком в центре опухолевидного образования и единичным периферическим. При пролиферирующей миоме матки скорость кровотока была высокая, но хаотичная. Своеобразная мозаичная картина говорит о специфическом признаке пролиферирующей миомы матки – «мозаицизме» сосудах, которые утратили свою мышечную оболочку.

Таблица 2

Данные ультразвукового исследования в сравниваемых группах

Группа	Размеры узлов (мм)	ИР питающего сосуда	Тип кровоснабжения	Локализация узлов	Длина матки (мм)	Ширина матки (мм)
Группа А	$71,1 \pm 0,3^{**}$	$0,45 \pm 0,01^*$	Периферический тип во всех случаях	Субмукозный – 3 Интрамуральный – 8 Субсерозный – 3	$109,2 \pm 3,2^*$	$90,1 \pm 3,5^*$
Группа В	$41,1 \pm 0,3^{**}$	$0,61 \pm 0,01^*$	Периферический тип во всех случаях	Субмукозный – 1 Интрамуральный – 2 Субсерозный – 5	$98,3 \pm 4,2^*$	$91 \pm 2,9^*$

Примечания: * – $p < 0,050$; ** – $p > 0,050$.

Пациенткам обеих исследуемых групп была назначена консервативная терапия 14 женщинам (63,6%), остальные 8 женщин (36,4%) находились без лечения, либо отказались от него. Учитывая отсутствие положительной динамики, после проведения клинико-лабораторных обследований и осмотра специалистов, женщинам с миомой матки, на основании данных анамнеза, УЗИ и вагинального осмотра была проведена консервативная миомэктомия – 4 случая (18%) и субтотальная гистерэкто-

мия 18 случаев (82%) случаев. Показаниями к операции гистерэктомии в группе А был выраженный геморрагический синдром, приводящий к анемии (100%) случаев, быстрый рост миоматозного узла (увеличение на 4 недели в течении 1) у 14 женщин (100%), большой размер матки (11–12 недель гестации) при вагинальном осмотре и данным УЗИ, нарушение функции смежных органов, сопутствующей патологии шейки матки (CIN II, CIN III) и отсутствие эффекта от консервативной терапии. По-

2020, том 23, № 3

казаниями к консервативной миомэктомии было симптомное течение в сочетании с бесплодием у одной из пациенток – 7% и размер миоматозных узлов 4 см и более у 2 –х женщин – 14%.

В группе В у 7 пациенток (87,5%) показанием к гистерэктомии без придатков стал выраженный болевой синдром, увеличенные размеры матки до 9 недель гестации и отсутствие положительной динамики на фоне консервативной терапии, также отказ женщин от лечения, а показаниями к консервативной миомэктомии 1 случай (12,5%) было наличие субсерозного типа узла небольшого размера и планирование беременности.

Весь оперативный материал отправляли на гистологическое исследование. При анализе гистологии было выявлено, что субмукозные узлы лейомиомы локализованы в подслизистом слое миометрия, часто граничили с донышками маточных желез базального слоя эндометрия. В толще миометрия локализованы интрамуральные миомы, они были окружены более крупными сосудами, и встречались чаще других локализаций. В наружном надсосудистом слое мышечной оболочки матки локализованы субсерозные узлы. Для всех указанных типов было характерно наличие классических признаков тканевого атипизма: хаотичное расположение миоцитов, концентрическая и завиткоподобная ориентация массивов клеток, различное развитие фиброзной ткани, слабая васкуляризация. Количество сосудов в узлах всех локализаций крайне мало по сравнению с нормальным миометрием. В отличие от нормального миометрия, в ткани миоматозных узлов не обнаружено косопролонгированного расположения миоцитов, нет взаимно перекрестной ориентации волокон, слои не дифференцированы. Гистологические картины простой миомы по сравнению с пролиферирующей отличаются слабым разнообразием. В пролиферирующих миомах наряду с участками клеточной миомы в опухолевом узле отмечаются очаги с группами эпителиоподобных миоцитов или причудливой формы (рис 3,4).

Выделение двух форм миомы матки (простой и пролиферирующей) по особенностям клинического течения имеет важное практическое значение, особенно при выборе метода лечения данного заболевания. По нашему мнению, тактика ведения женщин с миомой матки должна складываться согласно активности пролиферации миоцитов, размеров узлов, возраста женщины и ее желания сохранить репродуктивную функцию. Пациенток молодого возраста, с небольшими узлами можно лечить селективными модуляторами рецепторов прогестерона и эстрогена, а также низкодозированными КОК. При пролиферирующей миоме с быстрым ростом узла, выраженным геморрагическим и болевым синдром, приводящей к анемии и

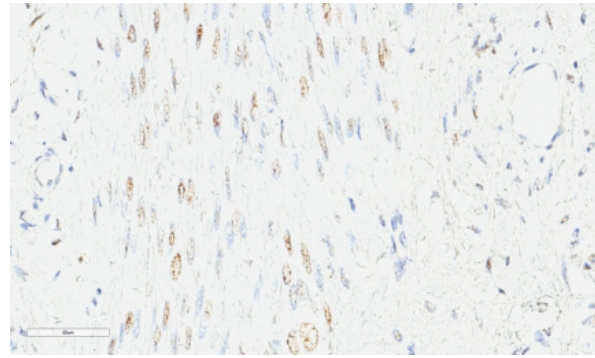


Рис. 3. Фрагменты пролиферирующей миомы матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.

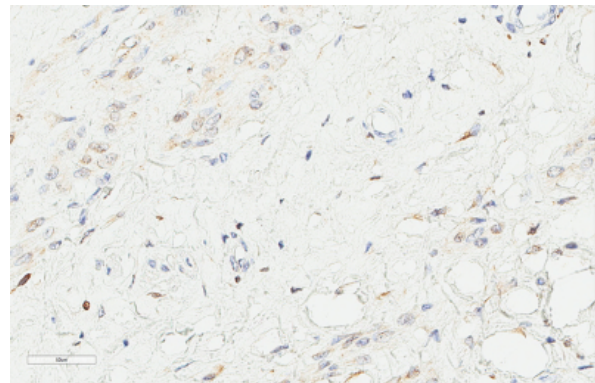


Рис. 4. Фрагменты простой миомы матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.

нарушению функции соседних органов с наличием патологии шейки матки должно проводиться радикальное оперативное лечение. При наличии простой миомы, длительно текущей, и небольших размеров узлов до 4 см необходимо проводить миомэктомию, с назначением консервативной терапии с целью профилактики развития рецидива заболевания.

ВЫВОДЫ

1. По результатам наших исследований установлено, что при клиническом течении миомы матки для пролиферирующего типа опухоли характерен более быстрый рост миоматозных узлов (в течении 1–3 лет), выраженный геморрагический синдром, который приводит к хронической анемии женщин.
2. При простой форме миомы на первое место выходит болевой синдром и более медленный рост миомы.
3. При сравнении репродуктивной функции в обеих анализируемых группах существенных различий не отмечено. Менархе наступили в пределах возрастной нормы в обеих группах, цикл был регулярный, но менструальные кровотечения в анамнезе

были более обильными и болезненными у женщин с пролиферирующей миомой матки.

4. Сравнивая данные УЗИ, размеры миоматозных узлов были больше в группе женщин с пролиферирующей миомой – $51,1 \pm 0,3$ мм, а простой – $31,1 \pm 0,3$ мм с преобладанием субсерозного типа узлов. По результатам доплерометрии ИР питающего сосуда в первой группе составил – $0,45 \pm 0,01$, во второй – $0,61 \pm 0,01$. Учитывая активный неангиогенез при пролиферирующей миоме, индекс резистентности в них ниже, чем при простой миоме. Причем наибольшее количество артерий отмечалось на периферии узла, так как они являются продолжением аркуатных сосудов матки. В центральной части опухоли сосуды визуализировались реже.
5. Выделение двух форм миомы матки (простой и пролиферирующей) по особенностям клинического течения имеет важное практическое значение, особенно при выборе метода лечения данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам гистологической лаборатории с ИГХ и электронной микроскопией ЦНИЛ Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Бессаловой Е. Ю., Стяжкиной М. А, Макалиш Т. П. в проведении гистологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol.* 2010;152(2):119–125.
2. Leigh A. Solomon, Veronical L. Schimp, Rouba AliFehmi. *J Minim Inv Gynecol.* 2005;25(9):1034–1039.
3. Коган Е. А., Игнатова В. Е., Унанян А. Л., Сидорова И. С. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки. *Архив патологии.* 2005;67(4):32–36.
4. Сидорова И. С., Агеев М. Б. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(6):34–38.
5. Сидорова И. С. Миома матки. М: МИА; 2003.
6. Tikhomirov A. L., Lubnin D. M. Uterine fibroids. М: МИА; 2006.
7. Burlev V. A., Pavlovich S. V., Volkov N. I. Uterine cancer: the role of the proliferative activity,

apoptosis and steroids in the regulation of growth. *New technologies in gynecology.* М: Pantori; 2003.

8. Fukuyama A., Yokoyama Y., Futagami M. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis histological investigation of the pathological condition. *Pathol Oncol Res.* 2011; 17(1):171–174.

9. William H. Parker. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine Myomas. *Fertil Steril.* 2007;87:725–36.

10. Myomas and reproductive function. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril.* 2008; 90:125–30.

11. Тихомиров А. Л. Нюансы органосохраняющего лечения миомы матки. М.: Практическая медицина; 2011.

12. Свирепова К. А., Кузнецова М. В., Согоян Н. С., Зеленский Д. В., Лоломадзе Е. А., Михайловская Г. В., Мишина Н. Д., Донников А. Е., Трофимов Д. Ю. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник РГМУ.* 2020;1:29–35. doi:10.24075/vrgmu.2020.011

13. Нурмухаметова Э. Т., Шляпников М. Е. Прогностические критерии развития тяжелого постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки. *Вестник РГМУ.* 2020;1:70–78. doi:10.24075/brsmu.2020.006

REFERENCES

1. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol.* 2010;152(2):119–125.
2. Leigh A. Solomon, Veronical L. Schimp, Rouba AliFehmi. *J Minim Inv Gynecol.* 2005;25(9):1034–1039.
3. Kogan E. A., Ignatova V. E., Unanyan A. L., Sidorova I. S. Correlation of proliferation and apoptosis processes in different histological types of uterine leiomyoma. *Archive of pathology.* (In Russ)
4. Sidorova I. S., Ageev M. B. Clinical and morphological features of simple and proliferating uterine fibroids. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2013;13(6):34–38. (In Russ.)
5. Sidorova I. S. Myoma of the uterus. М: МИА; 2003. (In Russ.)
6. Tikhomirov A. L., Lubnin D. M. Uterine fibroids. М: МИА; 2006.
7. Burlev V. A., Pavlovich S. V., Volkov N. I. Uterine cancer: the role of the proliferative activity, apoptosis and steroids in the regulation of growth. *New technologies in gynecology.* М: Pantori; 2003.
8. Fukuyama A., Yokoyama Y., Futagami M. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis

histological investigation of the pathological condition. *Pathol Oncol Res.* 2011; 17(1):171–174.

9. William H. Parker. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine Myomas. *Fertil Steril.* 2007;87:725–36.

10. Myomas and reproductive function. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril.* 2008;90:125–30. (In Russ.).

11. Tikhomirov A. L. Nuances of organ-preserving treatment of uterine fibroids. M.: Practical medicine; 2011. (In Russ.).

12. Svirepova K.A., Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Zelensky D.V., Lolomadze E.A., Mikhailovskaya G.V., Mishina N.D., Donnikov A.E., Trofimov D. Yu. Hereditary risk factors for the development of uterine fibroids: the search for marker single nucleotide polymorphisms. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2020; 1: 29-35. doi: 10.24075 / vrgmu.2020.011. (In Russ.).

13. Nurmukhametova E.T., Shlyapnikov M.E. Prognostic criteria for the development of severe postembolization syndrome in patients with uterine myoma. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2020; 1: 70-78. doi: 10.24075 / brsmu.2020.006. (In Russ.).

ВАРИАбельНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю.

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Ющенко Александра Юрьевна, аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yushenko_aleksandra@mail.ru

For correspondence: Iushchenko A. Yu. Postgraduate Student of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: yushenko_aleksandra@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0003-3218-3123>

Iushchenko A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3734-7169>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было оценить вариабельность ритма сердца у детей с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Материал и методы: у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки в возрасте от 3 до 18 лет проведено Холтеровское мониторирование с оценкой временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца. Заключение: у детей с ДМЖП наблюдалось снижение параметров временного анализа вариабельности ритма сердца в сравнении со здоровыми сверстниками ($p < 0,05$), более выраженное у пациентов с наличием оперативной коррекции порока, а также повышение низкочастотной мощности спектра (LF), как индикатора усиления симпатического влияния на сердечный ритм. В группе пациентов с ДМЖП без оперативной коррекции порока была отмечена статистически значимая корреляционная связь средней тесноты между параметрами SDNN, SDANNi и уровнями давления в правом желудочке и легочной артерии ($\rho = 0,5$, $p < 0,01$). Снижение показателей временных параметров вариабельности ритма сердца имело обратную корреляцию с увеличением сроков послеоперационного периода. Выводы: у детей, перенесших хирургическое закрытие ДМЖП, была нарушена вариабельность сердечного ритма, которая имела обратную корреляцию со сроком послеоперационного периода.

Ключевые слова: дети, дефект межжелудочковой перегородки, вариабельность ритма сердца.

HEART RHYTHM VARIABILITY IN CHILDREN WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

Kaladze N. N., Iushchenko A. Yu.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to assess heart rate variability in children with a ventricular septal defect (VSD). Material and methods: Holter monitoring was performed in patients with ventricular septal defect from 3 to 18 years of age with an assessment of the temporal and spectral parameters of heart rate variability. Conclusion: in children with VSD, a decrease in the parameters of the temporal analysis of heart rate variability compared with healthy peers ($p < 0.05$) was observed, more pronounced in patients with operative correction of the defect, as well as an increase in the low-frequency spectrum power (LF) as an indicator of amplification sympathetic effects on heart rate. A statistically significant correlation was found between the SDNN, SDANNi parameters and the pressure levels in the right ventricle and pulmonary artery ($\rho = 0.5$, $p < 0.01$) in the group of patients with benign VSD without operative correction of the defect. The decrease in indicators of the temporal parameters of heart rate variability was inversely correlated with an increase in the postoperative period. Conclusions: in children who underwent surgical closure of the VSD, there was a disturbed heart rate variability, which had an inverse correlation with the duration of the postoperative period.

Key words: children, interventricular septal defect, heart rate variability.

Анализ вариабельности сердечного ритма – наиболее простой, неинвазивный и безопасный метод изучения эффектов автономной нервной системы на сердце у пациентов с синусовым ритмом [1]. Ослабление влияния вегетативной регуляции связано с повышением риска внезапной смерти у пациентов с врожденными пороками сердца [2]. Вариабельность ритма сердца (ВРС) рассматривается как адаптационный механизм управления вегетативным балансом всего организма, регулирующим его функциональные резервы [3]. В

клинической практике активно изучается ВРС как во взрослой, так и в детской кардиологии, для определения влияния симпатической и парасимпатической систем на функцию синусового узла, а также оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [4]. Клиническое применение вариабельности сердечного ритма при определении прогноза после инфаркта миокарда и риска внезапной сердечной смерти хорошо известно. Анализ вариабельности сердечного ритма нашел применение для прогнозирования ухудшения

состояния плода, ухудшения состояния вследствие сепсиса и синдрома надвигающейся полиорганной дисфункции у критически нездоровых взрослых. Более того, снижение вариабельности сердечного ритма было связано с повышенной смертностью у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Предполагается, что вариабельность сердечного ритма отражает и количественно определяет нейронную регуляцию систем органов, таких как сердечно-сосудистая и дыхательная системы. При болезненных состояниях считается, что существует «разобщенность» органов, приводящая к изменениям в «межорганном общении» и клинически обнаруживаемому снижению вариабельности сердечного ритма [5]. Дефекты межжелудочковой перегородки обычно имеют доброкачественные отдаленные прогнозы, но недавние исследования показали увеличение легочного сосудистого сопротивления у детей в отдаленном послеоперационном периоде [6]. Потенциальным инструментом для мониторинга давления в легочной артерии является вариабельность сердечного ритма.

Целью исследования было оценить вариабельность сердечного ритма у детей с наличием оперативной коррекции и без хирургического лечения ДМЖП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагностическая программа: ЭхоКГ с доплеровским исследованием (ЭхоКГ), Холтеровское мониторирование (ХМ) с определением показателей средней суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), средней дневной ЧСС, средней ночной ЧСС и циркадного индекса (ЦИ). ВСП определялась несколькими методами. Для оценки временного диапазона использовались такие показатели, как стандартное отклонение R-R (NN) интервалов (SDNN), процент последовательных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс (pNN50%), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными R-R интервалами (rMSSD), среднее значение стандартных отклонений R-R интервалов за все 5-минутные фрагменты (SDNNi), стандартное отклонение усредненных за 5 минут значение интервалов R-R (SDANNi). Спектральный анализ проводили с использованием высокочастотного (HF), низкочастотного диапазонов (LF), а также коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF). ЭхоКГ с доплеровским исследованием (ЭхоКГ). Анализ данных осуществляли при помощи статистического пакета программы SPSS v.23. Для сравнения количественных данных независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни. Описание количественных данных выполнено с помощью медианы (25-й-75-й процентиля). Анализ связей осуществлен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Достоверными корреляции считали при $p < 0,05$. Для сравнения процентных долей в двух группах использовался точный критерий Фишера. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Достоверными изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 108 детей (3-18 лет), из них 78 с ДМЖП и 30 здоровых детей (контрольная группа). Пациенты с ДМЖП были разделены на 2 группы 1 группу составили дети, прооперированные по поводу порока сердца – 51 (65,4%), 2 группу – 27 (34,6%) пациентов без хирургической коррекции ДМЖП. Медиана возраста детей 1 группы составила 9 лет (Q1–Q3: 6-14), 2 группы – 10 лет (Q1–Q3: 5-12), здоровых детей – 10,5 лет (Q1–Q3: 9–14) ($p > 0,05$ между группами). Также дети в группах были сопоставимы по гендерному признаку ($p > 0,05$). Среди пациентов 1 группы 21 ребенок имели срок послеоперационного периода до 5 лет (группа 1а), и 30 детей с послеоперационным анамнезом более 5 лет (группа 1б). По данным ЭхоКГ, среднее давление в правом желудочке (ПЖ) у детей 1 группы составило 23 мм рт. ст. (Q1–Q3: 20–26), 2 группы – 21 мм рт. ст. (Q1–Q3: 18–28). По данным ХМ, средняя суточная и средняя дневная ЧСС были статистически значимо выше у детей с ДМЖП, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Средняя ночная ЧСС и циркадный индекс (ЦИ), как важный показатель функционирования вегетативной нервной системы, существенно не отличались между детьми с ДМЖП и здоровыми. Анализ ВСП проводился как во временном, так и в частотном диапазонах (табл.1).

По результатам ХМ у пациентов 1 группы средняя суточная ЧСС составила 85 уд/мин (Q1–Q3: 81,5–91,5), 2 группы – 89 уд/мин (Q1–Q3: 81–93), у здоровых детей – 76 уд/мин (Q1–Q3: 75–79) ($p < 0,001$ между пациентами с ДМЖП и здоровыми). Все параметры ВСП временного спектра у детей 1 группы и некоторые параметры (за исключением rMSSD) у пациентов 2 группы оказались сниженными по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). При анализе частотного спектра ВСП параметры мощности низкочастотного компонента (LF) у детей 1 группы были существенно выше ($p = 0,017$), а у пациентов 2 группы имели критическое значение ($p = 0,064$), чем у здоровых сверстников, что отражало усиление симпатического влияния на сердечный ритм у детей с ВПС (табл. 2)

При сравнении показателей временного анализа ВСП у детей с послеоперационным анамнезом более 5 лет были получены более низкие показатели по всем параметрам в сравнении с пациентами,

Таблица 1

Показатели ЧСС, циркадного индекса и вариабельности ритма сердца у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и здоровых детей

Показатели	Дети с ДМЖП (n=78) Me (Q1-Q3)	КГ (n=30) Me (Q1-Q3)	p
Средняя суточная ЧСС	89,5 [82; 94]	76 [75; 79]	<0,001*
Средняя дневная ЧСС	97 [89; 102]	90 [87; 97]	0,044*
Средняя ночная ЧСС	75 [67; 79]	69,5 [65; 80]	0,223
ЦИ	1,31 [1,26; 1,34]	1,26 [1,23; 1,39]	0,710
SDNN	99 [74; 123]	155,9 [148; 163]	<0,001*
SDANN	69 [40; 112]	131,1 [123; 143]	<0,001*
SDNNi	68 [57; 81]	89 [79; 103]	<0,001*
rMSSD	51 [42; 72]	58,6 [52,6; 65]	0,134
pNN50%	13,6 [10,1; 23,76]	29,45 [26; 30,9]	<0,001*
LF	62 [40,1; 69]	35,2 [32,8; 41,2]	<0,001*
HF	33 [23,5; 44,5]	33,55 [27,8; 48,4]	0,613
LF/HF	2,02 [1; 3,02]	1,36 [1,23; 1,49]	0,063

Примечание * – статистически значимые различие показателей ($p < 0,05$) между детьми с ДМЖП и КГ

оперированными по поводу ДМЖП сроком до 5 лет ($p > 0,05$). При этом показатели спектрального анализа при увеличении срока послеоперационного периода стремились к нормализации. У пациентов 1а группы отмечались повышенные параметры LF спектра и сниженные параметры HF спектра относительно показателей в контрольной группе $LF = 71,5 \text{ мс}^2$ (Q1–Q3: 53,5–74) в 1а группе и $35,2 \text{ мс}^2$ (Q1–Q3: 32,8–41,2) в контрольной группе. HF составил $22,5 \text{ мс}^2$ (Q1–Q3: 21–39) в группе пациентов и $33,6 \text{ мс}^2$ (Q1–Q3: 27,8–48,4) в контрольной группе. У пациентов с послеоперационным анамнезом более 5 лет отмечались более низкие показатели LF (57 мс^2 (Q1–Q3: 46–68)) и более высокие показатели HF ($33,5 \text{ мс}^2$ (Q1–Q3: 22–45)) спектра, чем в группе детей со сроком оперативной коррекции до 5 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для изолированного ДМЖП характерно наличие сообщения между желудочками, что приводит к лево-правому сбросу крови, объемной перегрузке и увеличению правых отделов сердца, а также повышению давления в легочной артерии и ее расширению. По мнению ряда авторов, объемная перегрузка правых отделов сердца приводит к повышению конечного диастолического давления в правом желудочке, легочной артерии, дисфункции барорецепторов и к нарушению симпатического баланса, что приводит к снижению ВСР [7; 8]. Это объясняет сниженные показатели временного анализа ВСР у детей без оперативной коррекции ДМЖП в сравнении со здоровыми сверстниками ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с иссле-

дованием Heiberg J. и др., в котором описана нарушенная ВРС у взрослых, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДМЖП в детстве, в сравнении с пациентами с ДМЖП без оперативной коррекции и здоровыми взрослыми [6].

Степень гемодинамических изменений при пороке, таких как повышение давления в правом желудочке и легочная гипертензия, определяет степень снижения ВСР [7; 8]. В группе пациентов с ДМЖП без оперативной коррекции порока была отмечена статистически значимая корреляционная связь средней силы между параметрами SDNN, SDANNi и уровнем давления в правом желудочке и легочной артерии ($\rho = 0,5$, $p < 0,01$). Кроме этого, в экспериментальном исследовании на свиньях было показано, что из-за объемной перегрузки правых отделов сердца происходит механическое растяжение зоны синоатриального узла в правом предсердии, которое влияет на ВСР посредством прямого эффекта на медленную диастолическую деполяризацию через механически активируемые каналы сердца [9].

Повышение средней суточной ЧСС у пациентов 1 и 2 групп в сравнении со здоровыми детьми имело значимую прямую корреляционную связь средней силы с параметрами LF спектра и LF/HF (отношением низких частот к высоким частотам) ($\rho = 0,4$, $p < 0,01$). В литературе группой исследователей была описана связь тахикардии с повышением вариабельности LF и снижением вариабельности HF, которые связывают со снижением нервной регуляции синоатриального узла, возникающее вследствие повышения уровня норадреналина в

Таблица 2

Показатели ЧСС, циркадного индекса и вариабельности ритма сердца у детей в зависимости от наличия оперативной коррекции дефекта межжелудочковой перегородки и здоровых детей

Показатели	1 группа (n=51) Me (Q1-Q3)	2 группа (n=27) Me (Q1-Q3)	КГ (n=30) Me (Q1-Q3)	p
Средняя суточная ЧСС	85 [81,5; 91,5]	89 [81; 93]	76 [75; 79]	$p_{1,2}=0,374$ $p_1\text{-КГ}=0,003^*$ $p_2\text{-КГ}<0,001^*$
Средняя дневная ЧСС	92 [88; 98,5]	97 [91; 101]	90 [87; 97]	$p_{1,2}=0,398$ $p_1\text{-КГ}=0,574$ $p_2\text{-КГ}=0,196$
Средняя ночная ЧСС	74,5 [68; 77]	75 [67; 77]	69,5 [65; 80]	$p_{1,2}=0,880$ $p_1\text{-КГ}=0,347$ $p_2\text{-КГ}=0,395$
ЦИ	1,29 [1,2; 1,33]	1,31 [1,19; 1,34]	1,26 [1,23; 1,39]	$p_{1,2}=0,650$ $p_1\text{-КГ}=0,484$ $p_2\text{-КГ}=0,953$
SDNN	84 [71,8; 100,5]	110 [90; 133]	155,9 [148; 163]	$p_{1,2}=0,025^*$ $p_1\text{-КГ}<0,001^*$ $p_2\text{-КГ}=0,006^*$
SDANN	54 [43,5; 105,9]	83 [44; 128,6]	131,1 [123; 143]	$p_{1,2}=0,363$ $p_1\text{-КГ}<0,001^*$ $p_2\text{-КГ}=0,020^*$
SDNNi	69,5 [59,5; 75,5]	76,5 [56,5; 90]	89 [79; 103]	$p_{1,2}=0,551$ $p_1\text{-КГ}=0,001^*$ $p_2\text{-КГ}=0,028^*$
rMSSD	43,6 [38,5; 50,5]	61 [46; 82]	58,6 [52,6; 65]	$p_{1,2}=0,033^*$ $p_1\text{-КГ}=0,002^*$ $p_2\text{-КГ}=0,984$
pNN50%	13,3 [9; 23,2]	15,2 [10,2; 24,6]	29,45 [26; 30,9]	$p_{1,2}=0,618$ $p_1\text{-КГ}<0,001^*$ $p_2\text{-КГ}=0,006^*$
LF	64,5 [42; 68,5]	58 [39,1; 70,5]	35,2 [32,8; 41,2]	$p_{1,2}=0,913$ $p_1\text{-КГ}=0,017^*$ $p_2\text{-КГ}=0,064$
HF	35,5 [22,5; 50]	33 [25; 47,5]	33,55 [27,8; 48,4]	$p_{1,2}=0,928$ $p_1\text{-КГ}=0,883$ $p_2\text{-КГ}=0,701$
LF/HF	2,2 [0,86; 3,04]	2,57 [1,27; 3]	2,57 [1,23; 1,49]	$p_{1,2}=0,805$ $p_1\text{-КГ}=0,495$ $p_2\text{-КГ}=0,097$

плазме, что отражало прогрессивное снижение ВСР [7].

В исследованиях было показано снижение обоих диапазонов ВСР у пациентов с ДМЖП по сравнению с контрольной группой, повышение показателей в раннем послеоперационном периоде и их нормализация через 6 месяцев после хирургического лечения [10; 11]. Полученные результаты авторы объясняют снижением объема крови, поступающего в правые отделы сердца, вследствие устранения лево-правого сброса. При этом проис-

ходят изменения в регуляции сердечно-сосудистой системы, снижение симпатической и повышение вагусной активности. По данным Л. М. Макарова, с возрастом от 3 до 18 лет вариабельность ритма увеличивается, что отражает процесс усиления парасимпатических влияний на сердечный ритм [12]. В нашем исследовании было выявлено, что при увеличении послеоперационного периода более 5 лет наблюдается снижение временных показателей ВСР. Эти данные свидетельствуют о необходимо-

сти дальнейших исследований для выявления причины снижения ВСР у детей с ДМЖП.

ВЫВОДЫ

У детей с ДМЖП наблюдалось снижение параметров временного анализа ВСР в сравнении со здоровыми сверстниками ($p < 0,05$), более выраженное у пациентов с наличием оперативной коррекции порока. С увеличением сроков послеоперационного периода наблюдалось снижение временных параметров ВСР и сохранялись повышенными параметры низкочастотного спектра ВСР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма в космической медицине. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов. Ижевск; 2016:15-19.

2. Lammers A., Kaemmerer H., Hollweck R. Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:647-655. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.03.057

3. Бокерия О. Л., Вульф К. А., Шварц В. А. Вариабельность ритма сердца при дефекте межпредсердной перегородки. *Новости хирургии.* 2017;25(4):421-430. doi:10.18484/2305-0047.2017.4.421

4. Тепляков А. Т., Лукинов А. В., Левшин А. В., Рыбальченко Е. В., Кузнецова А. В. Возможность неинвазивной диагностики коронарного рестеноза при оценке динамики показателей вариабельности ритма сердца. *Клиническая медицина.* 2010; 88(3):21-26.

5. Johnston B. W., Barrett-Jolley R., Krige A., Welters, I. D. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *Journal of the Intensive Care Society.* 2020;21(2):148-157. doi:10.1177/1751143719853744.

6. Heiberg J., Eckerström F., Rex C. E., Maagaard M., Mølgaard H., Redington A. Heart rate variability is impaired in adults after closure of ventricular septal defect in childhood: a novel finding associated with right bundle branch block. *Int. J. Cardiol.* 2019;274:88-92.

7. Bakari S., Koca B., Oztunç F., Abuhandan M. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и здоровых детей. *J Cardiol.* 2013;61:436-439. doi:10.1016/j.jcc.2013.01.014

8. Massin M. M., Derkenne B., von Bernuth G. Heart Rate Behavior in Children with Atrial

Septal Defect. *Cardiology.* 1998;90:269-273. doi:10.1159/00006857

9. Horner S. M., Murphy C. F., Coen B. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation.* 1996; 94:1762-1767. doi:10.1161/01.CIR.94.7.1762

10. Hata T., Mano S., Kusuki M. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(Suppl1):S212-S214. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00640.x

11. Heragu N. P., Scott W. A. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol.* 1999; 83:1654-1657. doi:10.1016/S0002-9149(99)00173-3.

12. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2017.

REFERENCES

1. Baevsky R. M. Heart rate variability in space medicine. Heart rate and type of vegetative regulation in assessing the level of health of the population and functional fitness of athletes. *Izhevsk;* 2016:15-19. (In Russ.).

2. Lammers A., Kaemmerer H., Hollweck R. Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:647-655. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.03.057

3. Bockeria O.L, Wolf K.A, Schwartz V.A. Heart rate variability in atrial septal defect. *Surgery news.* 2017;4(25):421-430. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.421. (In Russ.).

4. Teplyakov A.T, Lukinov A.V, Levshin A.V, Rybalchenko E.V, Kuznetsova A.V Possibility of non-invasive diagnosis of coronary restenosis when assessing the dynamics of heart rate variability. *Clinical medicine.* 2010;88(3):21-26. (In Russ.).

5. Johnston B. W., Barrett-Jolley R., Krige A., Welters, I. D. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *Journal of the Intensive Care Society.* 2020;21(2):148-157. doi: 10.1177/1751143719853744.

6. Heiberg J., Eckerström F., Rex C. E., Maagaard M., Mølgaard H., Redington A. Heart rate variability is impaired in adults after closure of ventricular septal defect in childhood: a novel finding associated with right bundle branch block. *Int. J. Cardiol.* 2019;274:88-92.

7. Bakari S., Koca B., Oztunç F., Abuhandan M. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и здоровых детей. *J Cardiol* 2013;61:436-439. doi:10.1016/j.jcc.2013.01.014

8. Massin M. M., Derkenne B., von Bernuth G. Heart Rate Behavior in Children with Atrial Septal Defect. *Cardiology*. 1998;90:269–273. doi:10.1159/000006857
9. Horner S. M., Murphy C. F., Coen B. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation*. 1996;94:1762-1767. doi:10.1161/01.CIR.94.7.1762
10. Hata T., Mano S., Kusuki M. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(Suppl1):S212-S214. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00640.x
11. Heragu N. P., Scott W. A. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol*. 1999; 83:1654-1657. doi:10.1016/S0002-9149(99)00173-3.
12. Makarov L. M. Holterovskoe monitorirovanie. 4-e izd. – M.: ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2017. (In Russ.).

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Каладзе Н. Н., Рыбалко О. Н.

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Рыбалко Ольга Николаевна, аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: zigaron@mail.ru

For correspondence: Rybalko Olga Nikolaevna, postgraduate student from pediatric, physiotherapy and rehabilitation department, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: zigaron@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Rybalko O. N., <http://orcid.org/0000-0002-0904-0901>

РЕЗЮМЕ

В настоящее время вопросы диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии (церебральной ишемии) у недоношенных новорожденных являются актуальными во всем мире. Частота встречаемости ЦИ от 2 до 9 случаев на 1000 новорожденных детей, 10–15% – летальный исход, 25–30% – инвалидность. Цель исследования: определение клинических и неврологических особенностей церебральной ишемии разной степени тяжести у недоношенных новорожденных посредством шкалы Сарнат. В результате проведенного обследования недоношенных новорожденных детей с церебральной ишемией, по шкале Сарнат получены новые данные о клиническом и неврологическом статусе недоношенных детей, что может быть широко использовано для дальнейшей диагностики и при выборе терапевтической тактики.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, классификация Сарнат, церебральная ишемия, неонатальная электроэнцефалография

CLINICAL AND NEUROLOGICAL FEATURES OF CEREBRAL ISCHEMIA IN PREMATURITY NEWBORNS

Kaladze N. N., Rybalko O. N.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation

SUMMARY

Currently, the issues of diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy (cerebral ischemia) in premature newborns are relevant all over the world. The frequency of occurrence of hypoxic-ischemic encephalopathy is from 2 to 9 cases per 1000 newborns, there are negative consequences: 10–15% – fatal, 25–30% disability. The purpose of the study is to determine the clinical and neurological features of cerebral ischemia of varying severity in premature newborns using the Sarnat scale. As a result of the survey of premature newborns with cerebral ischemia, new data on the clinical and neurological status of premature children were obtained on the Sarnat classification, which can be widely used for further diagnostics and when choosing therapeutic tactics.

Key words: premature newborns, Sarnat classification, cerebral ischemia, neonatal electroencephalograph.

В настоящее время нет единого мнения относительно классифицирования гипоксически-ишемического поражения головного мозга (ГИЭ). За рубежом преобладает стадийный принцип в характеристике клинической картины ГИЭ, в отечественной практике используют синдромологический подход. Сложности вызывает диагностическая достоверность данных классификаций, которые разработаны для доношенных новорожденных детей и модифицированы для группы недоношенных. Немаловажной является постоянная дискуссия, которая ведется вокруг понятий церебральная ишемия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и неонатальная энцефалопатия.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия – острый или подострый процесс, этиология которого обусловлена дефицитом кислорода и кровото-

ка в период позже 34 недель гестации и динамика манифестации описывается классификационными категориями Н. В. Сарнат и М. С. Сарнат (1976) [1; 2].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия в России трансформировалась в церебральную ишемию. Учитывая многолетнюю эффективность использования классификации Сарнат, исследователи пытаются ввести количественное разделение признаков шкалы по степени выраженности (С. М. Thompson); по времени, прошедшего с момента рождения (J. J. Volpe), который, в свою очередь, впервые начал разделять характеристики для доношенных и недоношенных новорожденных. Клиническое обследование остается наиболее эффективным способом оценки неонатального неврологического статуса [3]. Проведение оценки по шкале Сарнат осложняется рядом проблем, связан-

ных с родовой травмой, пороками развития у доношенных детей, в свою очередь, этими проблемы еще больше усиливаются у недоношенных детей, которые демонстрируют не только сопутствующие заболевания неонатального периода, но и морфофункциональную незрелость органов и систем [4; 5].

Шкала Сарнат используется не только для диагностики неврологического статуса ребенка, степени повреждения головного мозга при церебральной ишемии, но и для прогнозирования дальнейшего психомоторного развития детей [6]. Классификация Сарнат в модификации Stoll В., Kliegman R. является наиболее часто используемым неврологическим обследованием для определения степени тяжести энцефалопатии и показаний для терапии гипотермии. Вышеупомянутая модификация была широко протестирована при оценке статуса доношенных новорожденных, но ни одно из предыдущих исследований не описывало клинические особенности шкалы Сарнат у недоношенных детей [7; 8].

Цель исследования: определение клинических и неврологических особенностей церебральной ишемии разной степени тяжести у недоношенных новорожденных посредством шкалы Сарнат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Алуштинской ЦГБ нами было обследовано 110 недоношенных новорожденных детей, перенесших церебральную ишемию. По гендерной принадлежности: девочки – 48 (43,6%), мальчики – 62 (56,3%); по весу: 1500–2500 г – 39 (35,5%), 1000–1499 г – 25 (22,7%), более 2500 г – 46 (41,8%). Дети по сроку гестации были распределены следующим образом: 34 недели – 38 (34,5%), 35 недель – 32 (29,2%), 36 недель – 40 (36,3%).

Пациенты включались в исследование с письменного разрешения родителей или других законных представителей. Текст разрешения сформулирован в соответствии с Хельсинкской декларацией 2008 года, федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.11, приказом МЗ №266 от 19.07.03, №2325-ПР/06 от 17.10.06.

Исходя из поставленной цели, использованы следующие методы исследования: общеклиническое обследование; инструментальные и функциональные методы, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. N 397ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при разрыве внутричерепных тканей и кровоизлиянии вследствие родовой травмы, других родовых травмах центральной нервной системы, внутричерепных нетравматических кровоизлияниях, судорогах новорожденных, тяжелой асфиксии, ишемии мозга, церебральной лейкомаляции, неонатальной коме» и статистические методы. Неврологический статус недоношен-

ных новорожденных определялся по модифицированной шкале Сарнат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследуемые дети после родов были оценены по шкале Апгар согласно Федеральным клиническим рекомендациям и методическому письму №15-4/10/2-3204 от 21.04.2010 г. «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям». Оценка по шкале Апгар выполнялась на первой и пятой минутах после рождения. При необходимости выполнялось и третье обследование на десятой минуте. Дети, получившие оценку ниже 7 баллов по шкале Апгар и признаками асфиксии по кислотно-щелочному равновесию, были обследованы по шкале Сарнат для оценки степени церебральной ишемии. После оценки по шкале Сарнат недоношенные дети распределились следующим образом по степени тяжести церебральной ишемии: 1 степень – 38 (34,5%), 2 степень – 51 (46,4%), 3 степень – 21 (19,1%). Затем проведен анализ клинической картины обследованных детей при выставлении диагноза церебральная ишемия в основной группе согласно их гестационному возрасту.

У недоношенных новорожденных в 34 недели гестации отмечались следующие клинические особенности: анемия средней степени – 28 (25,5%), нормограмма в общем анализе крови – 10 (9,1%); на УЗИ – размеры печени не увеличены, умеренно уплотнена, однородная – 38 (34,5%), почки расположены типично, капсула и паренхима без особенностей, ЧЛС не расширена – 38 (36,3%), УЗИ сердце – открытое овальное окно – 13 (11,8%), дополнительная хорда левого желудочка – 15 (13,6%), норма – 10 (9,1%), на ЭКГ: ритм синусовый, электрическая ось сердца смещена вправо, нарушения в фазу реполяризации желудочков – 38 (34,5%); нейросонография (НСГ) – признаки морфофункциональной незрелости головного мозга – 38 (34,5%); электроэнцефалография (ЭЭГ) – межполушарная асимметрия – 13 (11,8%), постоянная фоновая активность с преимущественной частотой 1–2 Гц и амплитудой 25–100 мкВ с преобладанием в височно-затылочных – 38 (34,5%).

У недоношенных новорожденных в 35 недель гестации отмечались следующие клинические особенности: анемия легкой степени – 12 (10,9%), нормограмма общего анализа крови – 20 (18,1%); на УЗИ печени: паренхима печени уплотнена, сосудистый рисунок обеднен на периферии, в брюшной полости визуализируются расширенные петли кишечника, наполненные химусом – 32 (29,1%); УЗИ почек: почки расположены типично, капсула и паренхима без особенностей, ЧЛС не расширена – 32 (29,1%); УЗИ сердца: открытое овальное окно – 12 (10,9%), дополнительная хорда левого желудочка – 10 (9,1%), норма – 10 (9,1%); ЭКГ: ритм синусовый,

электрическая ось сердца смещена вправо, признаки преобладания биопотенциалов миокарда правого желудочка – 20 (18,1%), брадикардия – 12 (10,9%); НСГ – венкулодилатация – 12 (10,9%), морфофункциональная незрелость головного мозга – 20 (18,1%); ЭЭГ – активность с преимущественной частотой 2-3 Гц и амплитудой 30-60 мкВ с преобладанием в роландически-затылочных зонах, периодически – ЭЭГ – щетки в височных отведениях – 32 (29,2%).

У недоношенных новорожденных в 36 недель гестации отмечались следующие клинические особенности: анемия средней степени – 15 (13,6%), полицитемия – 12 (10,9%), нормограмма – 13 (11,8%), на УЗИ печени: не увеличена, паренхима плотная, сосудистый рисунок обеднен на периферии, желчный пузырь, селезенка без особенностей – 40 (36,3%); на УЗИ почек: кровоснабжение резко обеднено, лоханка, ЧЛС расширены, визуализируются гиперэхогенные участки – 20 (18,1%); норма – 20 (18,1%), УЗИ сердца: открытое овальное окно – 13 (11,8%), дополнительная хорда левого желудочка – 12 (10,9%), норма – 15 (13,6%); на ЭКГ: синусовая аритмия, признаки нарушений в фазу реполяризации желудочков, преобладание биопотенциалов миокарда правого предсердия и правого желудочка – 25 (22,7%), тахикардия – 15 (13,6%); НСГ – понижение эхопроводимости в периферических зонах правого и левого полушарий – 15 (13,6%), признаки морфофункциональной незрелости – 12 (10,9%); ЭЭГ – фоновая активность с преимущественной частотой 3 Гц и амплитудой 50 мкВ с преобладанием в роландически-затылочных зонах, наличие фронтальных острых волн – 40 (36,3%).

В общем анализе крови у поздних недоношенных новорожденных с церебральной ишемией преимущественно наблюдалась анемия средней степени тяжести 43 (39,1%). На УЗИ органов брюшной полости и почек отмечаются ишемические изменения в печени и почках в 72 (65,4%). На УЗИ сердца отмечается открытое овальное окно – 38 (34,5%) детей. На ЭКГ нарушение ритма сердца в виде тахикардии, брадикардии и аритмии отмечался у 27 (24,5%).

При оценке неврологического статуса ребенка на первое место выходят два основных признака это изменение уровня сознания новорожденного в виде выраженного беспокойства (14,5%) и зрачковые реакции (10%), которые демонстрируют состояние головного мозга у позднего недоношенного новорожденного ребенка ($p=0,001$). Среди неврологической симптоматики при церебральной ишемии 2 степени у поздних недоношенных новорожденных детей преобладает изменение мышечного тонуса в виде гипотонии (15%), и нарушения уровня сознания в виде летаргии (12%) ($p=0,01$). Основные неврологические признаки при

церебральной ишемии 3 степени распределились равномерно по 2%, незначительное преобладание в симптоматике отмечается в снижении периостальных рефлексов 3,1% ($p=0,001$). Для определения соотношения оценки по шкале Апгар и степени тяжести церебральной ишемии были проанализированы среднестатистические показатели по шкале Апгар. 46,4% недоношенных новорожденных детей с церебральной ишемией 2 степени в основной группе имело оценку по шкале Апгар в пределах 8 баллов, что соответствовало 36,3% и отмечалось в группе детей 36 недель гестации ($p=0,001$). Дети в контрольной группе не имели признаков церебральной ишемии и средняя оценка по шкале Апгар составила 9 баллов у 34,4% ($p=0,01$). Известно, что шкала Апгар позволяет оценить состояние ребенка при рождении и имеет значение при выборе дальнейшей врачебной тактики [9; 10]. В исследовании отмечено, что тяжесть церебральной ишемии коррелирует с оценкой по шкале Апгар. Низкая оценка по шкале Апгар прямо пропорциональна с выраженной степенью церебральной ишемии - $r=0,7$, $p=0,01$ у недоношенных новорожденных детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недоношенные дети имеют различия в развитии базовых рефлексов, мышечного тонуса и позы, которые контролируются степенью зрелости нервно-рефлекторных дуг и центров головного мозга [11; 12]. Неполнота рефлекса, неоднозначная поза недоношенного новорожденного может продемонстрировать неправильную трактовку степени по шкале Сарнат. Сгибательная поза в нижних конечностях присутствует в 32 недели беременности, но полностью развивается для верхних конечностей только в гестационном возрасте ≥ 36 недель [13]. В свою очередь, рефлекс Моро дозревает только к 37 неделе беременности, поэтому недоношенные новорожденные демонстрируют его неполным. Зрачковые реакции на свет полноценно формируются к 32–35 неделям гестационного возраста [14]. Полученные нами в исследовании клинические характеристики указывают на признаки морфофункциональной незрелости обследованных детей, морфологические изменения на нейросонограмме и неврологическая симптоматика по Сарнат не дает полную информацию о степени повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных. Аналогичная ситуация возникает при оценке энцефалографических характеристик, которые кардинально отличаются у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными детьми. Фоновые ЭЭГ паттерны характерные для биоэлектрической активности головного мозга недоношенных детей являются патологическими для доношенных новорожденных [15]. В исследовании недоношенные

новорожденные продемонстрировали биоэлектрическую активность головного мозга, характерную их гестационному возрасту, не были получены ЭЭГ паттерны, указывающие на стадии церебральной ишемии по шкале Сарнат. Следовательно, при оценке степени церебральной ишемии следует учитывать степень морфофункциональной незрелости обследуемого новорожденного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показывает, что при использовании модифицированной шкалы Сарнат у недоношенных детей, необходимо учитывать данные об основных особенностях, связанных с признаками морфофункциональной незрелости данной группы детей. Полученные по шкале Сарнат новые данные о клиническом и неврологическом статусе недоношенных детей могут быть использованы для диагностики степени церебральной ишемии и при выборе терапевтической тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chalak L. F. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. *J. Pediatr.* 2012; 160:388–394. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.001.
2. Volpe J. J. *Neurology of the newborn*. 5nd ed. Philadelphia; 2008.
3. Gopagondanahalli K. R. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2016;4:114. doi: 10.3389/fped.2016.00114
4. Herrera T. I. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2018; 125: 1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003.
5. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1976;33:696–705. doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012
6. Shankaran S. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015;353:1574–1584. doi: 10.1056/NEJMcp050929.
7. Пальчик А. Б. Лекции по неврологии развития. М.: «Медпресс-информ»; 2017:368
8. Журба Л. Т., Мастюкова Е. А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина; 1990:276–300.
9. Володин Н. Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;7:4 - 9.

10. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДПРЕСС-Информ, 2020.

11. Chalak L. F., Rouse, D. J. Neuroprotective approaches: before and after delivery. *Clin. Perinatol.* 2016;38:455–470. doi.org/10.1016/j.clp.2011.06.012.

12. Romeo D. M. Neonatal neurological examination of late preterm babies. *Early Hum. Dev.* 2013;89:537–545. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.01.002.

13. Maitre N. L., Chorna O., Romeo D. M., Guzzeta A. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Exam in a high-risk infant follow-up program. *Pediatr. Neurol.* 2016;65: 31–38. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.010.

14. Gunn A. J., Bennet L. Brain cooling for preterm infants. *Clin. Perinatol.* 2018;35:735–748. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.012.

15. Rao R. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34–35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2017;183:37–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.019.

REFERENCES

1. Chalak L. F. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. *J. Pediatr.* 2012; 160:388–394. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.001.
2. Volpe J. J. *Neurology of the newborn*. 5nd ed. Philadelphia; 2008.
3. Gopagondanahalli K. R. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2016; 4:114. doi: 10.3389/fped.2016.00114
4. Herrera T. I. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2018;125: 1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003.
5. Sarnat H. B., Sarnat, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1976;33:696–705. doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012
6. Shankaran S. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 353: 1574–1584. doi: 10.1056/NEJMcp050929.
7. Palchik A. B. *Lekcii po nevrologii razvitiya*. М.: «MEDpress-inform»; 2012. (In Russ)
8. Zhurba L. T., Mastjukova E. A. *Narushenie psihomotornogo razvitiya detey pervogo goda zhizni*. М.: Medicina. 1990:276–300. (In Russ)
9. Volodin N. N. Aktualnie problemi perinatalnoi nevrologii na sovremennom etape. *Nevrologia i psichiatriya.* 2017;7:4 - 9. (In Russ)

10. Palchik A. B. Gipoksichesky-ishemicheskaya encephalopatiya novorozdenich. M: «MEDpress-inform»; 2020. (In Russ)
11. Chalak L. F., Rouse, D. J. Neuroprotective approaches: before and after delivery. *Clin. Perinatol.* 2016; 38: 455–470. doi.org/10.1016/j.clp.2011.06.012
12. Romeo D. M. Neonatal neurological examination of late preterm babies. *Early Hum. Dev.* 2013; 89: 537–545. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.01.002.
13. Maitre N. L., Chorna O., Romeo D. M., Guzzeta, A. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Exam in a high-risk infant follow-up program. *Pediatr. Neurol.* 2016;65: 31–38. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.010.
14. Gunn A. J., Bennet L. Brain cooling for preterm infants. *Clin. Perinatol.* 2018; 35:735–748. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.012.
15. Rao R. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2017;183:37–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.019.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Колесник К. А.¹, Каладзе Н. Н.¹, Северинова С. К.²

¹Кафедра детской стоматологии, ²кафедра ортопедической стоматологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Колесник Камилла Александровна, заведующая кафедрой детской стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», профессор, доктор медицинских наук, e-mail: nalivkina2009@mail.ru

For correspondence: Kolesnik Kamila Aleksandrovna, Department of Pediatric Dentistry, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: nalivkina2009@mail.ru

Information about authors:

Kolesnik K. A., <https://orcid.org/0000-0003-4691-1857>

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-8894-1715>

Severinova S. K., <http://orcid.org/0000-0002-3907-0386>

РЕЗЮМЕ

Цель работы – дать клиническую оценку эффективности терапии сопровождения ортодонтического лечения подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Материал и методы. На ортодонтическое лечение были взяты 109 подростков в возрасте 12–15 лет с зубочелюстными аномалиями и гастродуоденальной патологией (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, билиарные дисфункции). Оценивали состояние гигиены рта, тканей пародонта и твердых тканей зуба в динамике ортодонтического лечения. Использовали индексы гигиены Silness-Loe и Stallard, пародонтальные индексы – РМА, кровоточивости, Шиллера-Писарева, зубного камня, рассчитывали редукцию кариеса. Результаты. Поэтапное применение терапии сопровождения (препарат кальция с витамином D3 и микроэлементами (Кальцемином), магния (Магне В6), иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения (Имудон) ортодонтического лечения подростков с хронической патологией пищеварительного тракта проявляет противовоспалительный и кариесстатический эффект.

Ключевые слова: подростки, гастродуоденальная патология, ортодонтическое лечение, пародонтальные индексы, кариес.

CLINICAL ASSESSMENT OF THE MAINTENANCE THERAPY EFFICACY IN THE ORTHODONTIC TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH CHRONIC DISEASES OF THE UPPER PART GASTROINTESTINAL TRACT

Kolesnik K. A., Kaladze N. N., Severinova S. K.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of the work is to provide a clinical assessment of the efficacy of therapy for accompanying orthodontic treatment of adolescents with chronic diseases of the upper part gastrointestinal tract. Material and methods. There were 109 adolescents at the age of 12–15 years with dental anomalies and gastroduodenal pathology (chronic gastritis, chronic gastroduodenitis, biliary dysfunction) were taken for orthodontic treatment. The state of oral hygiene, periodontal tissues and hard tooth tissues in the dynamics of orthodontic treatment was evaluated. We used the Silness-Loe and Stallard hygiene indexes, periodontal indexes – PMA, stomatorrhagia, Schiller-Pisarev, dental calculus, and calculated the reduction of caries.

Results. Phased application of accompanying therapy (a calcium preparation with vitamin D3 and trace elements (Calcemin), magnesium (Magne B6), an immunostimulating drug of bacterial origin (Imudon) for the orthodontic treatment of adolescents with chronic pathology of the digestive tract shows an anti-inflammatory and caries static effect.

Key words: adolescents, gastroduodenal pathology, orthodontic treatment, periodontal indexes, caries.

Анализ литературных источников свидетельствует о стабильно высокой частоте зубочелюстных аномалий у детей и подростков [1; 2]. В практике современной ортодонтии использование несъемной аппаратуры занимает лидирующее положение [3]. Однако ортодонтическое лечение

современными аппаратами, по данным многих исследователей, нарушает гомеостаз ротовой жидкости, ухудшает гигиеническое состояние органов и тканей полости рта, снижает функциональную резистентность твердых тканей зубов, может способствовать воспалительным изменениям в тканях

пародонта [4; 5; 6; 7]. И эти негативные явления потенцируются при наличии у пациента общих заболеваний организма [8]. Имеются сведения, что при аппаратном лечении пациентов с соматическими заболеваниями высок риск развития осложнений, таких как очаговая деминерализация эмали, воспалительные, воспалительно-дистрофические изменения в тканях пародонта, фенестрация и дигесценция альвеолярной кости, корневая резорбция [9].

Наше внимание привлекли данные официальной статистики, которые демонстрируют, что в структуре соматической патологии у детей и подростков болезни органов пищеварения по первичной и общей заболеваемости занимают второе-третье место [10].

Цель настоящего исследования – дать клиническую оценку эффективности терапии сопровождения аппаратного лечения подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было выполнено клиническое обследование 109 подростков (возраст от 12 до 15 лет) с зубоче-

люстными аномалиями, которые имели фоновую соматическую патологию верхних отделов пищеварительного тракта (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, билиарные дисфункции). Было получено информированное согласие на исследование и применение терапии сопровождения. В исследовании участвовали подростки со следующими ортодонтическими диагнозами: с аномалиями зубных рядов (К.07.30) – 61 пациент; с аномалиями окклюзии зубных рядов (К.07.2) – 48 пациентов. Аппаратурное лечение проводили по стандартному протоколу с помощью лигатурных брекет-систем. Лечебные задачи осуществляли путем последовательной смены дуг, в соответствии с фазами лечения (инициирующей фазе применения легких круглых дуг, применения высокотехнологичных дуг, основной механики и финишной фазе).

Пациенты были ранжированы на две группы.

Основная группа (54 человека) – при аппаратном лечении поэтапно применяли разработанный лечебно-профилактический комплекс (табл.1).

Группа сравнения (55 детей) – использовали базовую терапию.

Таблица 1

Схема медикаментозного сопровождения ортодонтического лечения пациентов с хронической патологией пищеварительной системы

№	Сроки применения	Препараты	Способ применения и дозы
1	До фиксации брекетов	Магне В6	2 таблетки 2 раза в сутки в течение 2 недель
2	Фиксация брекетов		
3	После фиксации брекетов	Имудон	1 таблетка 6 раз в сутки в течение 20 дней
		Магне В6	Таблетки 2 раза в сутки в течение 2 недель
4	Через месяц от начала аппаратного лечения	Кальцецин Адванс	1 таблетка 1 раз в сутки - 4 недели
5	Через полгода от начала аппаратного лечения	Кальцецин Адванс	1 таблетка 1 раз в сутки - 4 недели
		Имудон	1 таблетка 6 раз в сутки в течение 20 дней

Контрольный осмотр осуществляли через 1, 3 и 6 месяцев от начала ортодонтического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ортодонтического лечения продемонстрировали, что у всех пациентов основной группы были устранены морфологические и функциональные нарушения в зубочелюстно-лицевом комплексе. У подростков из группы сравнения в 3,6% случаев аппаратное лечение было прервано из-за риска развития множественного кариеса и гингивита. В ходе лечения у детей данной группы

более часто выявлялись негативные последствия применения несъемной ортодонтической аппаратуры. Например, в начале лечения дезадаптация отмечалась в 27,3% случаев, у детей основной группы – в 7,4% случаев.

После окончания аппаратного лечения у подростков группы сравнения очаговая деминерализация эмали наблюдалась в 32,1% случаев, дисколорация эмали – в 9,4% случаев, в основной группе – в 11,1% и 3,7%, соответственно.

В исходном состоянии дети исследуемых групп имели высокую интенсивность кариеса зубов по

Гигиеническое состояние рта в динамике ортодонтического лечения подростков с заболеваниями пищеварительной системы

Сроки обследования	Индексы гигиены	Группы исследования	
		Группа сравнения n = 55	Основная группа n = 54
Исходный	Silness-Loe	1,24±0,1	1,15±0,1
	Stallard	1,76±0,12	1,59±0,11
Перед фиксацией	Silness-Loe	1,16±0,1 p>0,1	0,65±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001
	Stallard	1,6±0,12 p>0,1	0,71±0,05 p>0,1 p ₁ <0,001
Через 1 месяц после фиксации	Silness-Loe	1,48±0,13 p>0,1	1,07±0,1 p>0,1 p ₁ <0,001
	Stallard	1,96±0,16 p>0,1	1,05±0,1 p>0,1 p ₁ <0,001
Через 3 месяца после фиксации	Silness-Loe	1,63±0,12 p<0,05	1,08±0,1 p>0,1 p ₁ <0,001
	Stallard	1,88±0,16 p>0,1	1,07±0,1 p>0,1 p ₁ <0,001
Через 6 месяцев после фиксации	Silness-Loe	1,96±0,15 p<0,001	0,76±0,05 p<0,05 p ₁ <0,001
	Stallard	1,92±0,15 p<0,001	0,78±0,05 p<0,05 p ₁ <0,001

Примечания: p – достоверность различий от исходного состояния, p₁ – достоверность различий между группами.

индексу КПУз, в основной группе – 4,9 ± 0,32, в группе сравнения – 5,1 ± 0,4. Применение терапии сопровождения приводило к редуции кариеса через 6 месяцев от начала ортодонтического лечения на 41,2%, через год – на 58,1%. Прирост кариеса в группе сравнения через полгода составлял 0,17 ± 0,01, через год – 0,31 ± 0,012, в основной группе – 0,1 ± 0,013 и 0,13 ± 0,01, соответственно.

В ходе лечения зубочелюстных аномалий у детей группы сравнения чаще наблюдались реактивные воспалительные изменения в тканях пародонта (катаральный гингивит – в 21,8%, гипертрофический гингивит – в 48% случаев). В основной группе указанные осложнения диагностировались в 16,6% и 9,3%, соответственно. Рецессия десны отмечалась в 1,8% случаев у детей основной группы и в 5,5% – у детей группы сравнения.

Исходное гигиеническое состояние рта подростков обеих групп достоверно не отличалось (табл. 2). После проведения лечебно-профилактических мероприятий уровень гигиены рта достоверно улучшился в основной группе на 43,5% по индексу Silness-Loe и на 55,4% по индексу Stallard, в группе сравнения на 3,5% и 9,1%, соответственно. Через месяц после фиксации несъемных дуговых аппаратов отмечалось ухудшение показателей гигиены рта у пациентов обеих групп. Однако, у подростков основной группы увеличение значений индексов гигиены было достоверно ниже показателей группы сравнения (p₁<0,001).

Через 3 месяца от начала ортодонтического лечения у пациентов группы сравнения отмечалось ухудшение гигиенического состояния рта по сравнению с первоначальными данными: индексы

Таблица 3

Состояние тканей пародонта при ортодонтическом лечении подростков с заболеваниями пищеварительной системы

Сроки	Показатели	Группа сравнения	Основная группа
Исходный	РМА%	26,81±3,22	26,75±2,91
	Шиллера-Писарева	1,59±0,12	1,55±0,12
	Кровоточивость	0,39±0,03	0,29±0,03
	Зубной камень	0,22±0,02	0,32±0,03
Перед фиксацией	РМА%	24,22±2,52 p>0,05	13,02±2,34 p<0,001 p ₁ <0,01
	Шиллера-Писарева	1,27±0,11 p>0,1	1,12±0,11 p<0,05 p ₁ >0,1
	Кровоточивость	0,11±0,01 p<0,01	0
Через 1 месяц после фиксации	РМА%	29,73±3,51 p>0,05	18,25±3,12 p<0,05 p ₁ <0,05
	Шиллера-Писарева	1,87±0,15 p>0,01	1,14±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001
	Кровоточивость	0,35±0,031 p<0,001	0
	Зубной камень	0	0
Через 3 месяца после фиксации	РМА%	29,14±3,36 p>0,05	16,38±2,54 p<0,05 p ₁ <0,01
	Шиллера-Писарева	1,69±0,12 p>0,1	1,13±0,1 p<0,01 p ₁ <0,001
	Кровоточивость	0,29±0,03 p>0,1	0,06±0,005 p<0,001 p ₁ <0,001
	Зубной камень	0,12±0,015 p<0,05	0
Через 6 месяцев после фиксации	РМА%	27,95±4,12 p>0,05	11,43±2,71 p<0,001 p ₁ <0,001
	Шиллера-Писарева	1,65±0,1 p>0,1	1,08±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001
	Кровоточивость	0,30±0,025 p>0,1	0
	Зубной камень	0,14±0,012 p>0,1	0

Примечания: p – достоверность различий от первоначального состояния, p₁ – достоверность различий между группами.

Silness-Loe и Stallard увеличились на 31,4% и на 6,8%. У детей основной группы гигиенические индексы были ниже первоначальных данных: на 0,07 балла (индекс Silness-Loe) и на 0,52 балла (индекс Stallard). Через 6 месяцев от начала аппаратного лечения отмечались значительные различия значений гигиенических индексов между группами. У подростков основной группы определялись достоверно лучшие гигиенические показатели, которые были ниже, чем в группе сравнения по индексу Silness-Loe на 1,2 балла (p₁<0,001), по индексу Stallard – на 1,14 балла (p₁<0,001).

При первом клиническом обследовании у подростков с зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пищеварительной системы индекс

РМА составлял 26,81%±3,22 (группа сравнения) и 26,75%±2,91 (основная группа), проба Шиллера-Писарева – 1,59 ± 0,12 балла и 1,55 ± 0,12 балла, соответственно. У детей обеих групп отмечались симптомы кровоточивости и зубной камень. Значения индексов пародонта в обеих группах существенно не отличались (табл. 3). После проведения лечебно-профилактических мероприятий проявления воспалительных процессов в тканях пародонта были уменьшены в обеих группах (p₁>0,1).

Через месяц от фиксации брекетов у детей обеих групп наблюдалась воспалительная реакция тканей пародонта, более выраженная в группе сравнения. У подростков этой группы индекс РМА (p₁<0,05), значения пробы Шиллера-Писарева были

выше в 1,6 раза ($p_1 < 0,001$) по сравнению с показателями основной группы. Через 3 месяца у детей, которым назначали разработанный лечебно-профилактический комплекс, определялась минимальная интенсивность и степень воспаления в тканях пародонта по сравнению с первоначальным состоянием (РМА – $p < 0,05$, проба Шиллера-Писарева – $p < 0,01$) и показателями группы сравнения (РМА – $p_1 < 0,01$, проба Шиллера-Писарева – $p_1 < 0,001$).

Через 6 месяцев от начала аппаратурного лечения у детей основной группы отмечалось стабильное состояние тканей пародонта. Зубной камень и симптомы кровоточивости не наблюдались. У детей группы сравнения определялись симптомы гингивита, значения пародонтальных индексов достоверно превышали аналогичные у детей основной группы. Показатели индекса РМА были выше на 16,52 балла ($p_1 < 0,001$), пробы Шиллера-Писарева – на 0,57 балла ($p_1 < 0,001$). Применение терапии сопровождения ортодонтического лечения способствовало ликвидации кровоточивости, в группе сравнения этот симптом диагностировался на протяжении всех обследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поэтапное применение терапии сопровождения с включением препарата кальция с витамином D₃ и микроэлементами (Кальцемин Адванс), магния (Магне В₆), иммуностимулирующим препаратом бактериального происхождения (Имудон) при аппаратном лечении подростков с хронической патологией пищеварительного тракта проявляет кариес профилактический эффект, поддерживает состояние тканей пародонта на физиологическом уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриль Е. А., Смирнова Я. В. Частота встречаемости зубочелюстных аномалий и деформаций в периоды формирования прикуса. Современные проблемы науки и образования. 2014;6:980.
2. Денисова В. Ю., Карлаш А. Е., Рыжова И. П. Частота встречаемости зубочелюстных аномалий у детей на приеме врача-ортодонта. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017;4:151-154. doi: 10.12737/article_5a1f9bf66d9fa8.96196997
3. Дыбов А. М., Оспанова Г. Б., Волчек Д. А. Анализ клинической эффективности применения современных брекет-систем (обзор литературы). Ортодонтия. 2011;54(2):26-33.
4. Аванесов А. М., Дидина А. А. Брекет-система или деминерализация эмали? Электронный

сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008;(10):11-12.

5. Тимофеев А. А., Круть А. Г. Неспецифическая резистентность организма у пациентов с брекет-системами в динамике ортодонтического лечения. Современная стоматология. 2011;56(2):14.

6. Селезнев А. В., Сергиенко Л. И., Филатова О. С. Воздействие брекет-системы на микробиоценоз полости рта и ткани пародонта. Dental Forum. 2013;(3):81-82.

7. Eroglu A. K., Baka Z. M., Arslan U. Comparative evaluation of salivary microbial levels and periodontal status of patients wearing fixed and removable orthodontic retainers. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2019;156(2):186-192. doi: 10.1016/j.ajodo.2018.08.022.

8. Сиротченко Т. А., Калиниченко Ю. А., Колесник К. А. Особенности иммунных реакций у подростков при применении несъемной аппаратуры на фоне патологии пищеварительного тракта. Вятский медицинский вестник. 2017;54(2):92-96.

9. Kolesnik K. A., Denga O. V., Makarenko O. A. Changes of hard dental and bone tissue of alveolar process in rats on the orthodontic tooth movement on the background of an experimental goiter. Russian Open Medical Journal. 2014;3(1):110.

10. Полунина Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. Вестник Росздравнадзора. 2013;5:17-24.

REFERENCES

1. Bril E. A., Smirnova Ya. V. Frequency of occurrence of dentoalveolar anomalies and deformities in the formative period occlusion. Modern problems of science and education. 2014;6:980. (In Russ.).
2. Denisova V. YU., Carlash A. E., Ryzhova I. P. The frequency of cases of dentoalveolar anomalies in children at the reception of the orthodontist. Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2017;4:151-154. (In Russ.).
3. Dibov A. M., Ospanova G. B., Volchek D. A. Analysis of clinical efficiency of modern self-ligating bracket-systems (review of literature). Orthodontics. 2011;2(54):26-33. (In Russ.).
4. Avanesov A. M., Didina A. A. Braces or enamel demineralization? Electronic collection of scientific papers «Health and education in the XXI century.» 2008;1(10):11-12. (In Russ.).
5. Tymofieiev O., Krut A. Nonspecific resistance of the organism at patients with breket-systems in dynamics of ortodontic treatment. Modern dentistry. 2011;56(2):14. (In Russ.).
6. Seleznev A. V., Sergienko L. I., Filatova O. S. The effect of the bracket system on the microbiocenosis of the oral cavity and periodontal tissue. Dental Forum. 2013; 3:81-82. (In Russ.).

7. Eroglu A. K., Baka Z. M., Arslan U. Comparative evaluation of salivary microbial levels and periodontal status of patients wearing fixed and removable orthodontic retainers. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(2):186-192. doi:10.1016/j.ajodo.2018.08.022. Sirotchenko T. A., Kalinichenko Yu. A., Kolesnik K. A. Features of immune reactions in adolescents with digestive tract pathology and treatment by fixed curative orthodontic appliances. *Vyatsky Medical Vestnik.* 2017;54(2):92-96. (In Russ.).
8. Kolesnik K. A., Denga O. V., Makarenko O. A. Changes of hard dental and bone tissue of alveolar process in rats on the orthodontic tooth movement on the background of an experimental goiter. *Russian Open Medical Journal.* 2014;3(1):110.
9. Polunina N.V. The state of children's health in modern Russia and ways to improve it. *Roszdraznadzor Bulletin.* 2013;5:17-24. (In Russ.).

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

Крадинов А. И., Черноротов В. А., Крадинова Е. А., Черноротова Е. В.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Крадинова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kradinova2007@rambler.ru

For correspondence: Elena A. Kradinova, MD, Professor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: kradinova2007@rambler.ru

Information about authors:

Kradinov A. I., <http://orcid.org/0000-0003-4613-7590>

Chernorotov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Kradinova E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4659-5823>

Chernorotova E. V., <https://orcid.org/0000-0002-9528-7707>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – обосновать проведение комплексного клиничко-рентгенологического диагностического анализа у пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода. Материалы и методы. Проведены комплексные клиничко-рентгенологические исследования органов пищеварительного аппарата (500 больных). Используются клинические, лабораторные, рентгенологические (рентген аппарата Villa system medical цифровой) методы исследования. Дополнительно проводили УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (аппарат SAMSUNG RS 80A). Возрастной аспект пациентов: 20–75 лет, мужчин – 353, женщин – 147. Результаты. Представлены данные комплексного применения рентгенологического, ультразвукового и компьютерно-томографического методов диагностики при варикозно-расширенных венах пищевода. На ранней стадии изменений рентгенологическое исследование ($p \leq 0,05$) способствует значительному снижению массивных кровотечений и серьезной угрозы для жизни больного. Представлена рентгенологическая семиотика различных стадий варикозно-расширенных вен пищевода в сочетании с варикозно-расширенными венами прекардиального отдела желудка. Обоснована методика рентгенологического исследования в дифференциальной диагностике варикозно-расширенных вен прекардиального отдела желудка с опухолевыми поражениями. Заключение. В результате проведенного исследования авторы, имея значительный опыт мультипараметрического анализа заболеваний органов пищеварительной системы, представили из личного архива рентгенограммы и показали возможность применения рентгенологического, ультразвукового и компьютерно-томографического методов диагностики при варикозно-расширенных венах пищевода.

Ключевые слова: варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, рентгенологическое, компьютерно-томографическое, ультразвуковое исследование.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ESOPHAGEAL VARICES

Kradinov A. I., Chernorotov V. A., Kradinova E. A., Chernorotova E. V.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Research goal: to prove the conduct of a comprehensive clinical and radiological diagnostic analysis in patients with varicose veins of the esophagus. Material and methods. Comprehensive clinical and radiological studies of the alimentary system (500 patients) were performed. We used clinical, laboratory, x-ray method of research. Additionally, ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space was performed (SAMSUNG RS 80A). Age aspect of patients: 20-75 years, men-353, women-147. Results. The data of complex application of x-ray, ultrasound and computer tomography methods of diagnostics for varicose veins of the esophagus were presented. X-ray examination ($p \leq 0.05$) promote significant reduction in massive bleeding and a serious threat to the patient's life at early stage of changes. X-ray semiotics of various stages of esophageal varicose veins and combination with varicose veins of the precordial part of the stomach are presented. The method of x-ray examination in the differential diagnosis of varicose veins of the precordial part of the stomach with tumor lesions is substantiated. Conclusion. As a result of the study, the authors, having considerable experience in multiparametric analysis of diseases of the alimentary system, presented radiographs from the personal archive and showed the possibility of using x-ray, ultrasound and computer tomography diagnostic methods for varicose veins of the esophagus.

Key words: esophageal varicose veins, portal hypertension, x-ray, computer tomography, ultrasound.

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) – серьезное заболевание, протекающее практически бессимптомно, наблюдается в любом

возрасте [1; 2], т. к. существуют приобретенная и врожденная формы флебэктазии. Первичной причиной варикозно-расширенных вен пищевода

является портальная гипертензия (ПГ) в портальных, печёночных сосудах, нижней полой вене. Повышение давления в воротной вене может формироваться на фоне гепатита и жирового гепатоза печени (сдавление устья воротной вены в месте её впадения в печень или снижение кровообращения органа с уменьшением просвета сосудов); цирроза печени; портального фиброза печени, миелофиброза; сдавления воротной вены опухолевыми заболеваниями, камнями желчных протоков; паразитарной патологии; Болезни Киари, синдрома Бадда-Киари, склероза, тромбоза, стеноза, атрезии воротной вены [3]. При начальных стадиях развития портальной гипертензии, флебэктазии локализуются в дистальной части органа и лишь по мере прогрессирования заболевания в процесс вовлекаются вены желудка и вены средней части пищевода. Внепеченочный тромбоз воротной вены является причиной почти у трети больных, кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка [4; 5].

Внепеченочная портальная гипертензия является причиной 10–30% всех кровотечений из варикозно расширенных вен, чаще развивается у мужчин в возрасте 30 – 50 лет, принадлежащих к малообеспеченным слоям населения [6]. Осложнения при варикозно-расширенных венах пищевода часто проявляются кровотечениями, приводящими нередко к летальному исходу [7; 8] и продолжают оставаться одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной неотложной хирургии. Поэтому, уточнение клинико-диагностических критериев флебэктазии пищевода позволит своевременно заподозрить и избежать опасных для жизни осложнений [9; 11; 12].

Цель исследования: обосновать проведение комплексного клинико-рентгенологического диагностического анализа у пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен комплексный клинико-рентгенологический анализ органов пищеварительного аппарата (500 больных): клинические, лабораторные (периферическая кровь: гемоглобин, эритроциты, гематокрит; биохимические исследования: сахар крови, билирубин и фракции, АСТ и АЛТ, амилаза, креатинин, общий белок), коагулограмма; рентгенологические (рентген аппарат Villa system medical цифровой) методы. Дополнительно проводили УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства. УЗИ печени проводили с целью определения структуры, общих очертаний и размеров органа, а также диаметра воротной вены, выявления жидкости в брюшной полости (аппарат SAMSUNG RS 80A). Возрастной аспект пациентов: 20–75 лет, мужчин – 353, женщин – 147.

Статистическая обработка. Для оценки типа распределения значений в выборках использовали одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Применяли параметрический t-критерий Стьюдента. В остальных случаях, когда эмпирические данные не могли быть описаны нормальным распределением с заданным уровнем ошибки, решение принимали на основе результатов непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди патологии пищевода и желудка (рак, рубцовые сужения, аномалии, пороки развития, полипоз, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с различными осложнениями) у 12 больных диагностировано варикозное расширение вен пищевода. У данной группы больных из клинических проявлений отмечалось наличие дисфагии, особенно при глотании сухой пищи. В изучении причин расстройства функции глотания отдавали предпочтение рентгенологическому исследованию с воднорастворимым контрастным веществом – сернокислым барием. Рентгенологическое обследование с контрастированием пищевода позволило определить характер расширения вен и варикозных узлов.

Данный метод включает динамическое изучение нейромышечной функции пищевода. Рентгенологическое исследование позволило получить информацию, как о функциональных, так и морфологических изменениях в пищеводе, протяженности этих изменений, а также получить сведения о сдавлении пищевода извне.

Фиброгастродуоденоскопия позволила определить изменения со стороны вен, присутствие повреждений и геморрагий, состояние венозных узлов, рентгенологически обнаруженных, или при отрицательном результате рентгенологического исследования при наличии дисфагии. Однако, данный метод применяют крайне осторожно, особенно на 3-4 стадии развития заболевания, так как существует риск разрыва вен в ходе манипуляций.

У большинства больных с варикозно-расширенными венами пищевода, клинически отмечалось наличие в различной степени выраженности нарушения функции печени, увеличение её размеров, спленомегалия (рис. 1, 2).

У 6 больных выявлен цирроз печени по данным УЗИ (рис. 3, 4, 5, 6), подтвержденный МРТ печени.

У трети больных первым клиническим проявлением была кровавая рвота на фоне клинического благополучия. 50% больных жаловались на появление болезненности при глотании горячей пищи. Четверо больных при обнаружении у них варикозно-расширенных вен пищевода жалоб не предъявляли.

Рентгенологическое исследование при подзрении на варикозно-расширенные вены пищево-

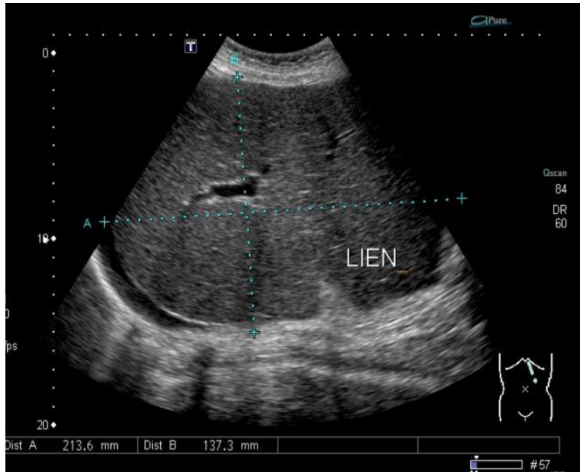


Рис. 1 Спленомегалия



Рис. 2. Спленомегалия, расширение v. lienalis



Рис. 3. Цирроз печени



Рис. 4. Портосистемный анастомоз

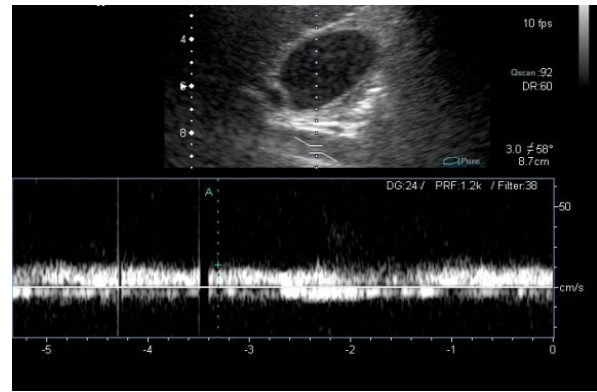


Рис. 5 Портальная гипертензия

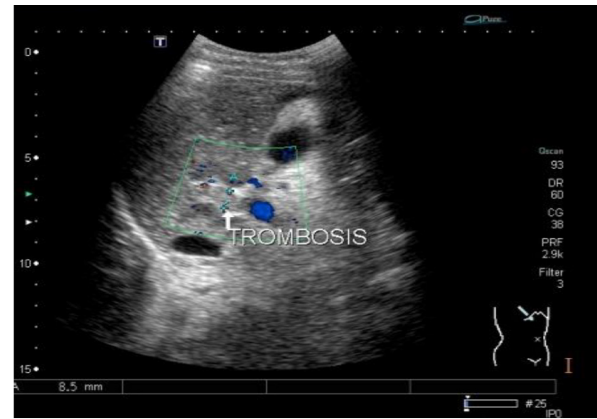


Рис. 6. Обструкция воротной вены

да проводилось в вертикальном и горизонтальном положении больного, что способствовало в данном положении набуханию вен и лучшему выявлению рентгенологических симптомов, характерных для заболевания. Желательно применять густую бариевую взвесь, которая обладает повышенной вязкостью и способствует улучшению видимости рельефа слизистой пищевода.

Рентгенологическая картина варикозно-расширенных вен пищевода, как показали наши исследования, довольно характерна и зависит от выраженности заболевания и анатомических особенностей венозного кровообращения пищевода.

Варикозное расширение вен пищевода возникает при затруднении оттока венозной крови из вен пищевода. Как известно, в нижней части пищевода расположены два венозных сплетения – внутренний подслизистый и наружный околопищеводный, которые изливают свое содержимое в v. coronaria ventri culi, расположенную в кардиальном отделе желудка и вдоль малой его кривизны, несущие венозную кровь в воротную вену.

При затруднении оттока венозной крови в системе воротной вены сосуды упомянутых сплете-

ний подвергаются значительному расширению и начинают вдаваться в полость пищевода.

Варикозное расширение вен пищевода дает следующую рентгенологическую картину: вместо нормальных продольных складок, шириной 2-3 мм, обнаруживаются при исследовании в горизонтальном положении дефекты наполнения округлой формы, расположенные в некоторых случаях одно за другим в виде цепочки. Наряду с этим отмечается наличие продольных полосок просветления, иногда ветвящиеся, иногда образующие петли, расширенных внутренних вен пищевода (рис. 7, рис. 8).

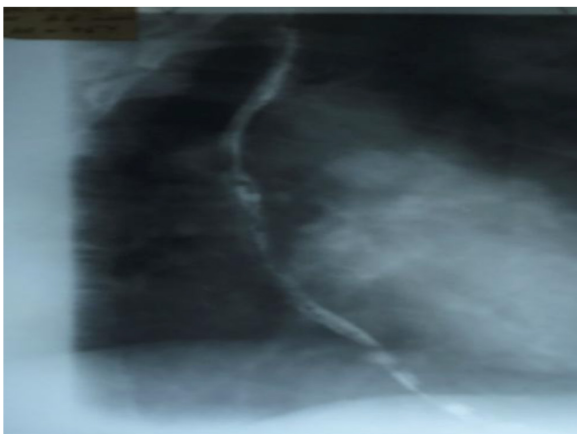


Рис. 7. На рентгенограмме пищевода отмечается наличие дефектов наполнения округлой формы с четкими контурами, расположенных друг за другом в виде цепочки.



Рис. 8. На рентгенограмме пищевода, вместо нормальных продольных складок слизистой, отмечается наличие полосок просветления, ветвящихся, образующих петли расширенных внутренних вен пищевода.

В рентгенологической картине расширенных околопищеводных, наружных вен пищевода, отмечается наличие полукруглых, удлиненных дефектов наполнения, расположенных на боковых контурах пищевода, чаще всего на его заднем контуре (рис. 9).

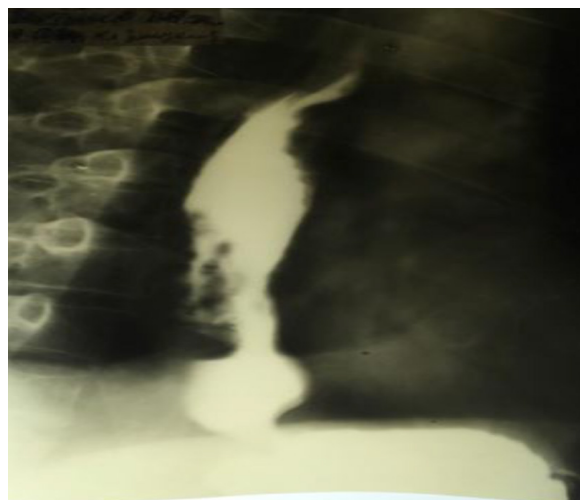


Рис. 9. На рентгенограмме пищевода при тугом наполнении, обращает внимание наличие полукруглых, удлиненных дефектов наполнения, расположенных на задней спинке наружных контуров пищевода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частым и первым клиническим проявлением варикозно-расширенных вен пищевода является дисфагия и болевые ощущения при приеме горячей пищи. Рентгенологическое исследование позволяет выявить варикозно расширенные внутренние или околопищеводные вены, имеющие характерную для них рентгенологическую симптоматику. Выявленные при рентгенологическом исследовании варикозно-расширенные вены пищевода позволяют избежать опасных для жизни больного других исследований и процедур (эзофагоскопия и зондирование).

Варикозные расширения вен чаще встречаются в нижнем отделе пищевода. При сильно выраженных случаях изменения можно также выявить и в верхних отделах пищевода, но при этом обязательно наличие изменений будут и в нижнем отделе. Методически правильно проведенное рентгенологическое исследование позволяет своевременно диагностировать это заболевание, а главное избавить больных от ненужных и даже опасных для их жизни процедур, таких как эзофагоскопия, зондирование с целью изучения желудочного сока, поэтому приобретает большое практическое значение. В большинстве случаев обнаружения при рентгенологическом исследовании варикозно расширенных вен пищевода дает ключ к выяснению основного заболевания, протекающего до этого малосимптомно или даже бессимптомно.

Характерным для варикозно расширенных вен пищевода является понижение тонуса его стенки, что проявляется расширением просвета иногда более чем на 3,0 см, с замедлением продвижения контрастной массы.

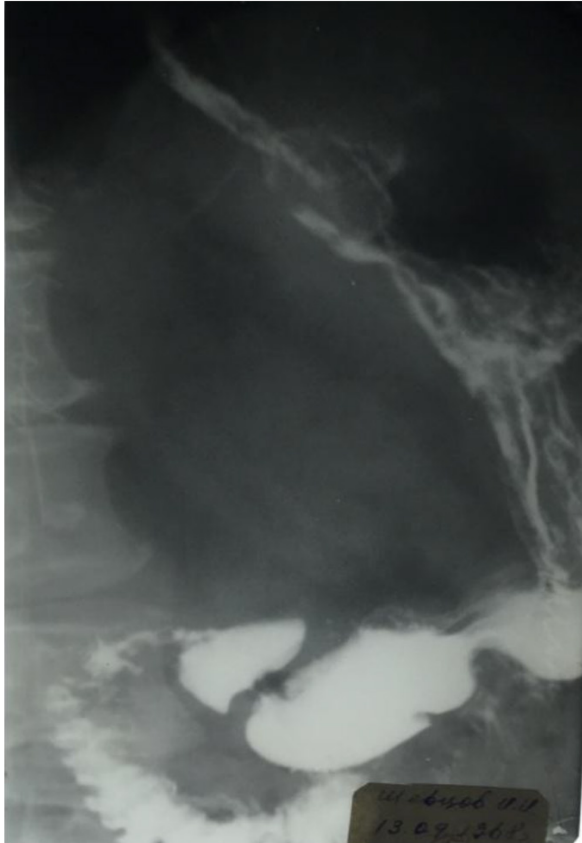


Рис. 10. В кардинальном отделе желудка при тугом наполнении в горизонтальном расположении больного отмечается наличие дефекта наполнения с четкими контурами.

Отмечается, в отличие от раковой опухоли, быстрая изменчивость рентгенологической картины в процессе одного или повторных исследований. При раковой опухоли рентгенологическая картина может напоминать варикозно расширенные вены, но остается стабильной. Характерным для дефектов наполнения при раковой опухоли является симптом «повторяемости».

Наиболее типичной локализацией выраженных варикозно расширенных вен является дистальный, нижний отдел пищевода, непосредственно над диафрагмой. Эти изменения постепенно уменьшаются по направлению к проксимальному, т.е. верхнему отделу. Но следует помнить, что если поражены верхние отделы, то обязательно будут расширены вены в нижнем и над диафрагмальном отделах пищевода.

Как показали исследования Е. И. Коган [13], протяженность варикозно расширенных вен пищевода может служить косвенным показателем тяжести патологического процесса и в определенной степени его прогноза.



Рис. 11. Тот же больной. При раздувании желудка газом, обращает внимание изменения «дефекта» наполнения в виде его уменьшения в диаметре и удлинения, что позволяет исключить «опухолевидное» образование в пользу варикозно расширенных вен кардинального отдела желудка.

С практической точки зрения, по нашему мнению, важное значение имеет необходимость дифференциальной диагностики варикозно расширенных вен кардинального отдела желудка от опухолевого поражения.

Как правило, большинство рентгенологов, выявив эти изменения в желудке, трактуют их как опухолевые поражения. Наличие варикозно расширенных вен в нижних отделах пищевода позволяют высказаться при наличии «опухолевого» поражения в кардинальном отделе желудка в пользу варикозно расширенных вен. При отсутствии изменений в пищеводе, выявленные «дефекты наполнения» при тугом наполнении желудка в горизонтальном исследовании необходимо дифференцировать от варикозно расширенных вен путем раздувания газом свода желудка. В пользу варикозного расширения вен прекардиального отдела желудка свидетельствует изменение этого «опухолевидного» образования по мере раздувания газом свода желудка в виде его истончения и удлинения (рис. 10, 11).

Выявленные при рентгенологическом исследовании варикозно расширенные вены пищевода свидетельствуют о наличии портальной гипертензии, т.е. дают ключ к распознаванию основного заболевания. Наиболее наглядно расширение вен нижнего отдела пищевода и свода желудка при циррозе печени выявляются при КТ/МРТ исследовании.

Для дифференциальной диагностики варикозно-расширенных вен прекардиального отдела желудка от опухолевого образования необходимо продолжить исследование с раздуванием свода желудка. Выявленные при УЗИ, КТ исследованиях изменения в печени (цирроз) требуют необходимости исследования пищевода на предмет выявления варикозно расширенных вен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практической рентгенологии заключение о варикозно-расширенных венах пищевода должно быть основано на: показателях крови (гемоглобин, тромбоциты), исследовании кала на скрытую кровь, рентгенологическом исследовании пищевода с контрастом на предмет сужения, выпячивания стенок, МРТ/КТ печени с установлением её патологии, ультразвукового обследования органов брюшной полости, для выявления взаимосвязи между заболеванием пищевода и других органов, а также эндоскопии пищевода с осмотром состояния стенок органа, наличия венозных узлов, очагов кровотечения, степени извитости вен. Данное исследование проводят чрезвычайно аккуратно, так как эндоскопическое вмешательство может провоцировать разрывы сосудистых стенок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalez H. C., Sanchez W. Esophageal Varices: Primary and Secondary Prophylaxis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;12(6):83.
2. Lau K. K., Phillips G., McKenzie A. Pseudotumoral paraesophageal varices. *Gastrointestinal Radiology*. 2018;17(1): 193.
3. Khanna R., Sarin S. K. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2014;60(2): 421-41.
4. Garcia-Pagán J. C., Hernandez-Guerra M., Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin. Liver Dis*. 2008;28:282-292.
5. Hoekstra J., Janssen H. L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J. Med*. 2009; 67:46-53
6. Poddar U., Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. *Trop. Gastroenterol*. 2011;32 (2): 94-102.

7. Симоненко В. Б., Жерлов В. Б., Зыков Д. В. Отдаленные результаты проксимальной резекции желудка при варикозном расширении вен пищевода и желудка. *Клиническая медицина*. 2009; 87(9): 50-54.

8. Shiv Kumar Sarin, Ashish Kumar, Peter W. Angus, Sanjay Saran Bajjal, Soon Koo Baik et.al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations *Hepatol Int*. 2011; 5:607-624

9. Zhao L. Q., He W., Chen G. Characteristics of paraesophageal varices: a study with 64-row multidetector computed tomography portal venography. *World journal of gastroenterology*. 2008;14 (34): 5331-5.

10. ACR Appropriateness Criteria radiologic management of gastric varices. 2012. NGC: 009214 American College of Radiology - Medical Specialty Society.

11. Зубрицкий В. Ф., Забелин М. В., Сальников А. А., Коненкова М. А., Давыдов Д. О. Малоинвазивное лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при портальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;5:48-51

12. Somsouk M., Toò K., Ali M., Vittinghoff E., Yeh B. M., Yee J., Monto A., Inadomi J. M., Aslam R. Esophageal varices on computed tomography and subsequent variceal hemorrhage. *Abdominal imaging*. 2014;39(2): 251-6

13. Zhao L. Q., He W., Chen G. Characteristics of paraesophageal varices: a study with 64-row multidetector computed tomography portal venography. *World journal of gastroenterology*. 2008;14 (34): 5331-5.

14. Каган Е. М. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода. М.: Медицина;1968.

REFERENCES

1. Gonzalez H. C., Sanchez W. Esophageal Varices: Primary and Secondary Prophylaxis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;12(6):83.
2. Lau K. K., Phillips G., McKenzie A. Pseudotumoral paraesophageal varices. *Gastrointestinal Radiology*. 2018;17(1): 193.
3. Khanna R., Sarin S. K. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2014;60(2): 421-41.
4. Garcia-Pagán J. C., Hernandez-Guerra M., Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin. Liver Dis*. 2008;28:282-292.
5. Hoekstra J., Janssen H. L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J. Med*. 2009; 67:46-53
6. Poddar U., Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. *Trop. Gastroenterol*. 2011;32 (2): 94-102.

7. Simonenko V. B., Herlov G. K., Zыkov D. V. Otdalennye rezul'taty proksimal'noj rezekcii zheludka pri varikoznom rasshirenii ven pishchevoda i zheludka. *Klinicheskaya medicina*. 2009; 87(9): 50-54. (In Russ).
8. Shiv Kumar Sarin, Ashish Kumar, Peter W. Angus, Sanjay Saran Baijal, Soon Koo Baik et.al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations *Hepato Int*. 2011; 5:607-624
9. Zhao L. Q., He W., Chen G. Characteristics of paraesophageal varices: a study with 64-row multidetector computed tomography portal venography. *World journal of gastroenterology*. 2008;14 (34): 5331-5.
10. ACR Appropriateness Criteria radiologic management of gastric varices. NGC: 009214 American College of Radiology - Medical Specialty Society. 2012.
11. Zubrickij V. F., Zabelin M. V., Sal'nikov A. A., Konenkova M. A., Davydov D. O. Maloinvazivnoe lechenie krvotechenij iz varikozno-rasshirenyh ven pishchevoda i zheludka pri portal'noj gipertenzii. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;5:48-51. (In Russ).
12. Somsouk M., Toò K., Ali M., Vittinghoff E., Yeh B. M., Yee J., Monto A., Inadomi J. M., Aslam R. Esophageal varices on computed tomography and subsequent variceal hemorrhage. *Abdominal imaging*. 2014;39(2): 251-6.
13. Zhao L. Q., He W., Chen G. Characteristics of paraesophageal varices: a study with 64-row multidetector computed tomography portal venography. *World journal of gastroenterology*. 2008;14 (34): 5331-5.
14. Kagan E. M. *Rentgenodiagnostika zabolevanij pishchevoda*. M. : Medicina;1968. (In Russ).

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА КРОВИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чистякова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», e-mail: sve-chistyakova@yandex.ru

For correspondence: Svetlana Chistyakova, PhD, Department of Internal Medicine Propaedeutic, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: sve-chistyakova@yandex.ru

Information about authors:

Krutikov E. S., <http://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Tsvetkov V. A., <http://orcid.org/0000-0003-0477-0435>

Chistyakova S. I., <http://orcid.org/0000-0002-3505-2658>

РЕЗЮМЕ

256 пациентам определяли уровень альдостерона крови, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и эходоплеркардиографию, изучали показатели жесткости артериальных сосудов. У больных с СД 2 типа и АГ уровень альдостерона крови составил от 25 до 186 пг/мл, что соответствовало референсной норме. Пациенты с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля составили 15 % обследованных – I группа; II группа – больные с средним уровнем альдостерона (25-75 перцентили) – 46%; с уровнем более 75-го перцентиля – 39%, были включены в III группу. В исследуемых группах офисное артериальное давление (АД) не зависело от уровня альдостерона, однако у пациентов как с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля, так и менее 25-го перцентиля при проведении СМАД было выявлено повышение среднесуточного пульсового АД и недостаточная степень ночного снижения АД. Аналогично, в I и III группах было выявлено статистически значимое увеличение показателей артериальной жесткости, по сравнению с лицами, имевшими средний уровень альдостерона. Нарушения диастолической функции и гипертрофия ЛЖ также были более выражены в группах пациентов с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. Заключение. У пациентов с СД 2 типа уровень альдостерона крови менее 25-го и более 75-го перцентиля в пределах референсной нормы ассоциируется с большей выраженностью процессов ремоделирования миокарда и артериальных сосудов.

Ключевые слова: альдостерон; ремоделирование миокарда; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа

ALDOSTERONE BLOOD LEVEL INFLUENCE ON THE REMODELING OF HEART AND VESSELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Krutikov E. S., Tsvetkov V. A., Chistyakova S. I.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

256 patients with type 2 diabetes and arterial hypertension (AH) were examined. The blood aldosterone level was determined in all patients, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and echodopplercardiography were performed, and the parameters of arterial vascular stiffness were studied. Results. In patients with type 2 diabetes and hypertension, the level of aldosterone in the blood ranged from 25 to 186 pg / ml, which corresponded to the reference norm. Patients with a level of aldosterone less than 25 percentile accounted for 15% of the examined - group I; Group II - patients with middle aldosterone levels (25-75 percentiles) - 46%; with a level more than 75 percentile - 39%, were included in group III. In the studied groups, office blood pressure (BP) did not depend on the level of aldosterone, however, in patients with both aldosterone levels above the 75th percentile and below the 25th percentile, an increase in the average daily pulse BP and an insufficient degree of nighttime BP reduction were revealed during BPM. Similarly, in groups I and III, there was a statistically significant increase in arterial stiffness indicators, compared with individuals with an average level of aldosterone. Disorders of diastolic function and LV hypertrophy were also more pronounced in groups of patients with aldosterone levels less than the 25th and more than 75th percentile. Conclusion. In patients with type 2 diabetes, the level of blood aldosterone less than the 25th and more than 75th percentile within the reference norm is associated with a greater severity of myocardial and arterial vessel remodeling processes.

Key words: aldosterone, myocardial remodeling, arterial hypertension, type 2 diabetes

Открытие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в середине XX века позволило добиться значительного прогресса в понимании патогенеза артериальной гипертен-

зии (АГ). Дальнейшие исследования выявили не только гемодинамические эффекты РААС, но и её непосредственное повреждающее действие на кардиомиоциты, приводящее в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. Физиологическая функция РААС заключается в основном в регуляции артериального давления (АД), объёма циркулирующей крови, содержания натрия и калия организме [1]. Первоначально РААС рассматривалась только как циркулирующая эндокринная система, но затем было выявлено наличие возможности синтеза компонентов РААС непосредственно в миокарде, сосудистой стенке и других органах [3; 4]. Последующие исследования показали, что повышенные уровни эффекторных компонентов РААС – ангиотензина II и альдостерона, приводят не только к АГ, но и к развитию ремоделирования миокарда и сосудистой стенки [5, 6]. На сегодняшний день РААС отводится ключевое значение в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кроме того, наибольшую доказательную базу среди лекарственных средств, используемых в современной кардиологии, имеют препараты, оказывающие подавляющее влияние на РААС [7].

Учитывая очень высокую распространённость сердечно-сосудистой патологии, а также частое поражение почек при сахарном диабете (СД), большое внимание исследователей привлекло изучение возможной роли РААС в развитии этих осложнений у данных пациентов. К настоящему времени установлена потенциальная роль активации РААС в развитии как самого СД 2-го типа, так и его сердечно-сосудистых осложнений [8; 9]. При этом, ещё в конце 90-х годов прошлого века у многих больных с СД как 1-го, так и 2-го типа было выявлено снижение активности ренина и альдостерона, несмотря на наличие тяжелой кардиоваскулярной патологии. В результате, Price D.A. и соавторы (1999) описали парадокс низкого уровня ренина и альдостерона при СД. Данный феномен объясняют высоким уровнем ангиотензина II, вероятно за счёт его тканевой выработки, который в свою очередь ингибирует синтез ренина и альдостерона. При этом необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты с достаточно большим уровнем альбуминурии, указывающей на значимое поражение почек [10]. Дальнейшие исследования подтвердили взаимосвязь между повышенным уровнем ангиотензина II и степенью тяжести сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД. В отношении уровня альдостерона получены противоречивые сведения. С одной стороны, выявлено значимое его повышение при ожирении, АГ – состояниях, очень часто ассоциированных с СД 2-го типа. С другой стороны – во многих случаях при СД определяется состояние, характери-

зующееся гипорениновым гипоальдостеронизмом [8,9]. При этом, данные крупных контролируемых исследований RALES и EPHESUS показали, что антагонисты альдостерона и в популяции больных с СД имеют выраженные благоприятные эффекты [11; 12].

Таким образом, роль альдостерона в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при СД в настоящее время остаётся неясной.

Целью настоящего исследования было определение влияния уровня альдостерона на показатели ремоделирования миокарда левого желудочка и артериальной стенки у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано 256 больных с СД 2 типа и АГ. Диагноз устанавливался в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск (2019) [13] и клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых (2020) [14], все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были: наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, постоянная форма трепетания или фибрилляции предсердий, морбидное ожирение, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² и/или альбуминурия >300 мг/сут.), хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (1984), систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), нарушения содержания натрия и калия в крови, первичный гипо- и гиперальдостеронизм, гипо- и гиперрениновые формы АГ. Компоненты РААС (ренин, альдостерон) определялись в плазме крови радиоиммунным методом с использованием реактивов «Immunotech» (Чехия). Все обследованные пациенты на протяжении длительного времени (не менее 1,5 лет) постоянно принимали в качестве антигипертензивной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Другие препараты, влияющие на РААС (антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина, мочегонные, β-адреноблокаторы) не применялись. Женщины, имевшие менструальный цикл, исследовались в его фолликулиновую фазу. Обследуемым лицам была рекомендована в течение 10 дней диета с суточным содержанием Na 160-180 ммоль и приёмом жидкости до 1,5 л/сут. Забор крови проводился в полулежачем положении пациента для исключения рефлекторной активации синтеза ре-

нина. Референсными значениями для альдостерона по данной методике были приняты показатели – 30-160 пг/мл, для ренина - 0,2 – 1,9 нг/мл/час.

Для оценки АГ и параметров жесткости артериальной стенки всем включенным в исследование пациентам выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате BPLab (Россия). СМАД проводили в соответствии с рекомендациями рабочей группы по амбулаторному мониторингу АД национальной программы США «High Blood Pressure Education Program» [15]. Проведена оценка следующих показателей СМАД: среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД), а также циркадного ритма АД с выявлением «dipper», «non-dipper», «night-peaker» и «over-dipper» пациентов. Также были проанализированы показатели жесткости артериальных сосудов: скорость пульсовой волны (СПВ), амбулаторный индекс жесткости артерий (АСИ), центральное САД (цСАД) и центральное ПАД (цПАД).

Всем включенным в исследование пациентам выполнено эходоплеркардиографическое исследование на ультразвуковом сканере Mindray DC-8EXP (Китай) в М- и В-режимах в соответствии со стандартной методикой [16]. Для установления степени гипертрофии и выявления типов ремоделирования ЛЖ проводилась оценка индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и индекса относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС). ИММЛЖ рассчитывали, как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ИОТС определяли по формуле: $ИОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$, где МЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ, КДР - конечно-диастолический размер. Для оценки диастолической функции ЛЖ исследован трансмитральный диастолический кровоток с определением максимальной скорости раннего диастолического потока (пик Е), максимальной скорости потока в систолу предсердий (пик А) и отношение Е/А. Дополнительно выполнена тканевая доплерография, с помощью которой определено соотношение Е/е, где е – скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу и измерено давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) по формуле: $2+1/3 \times Е/е$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программного обеспечения Statistica 10.0. Характер распределения количественных признаков оценивался по методу Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях выявлено несоответствие признаков закону нормального распределения. Полученные количественные данные выражались в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25-й, 75-й процентиля), а категориальные – частоты и

доли в %. Оценку различий между множественными выборками проводили с помощью критерия Краскелла-Уоллиса (критерий H). При выявлении статистически значимых ($p < 0,05$) межгрупповых различий по критерию Краскелла — Уоллиса далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна — Уитни (U). Статистическая значимость попарных сравнений определялась по методу Бенджамини-Хохберга - false discovery rate $q < 0,05$ в программной среде R (r-project.org).

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №5 от 07.05.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследуемых больных с СД 2 типа и АГ уровень альдостерона плазмы находился в пределах от 25 до 186 пг/мл. Для выявления взаимосвязи уровня альдостерона с показателями ремоделирования сердца и артериальной стенки все лица, участвовавшие в исследовании, были разделены на три группы в зависимости от уровня альдостерона. Пациенты с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля составили 15 % обследованных (38 человек) – I группа; II группа – больные со средним уровнем альдостерона (25-75 процентиля) – 46% (118 человек); с уровнем более 75-го перцентиля – 39% (100 человек) были включены в III группу. Характеристики обследованных групп представлены в таблице 1.

Приведенные характеристики пациентов, включенных в настоящее исследование, указывают на отсутствие взаимосвязи между уровнем альдостерона крови и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений при СД. Так, во всех группах больных возраст, длительность заболевания, индекс массы тела и степень компенсации гликемии были сопоставимы ($p > 0,05$). Также, необходимо отметить, что у всех лиц, включенных в исследование, показатели ренина и альдостерон-ренинового соотношения находились в пределах референсных значений, значимых различий между группами по этим показателям выявлено не было.

Одной из важнейших причин поражения сердца и артерий при СД является АГ. При оценке офисного АД и СМАД были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таким образом, несмотря на одинаковый уровень офисного АД в трех представленных группах, выявили наиболее высокие показатели суточного САД и ПАД в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. При этом, наиболее неблагоприятный профиль АД выявлен в группе пациентов с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля. Как видно из представленной таблицы среди данных лиц чаще встречались па-

Таблица 1

Характеристики групп обследованных пациентов

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса
Уровень альдостерона, пг/мл	32 (28; 46)	105 (62; 112)	158 (142; 174)	P=0,011
Возраст больных, лет	56 (50; 62)	54 (48; 59)	55 (49; 61)	P=0,58
Половое распределение – мужчины/женщины, %	48,2/51,8	46,7/53,3	47,2/52,8	P=0,59
Длительность верифицированного СД 2 типа	5 (4; 7)	6 (4; 8)	5 (4; 7)	P=0,63
Индекс массы тела, кг/м ²	32 (30; 34)	31 (30; 33)	32 (30; 34)	P=0,62
Уровень HbA1c, %	7,9 (7,7; 8,1)	7,8 (7,7; 8,1)	7,8 (7,6; 8,0)	P=0,85
Уровень ренина нг/мл/час	0,8 (0,4; 0,12)	0,72 (0,36; 0,11)	0,76 (0,4; 0,12)	P=0,54

Таблица 2

Показатели АД пациентов с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Манна-Уитни
Офисное САД, мм рт.ст.	168 (156; 172)	162 (150; 168)	164 (152; 170)	P=0,096	-
Офисное ДАД, мм рт.ст.	96 (92; 98)	92 (88; 94)	94 (90; 96)	P=0,24	-
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	158 (148; 170)	143 (132; 151)	152 (142; 168)	P =0,041	P (I-II) = 0,038* P (I – III) = 0,075 P (II-III) = 0,045
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	88 (84; 96)	85 (82; 89)	84 (82; 96)	P =0,45	
Среднее ПАД, мм рт.ст.	70 (64; 74)	58 (50; 62)	68 (60; 72)	P =0,043	P (I-II) = 0,039* P (I – III) = 0,055 P (II-III) = 0,041
Степень ночного снижения, %	12 (8; 14)	17 (12; 19)	15 (10; 18)	P=0,029	P (I-II) = 0,028* P (I – III) = 0,032* P (II-III) = 0,092

Примечания: * - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при $q < 0,05$

пациенты с недостаточной степенью ночного снижения АД – «non-dipper» и с устойчивым повышением АД в ночное время – «night-peaker». Так, в I группе больных количество dipper пациентов составило – 47,3%, non-dipper – 43%, night-peaker – 5,7%, over-dipper – 4%. Во II группе - количество dipper пациентов составило – 64%, non-dipper – 28%, night-peaker – 3%, over-dipper – 5%. В III

группе - количество dipper пациентов составило – 58%, non-dipper – 30%, night-peaker – 4%, over-dipper – 8%.

В качестве показателей ремоделирования артериальной стенки нами были изучены показатели жесткости сосудов (таблица 3).

Полученные данные демонстрируют, что в I и III группах статистически значимо преобладали

Таблица 3

Показатели жесткости артерий пациентов с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Меж- групповое сравнение по критерию Краскелла- Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Ман- на-Уитни
цСАД, мм рт.ст.	156 (148; 162)	134 (128; 142)	166 (152; 170)	P =0,023	P (I-II) = 0,028* P (I -III) = 0,042 P (II-III) = 0,24*
цПАД, мм рт.ст.	64 (52; 70)	44 (38; 50)	72 (68; 74)	P =0,031	P (I-II) = 0,036* P (I -III) = 0,044 P (II-III) = 0,033*
СПВ, м/с	11 (9; 12)	8 (6; 9)	12 (9;13)	P =0,043	P (I-II) = 0,040* P (I -III) = 0,052 P (II-III) = 0,039*
ASI, мм рт.ст.	206 (182; 224)	176 (168; 188)	216 (190; 228)	P =0,038	P (I-II) = 0,029* P (I -III) = 0,035* P (II-III) = 0,022*

Примечание: * - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при $q < 0,05$

пациенты с повышенной ригидностью артериальной стенки, что характеризовалось более высокими показателями СПВ и ASI, так же достоверно выше были показатели центрального аортального САД и ПАД. При этом, наиболее выраженные нарушения жесткости сосудов наблюдались в группе пациентов с СД 2 типа и уровнем альдостерона более 75-го перцентиля.

При проведении эходоплеркардиографии у 84% больных с СД 2 типа и АГ выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. При анализе частоты различных вариантов диастолической дисфункции ЛЖ во всех группах преобладал ригидный тип: в I группе он составил 48%, во II группе – 61%, в III группе – 56%. Псевдонормальный тип диастолической дисфункции в I группе определялся у 41%, во II группе – 34%, в III группе – 36%. Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса не выявило различий в частоте этих вариантов диастолической дисфункции у обследованных больных ($p > 0,05$). Наиболее редко в группах пациентов встречался рестриктивный тип: 11%, 5% и 8% соответственно, с различиями между I, III и II группами при попарных сравнениях с использованием критерия Манна-Уитни (p I-II = 0,022; p II-III = 0,037, статистически значимо по методике Бенджамини-Хохберга).

При изучении ремоделирования ЛЖ у больных с СД 2 типа были получены следующие результаты (таблица 4).

Таким образом, гипертрофия ЛЖ была выявлена у 81 % пациентов с СД 2 типа с АГ и уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля. При этом, в этой группе у наибольшего числа больных наблюдалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии – 50 %, эксцентрическая гипертрофия отмечалась у 43%, концентрическое ремоделирование – 6%, нормальная геометрия ЛЖ – 1%. У пациентов II группы частота гипертрофии ЛЖ составила – 74%, концентрическая гипертрофия выявлена у 58 %, в 4% случаев - эксцентрическая гипертрофия, у 26% больных - концентрическое ремоделирование миокарда, нормальная геометрия ЛЖ определялась у 12%. В III группе пациентов гипертрофия ЛЖ была у 79 % пациентов. С наибольшей частотой обнаруживалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии – 78 %. У 8% выявлена эксцентрическая гипертрофия, у 12% больных - концентрическое ремоделирование миокарда, нормальная геометрия ЛЖ была у 2% обследованных лиц.

Следовательно, при сопоставимой частоте гипертрофии ЛЖ в 3х исследуемых группах выявлены следующие особенности – при уровне альдостерона более 75-го перцентиля преобладает концентрическая гипертрофия ЛЖ, при уровне альдостерона менее 25-го перцентиля высока частота эксцентрической гипертрофии, сопровождающаяся дилатацией полостей сердца. В наименьшей степени изменения геометрии ЛЖ отмечаются

Таблица 4

Показатели геометрии ЛЖ у больных с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Манна-Уитни
ИММЛЖ, г/м ²	144 (132; 152)	106 (100; 112)	116 (114; 122)	P=0,028	P (I-II) = 0,026* P (I-III) = 0,038* P (II-III) = 0,032*
ИОТС	0,48 (0,43; 0,5)	0,42 (0,4; 0,44)	0,52 (0,46; 0,54)	P=0,033	P (I-II) = 0,032* P (I-III) = 0,048 P (II-III) = 0,028*

Примечание: * - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при $q < 0,05$

в группе больных с СД 2 типа и средним уровнем альдостерона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа играет активация РААС, одним из основных эффекторов которой является альдостерон [1; 5]. Изменение уровня альдостерона влияет не только на уровень АД, но и обладает целым спектром негемодинамических эффектов [3]. В популяции больных СД 2 типа встречаются пациенты как с высоким уровнем альдостерона, так и нормальным, а также сниженным его содержанием в крови [8]. В обследованной нами когорте больных СД 2 типа и АГ уровень альдостерона плазмы крови варьировал от 25 до 186 пг/мл, что в целом соответствовало референсным значениям для использованной методики. У всех больных была АГ 2 степени, на момент включения в исследование АД не контролировалось на фоне длительного (более 1,5 лет) приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента либо сартанов в средних дозах. 62% пациентов также принимали дигидропиридиновые антагонисты кальция, других антигипертензивных средств не использовали. Несмотря на данные ряда авторов о наличии прямой корреляционной связи между уровнем альдостерона и давлением крови при эссенциальной АГ, при СД 2 типа рутинное измерение АД не выявило существенных различий в группах больных с различным содержанием альдостерона. Однако, при проведении СМАД установлено, что у пациентов с СД 2 типа и уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля чаще выявлялся неблагоприятный суточный профиль АД. Так, у этих больных отмечались статистически значимо более высокие цифры среднесуточного САД. Кроме того, величина ПАД, являющегося индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и вы-

ступающего в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, также была выше в данной группе пациентов. Неблагоприятными изменениями характеризовался суточный ритм АД у этих лиц, чаще выявлялись больные с недостаточной степенью ночного снижения АД «non-dipper» и с устойчивым повышением АД в ночное время «night-peaker», что может ассоциироваться с большей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений на фоне СД 2 типа проявляется не только функциональными изменениями артерий, но также их структурной перестройкой, изменением соотношения между ее компонентами в сторону преобладания коллагена и снижения эластических волокон, а также развитием атеросклеротических процессов, что, в конечном итоге, приводит к повышению сосудистой жёсткости, увеличивает центральное пульсовое давление и нагрузку на ЛЖ. Параметрами, оценивающими ригидность артериальной стенки, являются СПВ, цПАД и цСАД, а также ASI. Клинические исследования установили, что повышение артериальной ригидности является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Полученные нами данные указывают на значимо большие значения жесткости артерий как в группе с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля, так и менее 25-го перцентиля.

Важнейшим этапом ремоделирования миокарда является нарушение его диастолической функции. При СД 2 типа диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ считают самым ранним признаком поражения сердца. Расстройства диастолической функции часто предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут возникать при отсутствии каких-либо симптомов сердечной недостаточности [6]. По данным на-

стоящего исследования у всех пациентов выявлено преобладание ригидного типа диастолической дисфункции, реже встречался её псевдонормальный тип без межгрупповых различий. Однако, у больных с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля по сравнению с пациентами со средним уровнем альдостерона значимо чаще выявлялся наиболее неблагоприятный тип диастолической дисфункции - рестриктивный. Относительно высокая частота выраженной диастолической дисфункции (по псевдонормальному и рестриктивному типу) вероятно обусловлена сочетанием неконтролируемой АГ с метаболическими изменениями в миокарде при СД 2 типа и наличием избыточной массы тела у включенных в исследование пациентов. Частота гипертрофии ЛЖ была сравнима в обследованных группах пациентов вне зависимости от уровня альдостерона. Однако, в группе лиц с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля чаще наблюдается концентрическая гипертрофия ЛЖ, а у больных с его содержанием менее 25-го перцентиля возрастает частота эксцентрической гипертрофии, сочетающейся с дилатацией полостей сердца.

Таким образом, у больных с СД 2 типа и АГ показатели уровня альдостерона крови, соответствующие даже нижней и верхней границе референсной нормы, ассоциируются с неблагоприятным влиянием на показатели ремоделирования сердца и артериальной стенки в сравнении с его средними значениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа и АГ, включенных в настоящее исследование, показатели уровня альдостерона крови соответствовали референсным значениям. Однако, при анализе показателей ремоделирования миокарда и артериальной стенки в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля были выявлены статистически значимые различия по сравнению с пациентами, имевшими средний его уровень. Так, несмотря на сопоставимые показатели офисного АД у всех обследованных лиц, при проведении СМАД было выявлено повышение среднесуточного ПАД и недостаточная степень ночного снижения АД в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. Аналогично, у этих больных было выявлено значимое увеличение показателей артериальной жесткости. Нарушения диастолической функции и гипертрофия ЛЖ также были более выражены не только при уровне альдостерона, превышающем 75-й перцентиль, но и при его содержании менее 25-го перцентиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mirabito Colafella K. M, Danser AHJ. Recent advances in angiotensin research. *Hypertension*. 2017;69:994–999. doi:0.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08931.
2. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A., Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25:137–145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
3. Aroor A. R., Demarco V. G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G. A. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161. doi: 10.3389/fendo.2013.00161.
4. Lother A., Hein L. Vascular mineralocorticoid receptors: linking risk factors, hypertension, and heart disease. *Hypertension*. 2016;68:6–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07418.
5. Briet M., Schiffrin E. L. Vascular actions of aldosterone. *Journal of vascular research*. 2013;50:89–99. doi: 10.1159/000345243.
6. Jia G, Aroor A R, Hill M A, Sowers J R. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72:537–548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.
7. Solomon S. D., Claggett B., Lewis E. F., Desai A., Anand I., Sweitzer N. K. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37 (5):455–62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
8. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira A I, Pereira R M, Boas W W, Dos Santos R A, Simões e Silva A C. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787–803. doi:10.2147/VHRM.S1905.
9. Griffin T. P., Wall D., Browne G. A., Dennedy M. C., O’Shea P. M. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):373–84. doi:10.1177/0004563217728964.
10. Price D. A., Porter L. E., Gordon M., Fisher ND, De’Oliveira JMF, Laffel LMB. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 1999;10(11):2382–2391. ISSN: 1046-6673.
11. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., Zannad F. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001;15:79–87. doi: 10.1023/A:1011119003788.

12. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *European Heart Journal*. 1995;16(1):107–110. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.107.

13. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Шамхалова М. Ш., Никонова Т. В., Сухарева О. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019;22(S.1):1-121. doi: 10.14341/DM221S1.

14. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):37-86. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

15. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo Jr. JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71. doi:10.1001/jama.289.19.2560.

16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(30):233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

REFERENCES

1. Mirabito Colafella K. M., Danser AHJ. Recent advances in angiotensin research. *Hypertension*. 2017;69:994–999. doi:0.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08931.

2. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A., Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25:137–145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.

3. Aroor A. R., Demarco V. G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G. A. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161. doi: 10.3389/fendo.2013.00161.

4. Lothar A., Hein L. Vascular mineralocorticoid receptors: linking risk factors, hypertension, and heart

disease. *Hypertension*. 2016;68:6–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07418.

5. Briet M., Schiffrin E. L. Vascular actions of aldosterone. *Journal of vascular research*. 2013;50:89–99. doi: 10.1159/000345243.

6. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72:537–548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.

7. Solomon S. D., Claggett B., Lewis E. F., Desai A., Anand I., Sweitzer N. K. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37 (5):455–62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.

8. Ribeiro-Oliveira AJr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787–803. doi:10.2147/VHRM.S1905.

9. Griffin T. P., Wall D., Browne G. A., Dennedy M. C., O’Shea P. M. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):373-84. doi:10.1177/0004563217728964.

10. Price D. A., Porter L. E., Gordon M., Fisher ND, De’Oliveira JMF, Laffel LMB. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 1999;10(11):2382-2391. ISSN: 1046-6673.

11. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., Zannad F. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001;15:79–87. doi: 10.1023/A:1011119003788.

12. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *European Heart Journal*. 1995;16(1):107–110. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.107.

13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamhalova M.Sh., Nikonova T.V., Suhareva O.Yu. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S.1):1-121. doi: 10.14341/DM221S1. (In Russ.).

14. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyahoto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.).

15. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo Jr. JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood

pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71. doi:10.1001/jama.289.19.2560.

16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal -*

Cardiovascular Imaging. 2015;16(30):233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

ПРОТЕИНУРИЯ И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Крутикова М. С.¹, Чолах Б. Г.¹, Федосеева В. М.², Хренов А. А.², Наумова Н. В.³, Кацев А. М.³

¹Кафедра внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ²кафедра пропедевтики внутренней медицины, ³кафедра медицинской и фармацевтической химии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Крутикова Марина Сергеевна, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: marina_ua_22@mail.ru

For correspondence: Marina S. Krutikova, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with the course Clinical Pharmacology of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: marina_ua_22@mail.ru

Information about authors:

Krutikova M. S., <http://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Fedoseeva V. M., <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Khrenov A. A., <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Naumova N. V., <https://orcid.org/0000-0002-9898-4321>

Katsev A. M., <http://orcid.org/0000-0002-7762-3818>

РЕЗЮМЕ

При циррозе печени развиваются структурные изменения в почечной паренхиме, сопровождающиеся нарушением суммарной функции почек. Эти процессы приводят к усугублению эндогенной интоксикации и к прогрессированию основного заболевания. Целью исследования было изучение взаимосвязи протеинурии и соотношения альбумин/креатинин мочи с показателями эндогенной интоксикации у больных циррозом печени.

Обследовано 146 больных циррозом печени с различной этиологией. У всех больных определяли наличие протеинурии, молекулы средней массы в крови, уровень креатинина и альбумина в моче, рассчитывали соотношение альбумин/креатинин в моче, изучали соотношение показателей интегральных лейкоцитарных индексов.

Установлено, что соотношение альбумин/креатинин мочи у больных циррозом печени взаимосвязано с показателями эндогенной интоксикации и является предиктором неблагоприятного течения цирроза печени.

Ключевые слова: соотношение альбумин/креатинин, молекулы средней массы, лейкоцитарные индексы, цирроз печени.

PROTEINURIA AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Krutikova M. S., Cholah B. G., Fedoseeva V. M., Khrenov A. A., Naumova N. V. Katsev A. M.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

In patients with liver cirrhosis, structural changes develop in the renal parenchyma, accompanied by a violation of the total renal function. These processes lead to the aggravation of endogenous intoxication and to the progression of the underlying disease. The aim of the study was to define the relationship between proteinuria and urine albumin/creatinine ratio with indicators of endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis.

146 patients with liver cirrhosis with various etiologies were examined. In all patients, the presence of proteinuria, middle molecules level, creatinine and albumin levels in the urine were determined, urine albumin/creatinine ratio was calculated, and the ratio of indicators of integral leukocyte indices was studied.

It was established that the urine albumin /creatinine ratio in patients with liver cirrhosis correlate with indicators of endogenous intoxication and it's a predictor of the adverse course of liver cirrhosis.

Key words: albumin/creatinine ratio, middle molecules, leukocyte indices, liver cirrhosis.

В последнее время нарушению функции почек при циррозе печени (ЦП) уделяется особое внимание. Это связано с увеличением частоты встречаемости почечной дисфункции и клинической значимостью проблемы. Прогрессирование почечной недостаточности обусловлено наличием портальной гипертензии (асцита), печеночной недостаточности, инфекционного процесса, гиповолемии, системной вазодилатации. При ЦП развиваются

структурные изменения в почечной паренхиме, сопровождающиеся нарушением суммарной функции почек. Затрудняет диагностику повреждения почек тот факт, что у пациентов, страдающих ЦП, часто выявляется дефицит массы тела, что может приводить к повышению уровня сывороточного креатинина [1].

Увеличение экскреции альбумина с мочой представляет собой последствие связанных с гло-

бальной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов, нарушений межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков.

Микроальбуминурия, с самого начала своего внедрения как самостоятельного клинико-лабораторного показателя, является отражением повышения риска заинтересованности не только со стороны почек, но и со стороны других органов и систем. Микроальбуминурия является негативным прогностическим маркером для больных многими заболеваниями, в том числе и патологии печени [2; 3].

Основными маркерами почечного повреждения служат: альбуминурия или протеинурия, соотношение альбумин/креатинин мочи, повышение уровня сывороточного креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4].

Нарушение функционального состояния почек, несомненно, проявляется изменением показателей эндогенной интоксикации (ЭИ). Достоверно доказана информативность гематологических индексов интоксикации для определения развития, прогноза тяжести течения хронических заболеваний. Клиническое значение этих показателей заключается в определении их как критериев, помогающих наряду с клиническими данными диагностировать прогрессирование процесса и развитие осложнений [5; 6].

Цель исследования: изучение взаимосвязи протеинурии и соотношения альбумин/креатинин мочи с показателями эндогенной интоксикации у больных циррозом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», в 2017-2019 гг. В исследование было включено 146 больных ЦП в возрасте от 32 до 67 лет и 21 практически здоровых лица в возрасте от 18 до 27 лет. Диагноз ЦП устанавливался на основе клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия белка в общем анализе мочи. В первую группу вошли 59 больных ЦП без протеинурии. Во 2 группу вошли 87 больных ЦП с протеинурией. Всем больным рассчитывалась СКФ по формуле MDRD. Для определения концентрации альбумина и креатинина в утренней порции мочи нами использовались высокочувствительные диагностические тест-полоски МикроальбуФАН (Эрба Лахема, Чехия). Порог чувствительности для альбумина - 0,01 г/л, а для креатинина - 0,1 г/л. Проводился расчет соотношения альбумин/креатинин в моче, который служит маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек [7].

Кроме того, рассчитывались интегральные лейкоцитарные индексы. Индекс соотношения клеток неспецифической и специфической защиты - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (Н/Л), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (Л/М), определяющий взаимоотношение афферторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИМ).

У всех больных ЦП методом спектрофотометрии [8] был определен уровень содержания молекул средней массы (МСМ) в плазме крови после осаждения белковой фракции 10%-м раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в соотношении 2/1 (плазма/кислота). Осадок отделяли центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 мин. Оптическую плотность надосадочной жидкости исследовали с помощью спектрофотометра СФ-2000 (Россия) в интервале длин волн $\lambda = 250-300$ нм, относительно воды и разведенной 10% ТХУ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (StatSoft, Inc., USA). Результаты выражали в виде медианы Me, 25%-го (Q1) и 75%-го (Q3) квартилей. Анализ результатов проводили с использованием непараметрических критериев достоверности. Для сравнения трех независимых групп использовался критерий Краскела-Уолиса, а затем попарно сравнивали исследуемые группы по критерию Манна-Уитни (U). Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 146 больных ЦП у 87 определялась протеинурия. Мы исследовали уровень мочевины, креатинина крови и сравнивали эти показатели со СКФ и соотношением альбумин/креатинин мочи у больных без протеинурии.

Уровень мочевины во всех группах был в пределах нормы, но в группе больных с протеинурией имелись достоверные отличия как с контрольной группой, так и с группой больных без протеинурии ($p = 0,038$ и $p = 0,031$ по критерию Манна-Уитни соответственно), а также между тремя исследуемыми группами $p = 0,048$.

При сравнении средних величин креатинина, СКФ и соотношения альбумин/креатинин мочи в трех группах были отличия на уровне значимости $p < 0,0001$.

Уровень креатинина в крови определяется его генерацией, тубулярной секрецией и внепочечной элиминацией [9]. Однако, наличие у больных ЦП ряда факторов, влияющих на концентрацию креатинина в крови, не всегда позволяет использовать этот показатель для оценки функции почек.

Между величиной СКФ и уровнем креатинина существует тесная количественная взаимосвязь, нарастание сывороточного креатинина по мере

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек в исследуемых группах больных с циррозом печени (Me (Q1— Q3))

Группы обследованных	Кол-во	Мочевина ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	СКФ мл/мин	Альбумин/креатинин мочи (мг/г)
Контрольная группа	n=21	5,3 (4,3-5,9)	72,0 (61-77,3)	93,3 (83,5-98,0)	5,87 (4,98-6,84)
Больные ЦП без протеинурии	n=59	5,8 (4,4-6,3)	79,0 (72,0-88,0) *	81,5 (71,2-95,0)*	69,2 (64,08-76,9)*
Больные ЦП с протеинурией	n=87	6,3 (4,7-8,8)* **	88,0 (77,0-127,0)* **	72,8 (57,6-84,6)* **	236,73 (199,6-263,5)* **
p - значение		0,048	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание * (p<0,05) достоверные различия с контрольной группой. ** (p<0,05) достоверные различия между группами больных.

снижения СКФ, но она не линейна. И значительное его возрастание отмечается при снижении СКФ до 30 мл/мин и ниже. В нашем исследовании наблюдалось увеличение уровня креатинина у исследуемых больных ЦП в обеих группах по сравнению с контрольной группой (p=0,0004 у больных ЦП без протеинурии и p<0,0001 у больных ЦП с протеинурией) а также между группами больных ЦП p=0,001 по критерию Манна-Уитни.

При этом СКФ у больных ЦП с протеинурией существенно снижена. Достоверность этого показателя между контрольной группой и больными без протеинурии p=0,03, между контрольной группой и группой пациентов с протеинурией p=0,00004, между группами больных ЦП p=0,0007 по критерию Манна-Уитни.

Соотношение альбумин/креатинин мочи является более значимым фактором прогрессирования хронической болезни почек, чем просто степень альбуминурии, выявленной при анализе суточной мочи [10]. Его значение в контрольной группе было оптимальным, а в группах больных - высоким. Сравнение средних двух независимых выборок

контрольной и группы больных ЦП без протеинурии по критерию Манна-Уитни, средние значения отличаются на уровне значимости p<0,0001. При сравнении средних величин контрольной и группы больных ЦП с протеинурией, а также двух независимых выборок больных ЦП значения отличались на уровне значимости p<0,0001.

Интегральные гематологические индексы по соотношению отдельных клеточных популяций характеризуют состояние иммунологической реактивности, уровень воспалительного процесса и степень эндогенной интоксикации в организме. Использование интегральных показателей, часть которых изменяется уже на самых ранних стадиях заболевания, позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить состояние различных звеньев иммунной системы и тяжесть патологического процесса. Для определения степени интоксикации организма нами были рассчитаны интегральные гематологические индексы Н/Л, Л/М и ЛИИм. В дальнейшем, изучалась возможность использования лейкоцитарных индексов для оценки тяжести ЦП при появлении белка в моче [11; 12].

Таблица 2

Интегральные гематологические индексы у больных циррозом печени (Me (Q1— Q3))

Группы обследованных	Кол-во	Н/Л	Л/М	ЛИИм
Контрольная группа	n=15	2,56 (1,49-2,62)	9,25 (4,67-13,87)	2,03 (1,38-2,23)
Больные ЦП без протеинурии	n=59	2,83 (1,88-3,65) *	6,8 (4,4-11,0)	2,13 (1,63-3,0)
Больные ЦП с протеинурией	n=87	4,05 (3,0-6,31)* **	6,5 (4,5-12,0)	3,0 (2,23-4,56)* **
p - значение		<0,0001	0,8905	<0,0001

Примечание: * (p<0,05) достоверные различия с контрольной группой. ** (p<0,05) достоверные различия между группами больных.

У больных ЦП без протеинурии соотношение нейтрофилов и лимфоцитов было повышено по сравнению с контрольной группой, при этом достоверность составляла $p=0,037$. Н/Л индекс у больных ЦП с протеинурией достоверно отличался от Н/Л индекса больных ЦП без протеинурии и также отличался от контрольной группы на уровне $p<0,0001$. Менялось и соотношение лимфоцитов и моноцитов в исследуемых группах, но эти изменения не были достоверны $p=0,8905$.

Обращает на себя внимание рост ЛИИм при появлении протеинурии у больных ЦП по сравнению с группой пациентов без протеинурии, достоверность между этими группами составляла $p=0,0001$. Еще имелись отличия между группой больных с протеинурией и контрольной группой $p<0,0001$. При сравнении трех независимых выборок $p<0,0001$.

Развитие дисфункции почек часто протекает бессимптомно, но резко ухудшает течение ЦП. Это подтверждается изменением интегральных гематологических индексов, особенно Н/Л и ЛИИм, которые являются предикторами синдрома системного воспалительного ответа и как следствие - индикаторами эндогенной интоксикации. Поэтому, ранняя диагностика функционального состояния почек у больных ЦП позволяет оценивать темпы ее прогрессирования, планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий и улучшить долгосрочный прогноз основного заболевания.

МСМ не только являются маркером эндогенной интоксикации, но, в дальнейшем, усугубляют течение патологического процесса в силу высокой биологической активности.

Таблица 3

Количество молекул средней массы в плазме крови у больных циррозом печени (Ме (Q1— Q3))

Исследуемые группы	К-во наблюдений	Длина волны					
		250	260	270	280	290	300
Контрольная	15	0,381 (0,318- 0,418)	0,191 (0,177- 0,222)	0,199 (0,175- 0,250)	0,233 (0,202- 0,272)	0,219 (0,182- 0,240)	0,109 (0,082- 0,123)
Больные без протеинурии	25	0,382 (0,358- 0,412)	0,229 (0,214- 0,270)*	0,237 (0,217- 0,280)*	0,279 (0,240- 0,320)*	0,242 (0,194- 0,278)	0,135 (0,103- 0,150)*
Больные с протеинурией	38	0,424 (0,374- 0,497)* **	0,250 (0,215- 0,323)*	0,268 (0,207- 0,351)*	0,303 (0,217- 0,418)*	0,254 (0,184- 0,360)*	0,134 (0,099- 0,201)*
p - значение		0,0090	0,0013	0,01	0,0144	0,0796	0,0289

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой, ** - достоверные различия ($p < 0,05$) между группами больных ЦП

При исследовании МСМ в плазме крови больных ЦП было выявлено увеличение их количества у пациентов в обеих группах, по сравнению с контрольной. И эти изменения имели достоверные отличия с контрольной группой, на длинах волн 260, 270, 280 и 300 нм. Значительное повышение уровня МСМ в крови у пациентов с протеинурией свидетельствует о том, что при снижении СКФ выведение их уменьшается, что приводит к еще большему угнетению почечной функции, нарушению кровообращения и гипоксии почечной ткани. Конечным результатом таких изменений является снижение диуреза и увеличение содержания в сыворотке крови азотистых веществ – креатинина и мочевины, что, в свою очередь, усиливает интоксикацию и приводит к прогрессированию ЦП.

ВЫВОДЫ

1. Появление протеинурии и повышение соотношения альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи сопровождается нарушением функционального состояния почек и прогрессированием эндогенной интоксикации.

2. Повышение соотношения альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи является ранним предиктором неблагоприятного течения цирроза печени.

3. Показатели эндогенной интоксикации, такие как молекулы средней массы в крови ($p < 0,05$) и соотношение альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи могут быть дополнительными критериями оценки тяжести цирроза печени, а также контроля эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1.Поликарпова Т. С., Тарасова О. И., Мазурчик Н. В., Огурцов П. П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома. Клиническая медицина. 2013;91(11):57-63.

2.Wong F, Nadim M.K., Kellum J.A., Salerno F, Bellomo R., Gerbes A., Angeli P, Moreau R., Davenport A., Jalan R., Ronco C., Genyk Y., Arroyo V. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60(5):702-709. doi:10.1136/gut.2010.236133.

3.Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В., Нанчикеева М. Л. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Журнал Сердечная Недостаточность. 2008;2:79–82.

4.Эмануэль В. Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома. Нефрология. 2007;11(1):17-27. doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-17-27 (In Russ).

5. Икромов Т. Ш., Мурадов А. М., Ибодов Х., Азизов Б. Дж., Рофиев Р. Показатели маркеров эндогенной интоксикации в разных бассейнах сосудистого русла у детей с хронической почечной недостаточностью. Здравоохранение Таджикистана. 2016; 2(329):19-26.

6.Сухоруков В. П., Дворянский С. А., Попов Д. В. Интегральные гематологические индексы как критерии тяжести и эффективности терапии преэклампсии. Клиническая лабораторная диагностика. 2007;11:47-50.

7. Лопина Е. А. Оценка показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, перенесших остронарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления в восстановительном периоде инсульта. Альманах клинической медицины. 2016 Март;44(3):301–307. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307.

8. Габриэлян, Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело. 1984; (3):138-140.

9. Бондаренко В. Н., Буйневич И. В., Морозов Ю. А., Марченко Т. В., Медников Р. В., Кижло С. Н. Оценка функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: креатинин или цистатин С? (Обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2014;3(41):15-18.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management

of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150.

11.Тихончук В. С., Ушаков И. Б., Карпов В. Н., Зуев В.Г. . Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека. Военно-медицинский журнал. 1992;3:27-31.

12.Островский В. К., Мащенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2006;6:50–53.

REFERENCES

1. Polikarpova T. S., Tarasova O. I., Mazurchik N. V., Ogurtsov P. P. Challenges and advances in diagnostics, prevention and treatment of hepatorenal syndrome. Clinical Medicine. 2013; 91(11):57-63. (In Russ).

2. Wong F, Nadim M. K., Kellum J. A., Salerno F, Bellomo R., Gerbes A., Angeli P, Moreau R., Davenport A., Jalan R., Ronco C., Genyk Y., Arroyo V. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60:702-709. doi:10.1136/gut.2010.236133.

3.Mukhin N. A., Fomin V. V., Moiseev S. V., Nanchikeyeva M. L. Microalbuminuria - a universal marker of poor prognosis. Heart Failure Journal. 2008; 2:79-82. (In Russ).

4. Emanuel V. L. Laboratory technologies for the assessment of urinary syndrome. Nephrology. 2007;11(1):17-27. doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-17-27 (In Russ).

5. Ikromov T. Sh., Murodov A. M., Ibodov Kh., Azizov B. J., Rofiev R. Indicators of endogenous intoxication markers in different basins of the vascular system in children with chronic renal failure. Zdravookhranenie Tadzhiqistana 2016;2(329):19-26. (In Russ).

6. Sukhorukov V. P., Dvoryansky S. A., Popov D. V. Integral hematological indices as a criterion for the severity of preeclampsia and the efficiency of its therapy. Clinical laboratory diagnostics. 2007;11:47-50. (In Russ).

7. Lopina E. A. Assessment of parameters of renal function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity with a history of acute cerebrovascular accident, depending on the target levels of systolic blood pressure in the recovery period of the stroke. Almanac of Clinical Medicine. 2016 March;44(3):301–307. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307. (In Russ).

8. Gabriélian, N. I. Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children. Laboratornoe delo. 1984;3:138-140. (In Russ).

9. Bondarenko V. N., Buynevich I. W., Morozov Yu. A., Marchenko T. V., Mednikov R. V., Kizhlo S. N. Evaluation of renal function in HIV-infected patients: creatinine or cystatin C? (literaturereview) // Problemy zdorov'ya i ekologii 2014;3(41): 15-18. (In Russ).

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.

11. Tikhonchuk V. S., Ushakov I. B., Karpov V. N., Zuev V. G. Possibilities of using new integral indicators of human peripheral blood // *Military Medical Journal.* 1992;3:27-31. (In Russ).

12. Ostrovsky V. K., Mashchenko A. V., Yangolenko D. V., Makarov S. V. The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases. *Clinical laboratory diagnostics.* 2006;6:50–53. (In Russ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ ПРОЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ ПРЕЦИЗИОННЫХ ОДНОРЯДНЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Резанов П. А.¹, Гривенко С. Г.²

¹ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова», 295023, ул. Беспалова, 49а, Симферополь, Россия

²Кафедра хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Павел Алексеевич Резанов, врач-онколог, ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», e-mail: pavel.Rezanov@gmail.com

For correspondence: Pavel Rezanov, oncologist, Crimea Republic Oncological Clinical Center named after V.M. Efetov, e-mail: pavel.Rezanov@gmail.com

Information about authors:

Rezanov P. A., <http://orcid.org/0000-0001-6779-1124>

Grivenko S. G., <http://orcid.org/0000-0003-2602-0504>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить механические свойства авторских однорядных швов, используемых для формирования межкишечных анастомозов с оценкой их прочностных характеристик посредством пневмопрессии. Материал и метод. Экспериментальная часть работы выполнена на 45 кроликах породы «Бабочка». Животные разделены на 3 группы, во всех группах сформированы тонко-тонкокишечные анастомозы. В первой группе формировали прецизионный однорядный непрерывный шов по авторской методике. Животным второй группы формировали авторский прецизионный однорядный узловый шов. В третьей группе – группе контроля использовался шов Альберта-Шмидена. Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 1, 3, 5, 14 и 30 сутки после операции. Механическую прочность соустьев изучали в эти же сроки методом пневмопрессии. Результаты. Анализ данных механической прочности анастомозов выявил, что к третьим суткам послеоперационного периода прочность исследуемых кишечных швов прогрессивно снижается в обеих группах прецизионных анастомозов до $111,2 \pm 1,7$ и до $98,3 \pm 6,0$ мм.рт.ст. в контрольной группе. Падение прочности для первых двух групп составило 16,2%, в то время как в контрольной группе – 36%. К пятым суткам послеоперационного периода отмечен рост показателя давления разрыва в группе прецизионных анастомозов до $120,7 \pm 2,4$ мм.рт.ст., и до $114,3 \pm 7,0$ мм.рт.ст. в контрольной группе; достигая ко второй неделе послеоперационного периода $198,8 \pm 3,8$ мм.рт.ст. у животных с анастомозами, сформированными прецизионными швами и $172,0 \pm 8,5$ мм.рт.ст. в контрольной группе соответственно, оставаясь в дальнейшем практически неизменным. Выводы. Применение однорядной прецизионной техники является преимущественным методом формирования межкишечных анастомозов. Вариабельность показателя давления разрыва при формировании анастомозов со швом Альберта-Шмидена на всех сроках их заживления была значительно выше таковых при использовании микрохирургической техники, что указывает на достоверную зависимость этого показателя от выбора кишечного шва.

Ключевые слова: кишечный анастомоз, микрохирургическая техника, пневмопрессия

EXPERIMENTAL EVALUATION OF MECHANICAL STRENGTH PROPERTIES IN PRECISE SINGLE-LAYERED INTESTINAL ANASTOMOSIS

Rezanov P. A.¹, Grivenko S. G.²

¹Crimea Republic Oncological Clinical Center named after V.M. Efetov, Simferopol, Russia

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Objective of the research is to study strength properties of author's enteroenteroanastomosis single-layer suture by the method of pneumocompression. Material and Methods. Experiment was carried out on 45 rabbits of «butterfly» breed. There were three groups of animals. Author's single-layer precise suture was fulfilled in the first group. Author's single-layer precise interrupted suture was made in second group rabbit. In third (control) group Albert-Schmieden suture was used. Animals were taken off the experiment on 1, 3, 5, 14 and 30 days after a surgery. Strength properties were studied at the same terms by pneumocompression. Results. Anastomoses pneumocompression displayed progressive decrease of strength properties in both precise suture groups to third day up to 111.2 ± 1.7 and up to 98.3 ± 6.0 mm.Hg. in a control group. Strength decrease for both precise suture groups came to 16.2%, whereas for control group - 36%. Rupture pressure was rising from fifth day in precise suture groups up to 120.7 ± 2.4 mm.Hg., and to 114.3 ± 7.0 mm.Hg. in the control group to 198.8 ± 3.8 and 172.0 ± 8.5 mm.Hg. correspondently in the second week of postoperative period. Further data not significantly changed. Conclusions. Single-layered precise suture techniques of anastomoses formation with microsurgery showed to be beneficial as for Albert-Schmieden's suture rupture pressure was much more variable in all stages of repair. It demonstrates authentically better outcomes in author's single-layer precise intestinal suture methods.

Key words: intestinal anastomosis, microsurgery method, pneumocompression

В абдоминальной хирургии основным и наиболее ответственным этапом оперативных вмешательств зачастую является наложение кишечных швов и формирование соустьев. Именно они определяют непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения [1; 2]. По этой причине проблема кишечного шва является ключевой на протяжении многих десятилетий [3]. Повышение оперативной активности, обусловленное увеличением роста числа заболеваний органов брюшной полости, выполнение более сложных и объемных оперативных вмешательств определяет повышение интереса к проблеме кишечного шва, в первую очередь с позиции повышения его надежности и качества [4; 5].

Широкое внедрение в рутинную хирургическую практику новых технологий, призванных улучшить качество кишечного шва, затруднительно из-за высокой стоимости хирургических сшивающих устройств и аппаратов для формирования межкишечных соустьев. До сих пор над всеми прочими методами формирования анастомозов превалирует ручной шов. Методики его непрерывно совершенствуются, а с внедрением в хирургическую практику новых шовных материалов частота несостоятельности снизилась, в том числе при сравнении с компрессионными анастомозами и механическим швом соустьев [6].

Бесспорно, исходные «механические» свойства, сформированные в области анастомоза, являются определяющими в его судьбе. К таким свойствам в первую очередь следует отнести герметичность анастомоза, его механическую прочность и степень нарушения микроциркуляции в зоне соустья [7; 8; 9].

В последние годы отмечены значимые изменения в технике наложения кишечного шва, приоритет при этом отдается прецизионности анастомозов [10; 11; 13]. Однако, следует признать, что имеющееся в обычной хирургической практике оснащение, зачастую примитивное, не позволяет в полной мере достигать прецизионного сопоставления слоев кишечной стенки.

Этот факт предопределяет необходимость разработки и исследования новых методик анастомозирования и профилактики несостоятельности соустьев, дальнейшей разработки этой многогранной проблемы.

Цель исследования – изучить механические свойства авторских однорядных швов, используемых для формирования межкишечных анастомозов с оценкой их прочностных характеристик посредством пневмопресии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на базе кафедры патологической анатомии и вивария Медицинской академии имени С.И. Георгиев-

ского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» на 45 кроликах породы «Бабочка». В виварии кролики содержались в строгом соответствии с правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите животных (1997 г.). При проведении экспериментальных исследований соблюдались нравственные требования к работе с экспериментальными животными, приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1987 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и одобрены локальным этическим комитетом медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Животные разделены на 3 группы, во всех группах сформированы тонко-тонкокишечные анастомозы. В первой группе (n=15) животным формировали прецизионный однорядный непрерывный шов (ПОН) по авторской методике [14] нитью викрил условным номером – 6/0 (диаметр 0,070-0,099 мм), при этом непрерывной викриловой нитью первым витком сопоставляются подслизистые слои с обеих сторон, следующим витком – мышечно-подслизистые слои, потом снова лишь подслизистые и т.д. циркулярно. При таком шве не прошиваются и не захватываются в шов серозные и слизистые оболочки. Такая техника позволяет точно сопоставить слои сшиваемых сегментов желудочно-кишечного тракта и сохранить адекватное кровоснабжение зоны соустья.

Во второй группе (n=15) формировали прецизионный однорядный узловый шов (ПОУ) нитью викрил условным номером – 6/0 (диаметр 0,070-0,099 мм) по авторской методике [15], при этом первым швом сопоставляются подслизистые слои с обеих сторон, вторым – мышечно-подслизистые, потом снова только подслизистые и т.д. циркулярно. При этом также не прошиваются и не захватываются в шов серозные и слизистые оболочки. Такая техника, равно как и предыдущая, позволяет точно сопоставить слои сшиваемых сегментов желудочно-кишечного тракта и сохранить адекватное кровоснабжение зоны соустья.

В третьей группе – группе контроля (n=15) применяли шов Альберта-Шмидена. Именно он, как наиболее простой в освоении получил самое широкое распространение среди прочих методик формирования многорядных анастомозов.

За двенадцать часов до операции кролики находились на голодной выдержке. Наркоз проводили 5% раствором кетамина в дозировке 6-10 мг/кг массы тела + 2% раствор ксилазина гидрохлорида («Ксила», Interchemie, Нидерланды) из расчета 0,10 мл/кг массы тела.

После операции осуществлялся ежедневный мониторинг за лапаротомной раной и общим состоянием животных. Дополнительного лечения животные не получали. С первых суток послеоперационного периода кролики оправлялись, самостоятельно питались, были активными. Выведение животных из эксперимента осуществлялось в намеченные сроки на 1, 3, 5, 14 и 30 сутки после операции. Механическую прочность соустьев, как косвенный показатель качества сформированных швов анастомоза, изучали в эти же сроки методом пневмопресии.

Для измерения давления разрыва один конец сегмента кишечника закрывали, другой соединяли с воздушной «грушей», препарат погружали в воду и заполняли воздухом до регистрации отхождения пузырьков воздуха либо разрыва зоны анастомоза. В этот момент регистрировали показания манометра, которые и отражали давление разрыва (в мм.рт.ст.).

Формирование баз данных и статистические расчеты проводились при помощи программы «Statistica» (версия 10, StatSoft.Inc., США). Для оценки достоверности различий при нормально распределенных признаках использовался t-критерий Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механическая прочность соустьев, сформированных прецизионными техниками и швом Альберта-Шмидена в разные сроки послеоперационного периода, представлена в таблице 1.

В первые сутки послеоперационного периода механическая прочность анастомозов, сформированных прецизионными швами составляла $132,7 \pm 3,5$ мм.рт.ст., тогда как для контрольной группы этот показатель составлял $153,7 \pm 12,2$ мм.рт.ст.

К третьим суткам прочность прогрессивно снижается в группе прецизионных анастомозов до $111,2 \pm 1,7$ и до $98,3 \pm 6,0$ мм.рт.ст. в контрольной группе. Таким образом, падение прочности для первых двух групп составило 16,2%, тогда как в контрольной группе – 36%.

К пятым суткам послеоперационного периода отмечен рост показателя давления разрыва в обеих группах до $120,7 \pm 2,4$ мм.рт.ст. – в группе прецизионных анастомозов, и $114,3 \pm 7,0$ мм.рт.ст. – в контрольной группе.

Ко второй неделе послеоперационного периода показатель давления разрыва достигает $198,8 \pm 3,8$ мм.рт.ст. у животных с анастомозами, сформированными прецизионными швами и $172,0 \pm 8,5$ мм.рт.ст. в контрольной группе соответственно, оставаясь в дальнейшем практически неизменным.

Таблица 1

Механическая прочность соустьев, сформированных прецизионными техниками и швом Альберта-Шмидена в разные сроки послеоперационного периода (M±m)

	Вид шва	ПОН	ПОУ	ДАШ	N
	N	15	15	15	
Сроки исследования (сутки) и величина давления (мм.рт.ст.)	1 сутки	$131,0 \pm 5,9$	$134,3 \pm 4,98$	$153,7 \pm 12,2$	9
		$132,7 \pm 3,5$			
	3 сутки	$111,0 \pm 1,5$	$111,3 \pm 3,5$	$98,3 \pm 6,0$	9
		$111,2 \pm 1,7$			
	5 сутки	$122,7 \pm 3,7$	$118,7 \pm 3,2$	$114,3 \pm 7,0$	9
		$120,7 \pm 2,4$			
	14 сутки	$205,3 \pm 4,9$	$192,3 \pm 2,7$	$172,0 \pm 8,5$	9
		$198,8 \pm 3,8$			
	30 сутки	$214,3 \pm 3,5$	$200,7 \pm 2,3$	$176,0 \pm 11,2$	9
		$207,5 \pm 3,6$			

Примечание. Прочность на разрыв измерялась в мм.рт.ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных механической прочности анастомозов выявил, что во всех опытах независимо от методики кишечного шва прочность анастомозов значительно превышала нормальное физиологическое давление в просвете желудочно-кишечно-

го тракта, составляющее 20-30 мм.рт.ст. [16]. Вычисление коэффициента корреляции Пирсона обнаружило сильную степень линейной связи между показателем давления разрыва и сроком (суткам) послеоперационного периода ($r = 0,79$), линейной связи между показателем давления разрыва и видом шва не выявлено. Однако, вариабельность показателя давления разрыва при формировании

анастомозов ДАШ на всех сроках их заживления была значительно выше таковых при ПОН и ПОУ (по критерию Стьюдента различия достоверны, $p < 0,05$), что согласно критерию Фишера указывает на достоверную зависимость этого показателя от

выбора кишечного шва и, вероятно, может свидетельствовать о больших различиях в течении физиологических процессов, происходящих в зоне двухрядных анастомозов, в сравнении с однорядными (Таблица 2).

Таблица 2

Показатели вариабельности давления разрыва соустьев, сформированных прецизионными техниками и швом Альберта-Шмидена в разные сроки послеоперационного периода

Сроки исследования (сутки) и показатели вариабельности	Вид шва	ПОН	ПОУ	ДАШ
	1 сутки		103,00	74,33
		74,27		
3 сутки		7,00	37,33	108,33
		17,77		
5 сутки		41,33	30,33	146,33
		33,47		
14 сутки		72,33	22,33	219,00
		88,57		
30 сутки		36,33	16,33	373,00
		77,10		

Таким образом, разработанные и патогенетически обоснованные методики формирования межкишечных соустьев с использованием прецизионных швов, учитывают особенности биомеханики кишечного шва.

Задача повышения надежности кишечного шва в этих методах решается следующим образом. Во-первых, формирование прецизионных швов с использованием атравматичных шовных материалов позволяет достичь минимального развития воспалительной реакции в зоне соустья за счет точного сопоставления слоев и наименьшей травматизации тканей. Кроме того, в предложенных методиках анастомозирования травмирование мышечного слоя минимально, поскольку он захватывается лишь в половине швов, способствуя прецизионной аппроксимации слоев стенки кишки и сохранению адекватного кровоснабжения зоны анастомоза, что создает условия для ранней и полноценной репарации. Во-вторых, прочность прецизионных соустьев обеспечивается вовлечением подслизистого слоя в каждый шов и на конец, отсутствие прокольных каналов в слизистой и серозной оболочках благоприятствует сохранению биологической герметичности соустья.

В связи с вышеизложенным мы рекомендуем прецизионные методики формирования межкишечных соустьев с применением усовершенствованных нами технических приемов к широкому использованию в клинической хирургической практике.

ВЫВОДЫ

Однорядная прецизионная техника является приоритетным способом формирования соустьев. Вариабельность показателя давления разрыва при формировании анастомозов со швом Альберта-Шмидена на всех сроках их заживления была значительно выше таковых при использовании микрохирургической техники, что указывает на достоверную зависимость этого показателя от выбора кишечного шва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Li G., Xu Y., Zhang Y., Zhang F., Wang Q., Ma Q. Efficacy of single-layer continuous suture of the posterior wall in anastomosis involving a difficult location of the digestive tract. *Oncology Letters*. 2014;4(8):1567-1574. doi: 10.3892/ol.2014.2397
- Moug S.J., Henderson N., Tiernan J., Bisset C. N., Ferguson E., Harji D., Maxwell-Armstrong C., MacDermid E., Acheson A. G., Steele R. J. C., Fearnhead N. S. The colorectal surgeon's personality may influence the rectal anastomotic decision. *Colorectal Disease*. 2018;11(20):970-980. doi: 10.1111/codi.14293
- Bhargava G., Singh H., Singh J. Single or double layer intestinal anastomosis? *International Surgery*

Journal. 2016;3(4):2173-2176. doi: 10.18203/2349-2902.isj20163595

4. Pinkney T. D, Battersby N., Bhangu A., Chaudhri S. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Colorectal Disease*. 2017;8(19):e296-e311. doi: 10.1111/codi.13646

5. Frasson M., Granero-Castro P., Rodríguez J. L. R., Flor-lorente B. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;1(31):105-114. doi:10.1007/s00384-015-2376-6

6. Baumann P., Kim J., Ahn S-H., Kim H-H. Mid-term absorbable monofilament is safe and effective for gastrointestinal anastomosis – PROMEGAT - A single-arm prospective observational study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018;3(30):1-6. doi: 10.1016/j.amsu.2018.04.003

7. Agrawal A., Jain A.K. To Analyze Variables Considered as Potential Risk Factors for Gastro Intestinal Anastomotic Leaks. *International Journal of Contemporary Medicine, Surgery and Radiology*. 2018;4(3):D87-D89. doi: 10.21276/ijcmsr.2018.3.4.20

8. Goulder F. Bowel anastomoses: The theory, the practice and the evidence base. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;9(4):208–213. doi: 10.4240/wjgs.v4.i9.208

9. Nemma S.K., Singh S., Rana A. P. S., Kapoor R. Small intestine anastomosis by full thickness, single layer and interrupted suture technique: results of a comparative study. *International Surgery Journal*. 2019;3(6):675. doi: 10.18203/2349-2902.isj20190813

10. Каган И.И., Третьяков А. А., Есипов В. К. Принципы и экспериментально-морфологическое обоснование микрохирургического кишечного шва. *Оренбургский медицинский вестник*. 2015;3(3-11):29-34.

11. Каган И. И., Третьяков А. А. Принципы и возможности применения микрохирургических технологий в восстановительной хирургии желудочно-кишечного тракта. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2016;19(1-56):41-46. doi: 10.17223/1814147/56/6

12. Третьяков А. А., Каган И. И., Щетинин А. Ф., Воронов Д. Ю., Карабасов А. Е., Никитенков А. Г., Неверов А. Н. Микрохирургические межорганные анастомозы в абдоминальной хирургии. *Оренбургский медицинский вестник*. 2013;1(3):25-29.

13. Третьяков А. А., Каган И. И., Щетинин А. Ф. Теоретические и практические аспекты микрохирургических антирефлюксных желудочно-кишечных анастомозов при резекции желудка. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(4-16):17-23.

14. Патент Украины на полезную модель №32940 / 10.06.08. Бюл. №11. Резанов П.А., Каминский И.В. Способ формирования анастомоза на желудочно-кишечном тракте. Доступно по: <https://library.uipv.org/document?fund=2&id=120403&name>. Ссылка активна на 21.06.2020.

15. Патент Украины на полезную модель №119073 / 11.09.17. Бюл. № 17. Резанов П. А., Гривенко С. Г. Способ формирования анастомоза на желудочно-кишечном тракте. Доступно по: <https://library.uipv.org/document?fund=2&id=239047&name>. Ссылка активна на 21.06.2020.

16. Ахметзянов Ф. Ш., Егоров В. И., Фомин А. И., Кокшин А. В. Прогностическая модель несостоятельности швов колоректального анастомоза. *Новости хирургии*. 2018;26(6):707-714. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.707

REFERENCES

1. Li G., Y. Xu Y., Zhang Y., Zhang F., Wang Q., Ma Q. Efficacy of single-layer continuous suture of the posterior wall in anastomosis involving a difficult location of the digestive tract. *Oncology Letters*. 2014;4(8):1567-1574. doi:10.3892/ol.2014.2397

2. Moug S. J., Henderson N., Tiernan J., Bisset C. N., Ferguson E., Harji D., Maxwell-Armstrong C., MacDermid E., Acheson A. G., Steele R. J. C., Fearnhead N. S. The colorectal surgeon's personality may influence the rectal anastomotic decision. *Colorectal Disease*. 2018;11(20):970-980. doi: 10.1111/codi.14293

3. Bhargava G., Singh H., Singh J. Single or double layer intestinal anastomosis? *International Surgery Journal*. 2016;3(4):2173-2176. doi:10.18203/2349-2902.isj20163595

4. Pinkney T. D, Battersby N., Bhangu A., Chaudhri S. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Colorectal Disease*. 2017;8(19):e296-e311. doi: 10.1111/codi.13646

5. Frasson M., Granero-Castro P., Rodríguez J. L. R., Flor-lorente B. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;1(31):105-114. doi:10.1007/s00384-015-2376-6

6. Baumann P., Kim J., Ahn S-H., Kim H-H. Mid-term absorbable monofilament is safe and effective for gastrointestinal anastomosis – PROMEGAT - A single-arm prospective observational study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018;3(30):1-6. doi: 10.1016/j.amsu.2018.04.003

7. Agrawal A., Jain A.K. To Analyze Variables Considered as Potential Risk Factors for Gastro Intestinal Anastomotic Leaks. *International Journal of Contemporary Medicine, Surgery and Radiology*. 2018;4(3):D87-D89. doi:10.21276/ijcmr.2018.3.4.20
8. Goulder F. Bowel anastomoses: The theory, the practice and the evidence base. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;9(4):208–213. doi:10.4240/wjgs.v4.i9.208
9. Nemma S.K., Singh S., Rana A. P. S., Kapoor R. Small intestine anastomosis by full thickness, single layer and interrupted suture technique: results of a comparative study. *International Surgery Journal*. 2019;3(6):675. doi:10.18203/2349-2902.isj20190813
10. Kagan I. I., Tretyakov A. A., Esipov V. K. Principals and experimental morphological basis of microsurgical intestinal suture. *Orenburg medical herald*. 2015;3(3-11):29-34. (In Russ).
11. Kagan I. I., Tretyakov A. A. Principles and possibilities of microsurgical technologies use in reconstructive surgery of the gastrointestinal tract. *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2016;19(1-56):41-46. doi:10.17223/1814147/56/6. (In Russ).
12. Tretjakov A. A., Kagan I. I., Schetinin A. F., Voronov D. J., Karabasov A. E., Nikitenkov A. G., Neverov A. N. Microsurgical between organs anastomoses in abdominal surgery. *Orenburg medical herald*. 2013;I(3):25-29. (In Russ).
13. Tretyakov A. A., Kagan I. I., Schetinin A. F. Experimental substantiation and clinical application of microsurgical antireflux gastrointestinal anastomoses in gastric resection. *Orenburg medical herald*. 2016;4(4-16):17-23. (In Russ).
14. Patent UA № 32940 / 10.06.2008. Bul. №11. Rezanov P. A., Kaminsky I. V. The method for formation of the anastomosis of the gastrointestinal tract. Available at: <https://library.uipv.org/document?fund=2&id=120403&name>. Accessed 21.06.2020.
15. Patent UA № 119073 / 11.09.17. Bul. №17. Rezanov P. A., Hryvenko S. H., Rezanov P. A, Hryvenko S.H. The method for formation of the anastomosis of the gastrointestinal tract. Available at: <https://library.uipv.org/document?fund=2&id=239047&name>. Accessed 21.06.2020.
16. Akhmetzyanov F. Sh., Egorov V. I., Fomin A. I., Kokshin A. V. Prognostic model of colorectal anastomosis sutures failure. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(6):707-714. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.707(In Russ).

ГЕМОРРОЙ У ДЕТЕЙ

Хамраев А. Ж.¹, Жураев Ш. Ш.¹, Акмоллаев Д. С.²

¹Кафедра госпитальной хирургии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, ул. Богишамол, 223, Юнусабдский район, Ташкент, Узбекистан

²Кафедра детской хирургии с курсом урологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Акмоллаев Дилявер Сейдаметович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом урологии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», e-mail: akmollaev@mail.ru

For correspondence: *Akmollaev S. Dilaver, Dr. Sci. Med., professor of the department of pediatric surgery with the course of urology of Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: akmollaev@mail.ru*

Information about authors:

Akmollaev D. S., <http://orcid.org/0000-0002-8581-8295>

Juraev Sh. Sh., <https://orcid.org/0000-0001-7435-0861>

Khamraev A. G., <http://orcid.org/0000-0002-8816-6608>

РЕЗЮМЕ

Расширение геморроидальных вен у детей довольно редкая патология. Авторы провели сравнительный анализ клинической картины и результатов лечения 46 детей в возрасте от 1 до 18 лет. Основными причинами геморроя были: упорные запоры – у 39,1% больных, диарея – у 21,7%, двухмоментный акт дефекации – у 13%, спортивные перегрузки – у 13%, приступы кашля – у 6,5%, напряженное мочеиспускание, обусловленное нарушениями мочеоттока – у 6,5% и др. В группе детей до 3-х лет более эффективной оказалась консервативная терапия у 70,2%, рецидивы отмечены у 5,5% детей.

У 9 детей (24,3%) безуспешность консервативного лечения явилась показанием к геморроидэктомии. После проведенной хирургической коррекции рецидивы не наблюдались. Выбор методов лечения с учетом возрастных особенностей детей позволил авторам получить хорошие результаты.

Ключевые слова: геморрой, особенности диагностики, консервативное лечение и хирургическое лечение.

HEMORRHOIDS IN CHILDREN

Khamraev A. J.¹, Zhuraev S. S.¹, Akmollaev D. S.²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Expansion of hemorrhoidal veins in children is a rather rare pathology. The authors conducted a comparative analysis of the clinical picture and treatment results of 46 children aged 1 to 18 years. The main causes of hemorrhoids were persistent constipation in 39,1% of patients, diarrhea in 21,7%, a two-stage act of defecation in 13%, sports overload in 13%, coughing attacks in 6.5%, and intense urination, due to urinary tract disorders – in 6,5% and others.

In the group of children under 3 years of age, conservative therapy was more effective in 70,2%, relapses were noted in 5,5% of children.

In 9 children (24,3%), the failure of conservative treatment was an indication for hemorrhoidectomy. After surgical correction, relapses were not observed. The choice of treatment methods taking into account the age characteristics of children allowed the authors to get good results.

Key words: hemorrhoids, diagnostic features, conservative treatment and surgical treatment.

Геморрой является самым распространенным и полиэтиологическим проктологическим заболеванием у взрослых. Удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41%. Однако, частота его встречаемости и причины развития в детском возрасте мало изучены [1; 2; 3; 15]. У детей геморрой встречается гораздо реже и может достигать 8% всех заболеваний толстой кишки и промежности [3; 7; 11; 12; 13].

Известно, что развитие дистрофических процессов в общей продольной мышце подслизистого слоя прямой кишки и связке Паркса, удерживающих кавернозные тельца в анальном кана-

ле, приводит к постепенному, но необратимому смещению геморроидальных узлов в дистальном направлении. Согласно данным Капулера, уже у новорожденных детей выявляются мелкие кавернозные вены, изредка имеющие многомерное строение, однако развиты они очень слабо. В возрасте от нескольких месяцев до года в подслизистом слое заднепроходных столбов обнаруживаются мелкие шаровидные вены, выявить их довольно трудно.

У детей возникновение геморроя часто связывают с нарушениями актов дефекации. При двухмоментной дефекации содержимое кишечника выбрасывается за два и более раза с разными интер-

валами. При этом между первым и вторым разом дефекации проходит 10–15 минут и более. Ребенок бесплодно продолжает натуживаться, что приводит к повышению внутрибрюшного давления при расслабленном сфинктере и пустой прямой кишке. Частое повторение этого процесса при наследственно-врожденной неполноценности венозной сети малого таза могут привести к развитию геморроя. Поэтому среди всех причин геморроя у детей двухмоментный акт дефекации занимает основное место [4; 5; 6; 8; 10; 11; 12; 14].

Таким образом, учитывая редкость данной патологии у детей, особенности клинического проявления, диагностики и лечения требуют дальнейшего изучения.

Цель: предложить оптимальный способ диагностики и комплексного лечения геморроя у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В связи с поставленной целью проведено изучение результатов лечения 46 больных детей с геморроем в возрасте: до 1 года – 1 (2,2%); 1–3 лет – 8 (18%); 3–6 лет – 25 (54%); 7–12 лет – 6 (13%); 13–18 лет – 6 (13%). Выявлен наружный геморрой – у 43 (72,7%), внутренний – у 3 (4,5%). Мальчиков было 34 (77,3 %), девочек – 10 (22,7%). Среди всех детей с геморроем транзиторное состояние было у 10 (25%) и постоянное – у 34 (75%). Оперативное лечение проведено у 9 больных. Локализацию (подушки) узлов определяли по часовому циферблату в положении лежа на спине.

Всем больным проводились общефизикальные, лабораторные и специальные (ортостатическая физическая нагрузка, аноскопия и ректоскопия, УЗИ, полипозиционная ирригография) методы. Оценка состояния больных проводилась с использованием классификации А. М. Аминова (1971).

УЗИ доплером изучали сосудистые нарушения тазового дна, при полипозиционной ирригографии дефекты фиксации толстой кишки. При ректороманоскопии оценивалось состояние слизистой прямой и сигмовидной кишки, приводящей к моторно-эвакуаторному нарушению или двухмоментному акту дефекации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучены особенности клинических проявлений, диагностики и отдаленные результаты лечения геморроя у 46 больных на основе катамнестического и комплексного методов клинического обследования. Высокая частота патологии отмечена в дошкольном и в школьном возрасте. В анамнезе у 13 (28,6%) больных детей выявлено наличие геморроя у родителей.

Основными причинами геморроя были: упорные запоры – у 39,1% больных, диарея – у 21,7%, двухмоментный акт дефекации – у 13%, спортив-

ные перегрузки – у 13%, приступы кашля – у 6,5%, напряженное мочеиспускание, обусловленное нарушениями мочеоттока – у 6,5%. Эти факторы приводили к повышению внутрибрюшного давления и расслаблению наружного сфинктера (зияние ануса), что на фоне имеющейся врожденной неполноценности венозной сети малого таза способствовали образованию геморроя у детей.

При первичной диагностике во время ректального осмотра геморроидальные узлы чаще локализовались на 4, 7 и 11 часах условного циферблата. На 2–5 часах – у 16 (34,8%); на 6–9 часах – у 19 (41,3%) и на 10–12 часах 11 (23,9%) (рис. 1а, б, в.).



Рис.1а. Варианты локализации геморроя у детей.

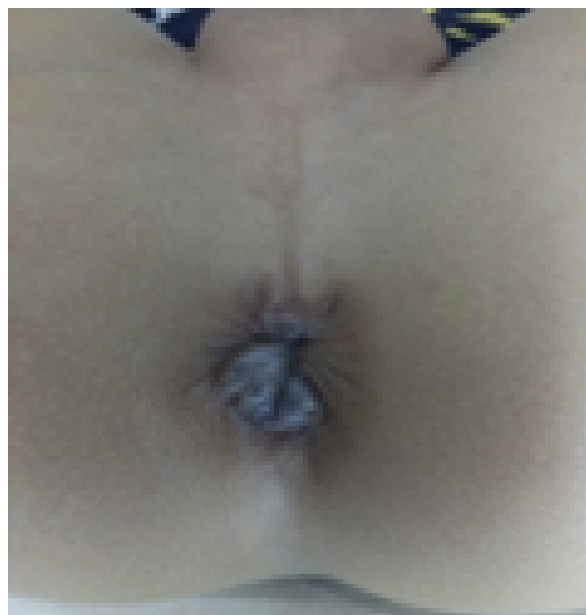


Рис.1б. Варианты локализации геморроя у детей.

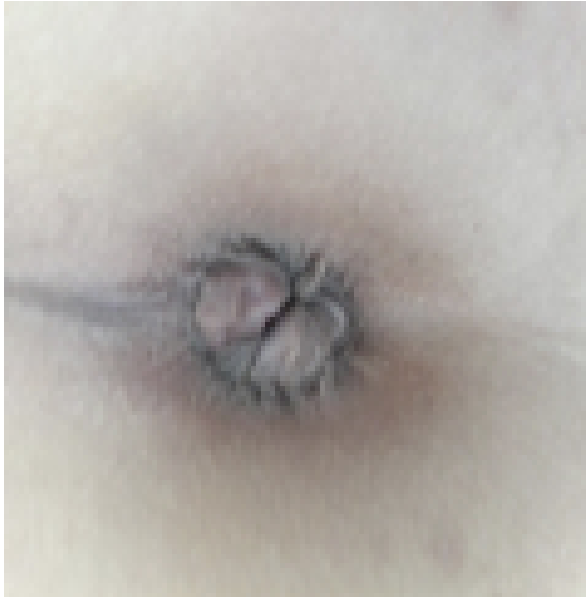


Рис.1в. Варианты локализации геморроя у детей.

Подобные типичные локализации геморроидальных узлов свидетельствовали о врожденном генезе заболевания у детей.

Размеры геморроидальных узлов были от 0,5 см до 2,5 см в диаметре. У 28 (63%) больных выявлен один узел, у 10 (22%) – два узла, у 5 (11%) – три и у 1 (2,2%) – более трех.

Выпячивание геморроидальных узлов после ортостатической нагрузки (приседания) имели постоянный характер у 39 (86,4%) больных, у 6 из них (11,3%) был выявлен тромбоз геморроидальных узлов. Транзиторный характер отмечен у 7 детей (13,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Геморрой у детей имел отличия в клинической картине от заболевания у взрослых и характеризовался стертой симптоматикой. Отмечалось чувство дискомфорта в области заднего прохода. К этому симптому у детей школьного возраста присоединялся зуд. Боли у детей школьного и старшего возраста появлялись обычно позднее.

Первым симптомом геморроя у детей были увеличения узлов. При присоединения воспалительных явлений (трещины или язвы), тромбозе, а также при ущемления геморроидальных узлов отмечались боли.

При тромбозе у детей старшего возраста дефекация была затруднена и болезненна. Пальпаторно воспаленные геморроидальные узлы болезненны и плотны на ощупь. Палец мизинец с трудом вводился в заднепроходное отверстие из-за увеличения узлов и болезненности анального кольца. Температура тела повышалась до 37°C. Геморроидальные кровотечения отсутствовали.

У 18 (40,9%) детей дошкольного и школьного возраста, в анамнезе которых имелись упорные запоры, при ирригографии установлены долихосигма и мегаректум. У больных с усиленной диареей при ректороманоскопии выявлена картина хронического проктита, проктосигмоидита и дисбактериоза кишечника.

Лечение геморроя у детей состояло из комплекса консервативных и оперативных мероприятий.

В состав комплекса консервативного лечения входили: диетотерапия, нормализация опорожнения кишечника, механическое очищение кишечника с помощью клизмы, медикаментозное обезболивание, физиотерапевтические процедуры и динамическое наблюдение.

При консервативном лечении больных с геморроем одновременно лечили основное заболевание, являющееся его причиной. Проводились очистительные и лечебные клизмы с раствором ромашки. В течение 7 дней вставлялись ректальные свечи антигеморана 2 раза – утром и вечером. В первые три дня при наличии воспалительного отека в узлах назначался светодиодный лазер (СДЛ) в течение 7 дней. После проведения 1–2 курсов отмечался положительный эффект. Тактические и технические особенности хирургического лечения были вызваны возрастным аспектом.

В тактическом плане у детей раннего возраста (1–3 года) в связи отсутствием экстренных клинических проявлений (ректальное кровотечение) угрожающих состоянию ребенка, показаний к оперативному лечению не было. Геморрой в этом возрасте в основном был транзиторного характера, поэтому подлежал консервативному лечению и динамическому наблюдению. Кровотечения из прямой кишки отмечались у 17 (36,9%) пациентов и были вызваны эрозивным катаральным проктосигмоидитом, дисбактериозом кишечника и трещинами заднего прохода.

Детям дошкольного возраста назначались лечебные клизмы с раствором ромашки, свечи (антигеморан) и мази (проктозан) на область геморроидального узла. Это ускоряло восстановление кровообращения и уменьшение застоя в тазовых органах. Укреплялась мускулатура тазовой диафрагмы, что способствовало исчезновению геморроидальных узлов.

У детей школьного и старшего возраста основной акцент был направлен на профилактику и лечения запоров. При назначении диеты рекомендовались овощи, фрукты, черный хлеб и жидкая пища. Клизмы при этом являлись активным методом профилактики и лечения геморроя.

Длительность консервативных мероприятий сроком 3–6 месяцев приводила к излечению больных. Однако у 9 (26%) больных подобная тактика не дала желаемых результатов.

Хирургическое лечение геморроя проведено у 9 (26%) пациентов. У 2 детей была выполнена срочная геморроидэктомия в связи с острым тромбозом геморроидальных узлов, в остальных 7 случаях дети оперированы по плановым показаниям. В зависимости от характера выявленной патологии, ставились абсолютные и относительные показания к геморроидэктомии. Абсолютными показаниями были наличие больших и сливающихся варикозных узлов, часто выпадающих, вызывающих дискомфорт на фоне болевых ощущений с нарушениями акта дефекации. Относительными показаниями являлись не поддающиеся консервативному лечению одиночные или множественные напряженные наружные геморроидальные узлы. Оперативное лечение проводилось под общим обезболиванием.

Среди многочисленных способов геморроидэктомии в детском возрасте применяли только щадящие методы. При этом важным моментом выбора являлась оценка состояния основания ножки геморроидальных узлов.

При узком основании ножки геморроидального узла последний захватывали зажимом и, оттягивая вверх, циркулярно иссекали и ушивали у основания нитью викрил 5/0. Погружали культю в рану, которую ушивали продольно непрерывными швами этой же нитью. Подобная операция выполнена у 4 больных. Рецидивов не отмечалось.

При широком основании одиночных или множественных узлов после циркулярного иссечения, последний оттягивали вверх по частям и зашивали нитью викрил 5/0. Рану ушивали непрерывными швами поперечно. Для предупреждения болей в послеоперационном периоде у основания операционной раны и вокруг вводился циркулярно на кожно-слизистый переход 2% раствор новокаина 3–5 мл. Подобная операция нами выполнена у 5 больных.

После операции в задний проход вводился катетер Фолея (№ 28–30) большого размера, и вокруг области операционной раны вставляли турунду, пропитанную бальзамом Бакстимса.

В послеоперационном периоде больные в первые 3 суток получали обезболивающую терапию. Газоотводная трубка удалялась на 5–7 день. Положительные результаты хирургического лечения отмечены во всех случаях. В отдаленном периоде рецидивов не наблюдалось.

Таким образом, из 46 больных геморроем после консервативного лечения хорошие результаты отмечены у 37. Показаниями к хирургическому лечению геморроя у 9 детей были безуспешность курса комплекса консервативных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Геморрой у детей наиболее часто встречается в дошкольном и школьном возрасте.

2. Основными причинами геморроя были: упорные запоры – у 39,1% больных, диарея – у 21,7%, двухмоментный акт дефекации – у 13%, спортивные перегрузки – у 13%, приступы кашля – у 6,5%, напряженное мочеиспускание, обусловленное нарушениями мочеоттока – у 6,5% и др.
3. Наиболее эффективным методом лечения геморроя у детей до 3-х лет являются консервативные мероприятия.
4. Показаниями к операции являются безуспешность консервативного лечения, наличие больших часто выпадающих, ущемляющихся варикозных узлов, которые нарушают акт дефекации. У детей применяются более щадящие методы геморроидэктомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузов Р. В. Заболевания вен таза у детей. Клинические проявления, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/zabolevaniya-ven-taza-u-detei-klinicheskie-proyavleniya-diagnostika-lechenie>. Ссылка активна на 15.07.2020.
2. Генри М., Свош М. Колопроктология и тазовое дно. М.: Медицина; 1988:232–255.
3. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой: Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2010.
4. Гончарук Р. А., Стегний К. В. Лечение больных хронической геморроидальной болезнью III–IV стадии. Хирургия. 2013;5:8–11.
5. Джавадов Э. А., Халилова Л. Ф. Геморроидальная болезнь, сопровождающаяся анальным пролапсом, и методы ее лечения. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2014;3:43–48.
6. Загрядский Е. А. Трансанальная дезартеризация в лечении геморроидальной болезни. М.: ГЭОТАР. Медиа; 2015.
7. Ливзан М. А. Геморрой: причины, симптомы, диагностика и подходы к терапии. Лечащий врач. 2014;6:84–86.
8. Макаров И. В., Долгих О. Ю. Частная проктология. Геморрой: учеб. пособие. М.: Форум; 2015.
9. Минушкин О. Н. Современные возможности комплексного консервативного лечения хронического геморроя. Лечащий врач. 2014;8:7–11.
10. Ривкин В. Л. Амбулаторное лечение геморроя. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2014;55–56(3–4):35–37.
11. Титов А. Ю. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склеротерапией при

лечения больных хроническим геморроем. Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2013;48(4):47–49.

12. Цуканов Ю. Т., Цуканев А. Ю., Левданский Е. Г. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(2):94–100.

13. Farid Imanzadeh, Javad Ghoroubi at all External hemorrhoids in children. Journal of Surgery Pakistan (International). 14 (2) April - June 2009.

14. Chakraborty P. S., Roja Varanasi, Majumdar1 A. K., Kishan Banoth, Sunil Prasad, Ghosh4 M. S., Sinha M. N., Ravi Chandra Reddy Vikram G. Effect of homoeopathic LM potencies in acute attacks of haemorrhoidal disease: a multicentric randomized single blind placebo control ledtrial. Indian Journal of Research in Homoeopathy. 2913;7(2). doi :10.4103/0974-7168.116630

15. Pierce J., Matthews J., Stanley P. Perirectal arteriovenous malformation treated by angio embolization and low anterior resection. J. Pediatr. Surg. 2010;45(7):1542–1545. doi :10.1016/ j. jpedisurg. 2010.03.26.

REFERENCES

1. Garbuzov R. V. Diseases of the pelvic veins in children. Clinical manifestations, diagnostics, treatment: [dissertation]. med. sciences. M.; 2013. Available at: <https://www.dissercat.com/content/zabolevaniya-ven-taza-u-detei-klinicheskie-proyavleniya-diagnostika-lechenie>. Accessed June 15, 2020. (In Russ).

2. Henry M., Swash M. Coloproctology and the pelvic floor. M.: Medicine; 1988:232–255. (In Russ).

3. Vorobiev G. I., Shelygin Yu. A., Blagodarny L. A. Hemorrhoids: A Manual. 2nd ed., Revised. and add. M.: Litterra; 2010. (In Russ).

4. Goncharuk R. A., Stegnyy K. V. Treatment of patients with stage III – IV chronic hemorrhoidal disease. Surgery. 2013;5: 8–11. (In Russ).

5. Dzhavadov É. A., Khalilova L. F. Hemorrhoidal disease accompanied by anal prolapses and its

treatment methods. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2014;3: 43–48 (In Russ).

6. Zgryadsky E. A. Transanal dearterization in the treatment of hemorrhoidal disease. M.: GEOTAR. Media; 2015. (In Russ).

7. Livzan M. A. Haemorrhoids: causes, symptoms, diagnostics and approaches to therapy. Attending doctor. 2014;6:84–86. (In Russ).

8. Makarov I. V., Dolgikh O. Yu. Private proctology. Hemorrhoids: Textbook. allowance. M.: Forum; 2015. (In Russ).

9. Minushkin O. N. Up-to-date possibilities of complex conservative treatment of chronic haemorrhoids. Attending doctor. 2014;8:7–11. (In Russ).

10. Rivkin V. L. Outpatient treatment of hemorrhoids. Inpatient replacement technologies: Outpatient surgery. 2014;55–56(3–4):35–37. (In Russ).

11. Titov A. Yu. Desarterization of internal hemorrhoids with sclerotherapy in the treatment of patients with chronic hemorrhoids. Outpatient surgery. Stationary replacement technologies. 2013;48(4):47–49 (In Russ).

12. Cukanov Ju. T., Cukanov A. Ju., Levdanskiy E. G. Lesion of the pelvic organs with secondary varicose veins of the small pelvis. Angiology and Vascular Surgery. 2015;21 (2):94–100 (In Russ).

13. Farid Imanzadeh, Javad Ghoroubi at all External hemorrhoids in children. Journal of Surgery Pakistan (International). 14 (2) April - June 2009.

14. Chakraborty P. S., Roja Varanasi, Majumdar1 A. K., Kishan Banoth, Sunil Prasad, Ghosh4 M. S., Sinha M. N., Ravi Chandra Reddy Vikram G. Effect of homoeopathic LM potencies in acute attacks of haemorrhoidal disease: a multicentric randomized single blind placebo control ledtrial. Indian Journal of Research in Homoeopathy. 3013;7(2). doi :10.4103/0974-7168.116630.

15. Pierce J., Matthews J., Stanley P. Perirectal arteriovenous malformation treated by angio embolization and low anterior resection. J. Pediatr. Surg. 2010;45(7):1542–1545. doi :10.1016/ j. jpedisurg. 2010.03.26.

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА У ДЕТЕЙ – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Крюгер Е. А., Рымаренко Н. В., Бобрышева А. В.

Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Крюгер Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

For correspondence: Elena A. Kruger, PhD, assistant professor of Pediatrics with the course of children's infectious diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

Information about authors:

Kruger E. A., <http://orcid.org/0000-0002-0378-1514>

Rymarenko N. V., <http://orcid.org/0000-0002-6288-7300>

Bobrysheva A. V., <http://orcid.org/0000-0002-7056-8270>

РЕЗЮМЕ

Синдром Стивенса-Джонсона является одной из тяжелых форм течения многоформной экссудативной эритемы. Характеризуется поражением кожных покровов площадью до 10% от всей поверхности тела, с обязательным поражением слизистых оболочек и риском развития септического процесса. Синдром Стивенса-Джонсона относят к очень редкой патологии в педиатрической практике. Ежегодно регистрируется от 0,4-1,2 до 6 случаев на один миллион жителей. Данный синдром может встречаться в любом возрасте. Что касается детей, то ССД чаще возникает до пятилетнего возраста. Считается, что триггером для развития ССД у детей в 74-94% случаев – это употребление различных лекарственных препаратов, особенно высокой группы риска, а также возникновение инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей бактериально-вирусной этиологии. На сегодняшний день можно выделить 4 причины возникновения ССД: связь с лекарственными препаратами (прием антибактериальных препаратов, а именно пенициллинового ряда), влияние инфекционного поражения вирусно-бактериальной этиологии, наличие аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также наличие идиопатического ССД, когда причина не установлена.

Характерными высыпаниями при синдроме Стивенса-Джонсона являются мишеневидные высыпания с двумя или тремя зонами с образованием пузырей или булл. Преимущественная локализация данных высыпаний на разгибательных поверхностях рук и ног, на ладонях и стопах. У всех больных течение ССД сопровождалось ярко выраженными симптомами интоксикации в виде повышения температуры тела, отсутствием аппетита, головной болью, миалгиями и артралгиями.

Наиболее часто дифференцируют ССД у детей с течением герпетической инфекции с поражением кожных покровов и слизистых оболочек. В статье представлена дифференциальная диагностика элементов сыпи при синдроме Стивенса-Джонсона и герпетической инфекции у детей.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона, поражение кожи и слизистых оболочек, дети

STEVENS-JONSON SYNDROME IN CHILDREN - A LOOK AT THE PROBLEM

Kruger E.A., Rymarenko N.V., Bobrysheva A.V.

Department of Pediatrics with the course of children's infectious diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome is one of the most severe forms of exudative erythema multiforme. It is characterized by a lesion of the skin with an area of up to 10% of the entire surface of the body, with a mandatory lesion of the mucous membranes and the risk of developing a septic process. Stevens-Johnson syndrome is considered a very rare pathology in pediatric practice. From 0.4-1.2 to 6 cases per 1 million inhabitants are registered annually. This syndrome can occur at any age. As for children, SJS often occurs before the age of five. It is believed that the trigger for the development of SJS in children in 74-94% of cases is the use of various drugs, especially of a high risk group, as well as the occurrence of infections of both the upper and lower respiratory tract of bacterial-viral etiology. Today, there are 4 reasons for the occurrence of SJS: the relationship with drugs (taking antibacterial drugs, namely the penicillin series), the effect of infectious lesions of viral and bacterial etiology, the presence of autoimmune and oncological diseases, as well as the presence of idiopathic SJS when the cause is not established.

Typical rashes in Stevens-Johnson syndrome are target-like rashes with two or three zones with the formation of blisters or bulls. The predominant localization of these rashes on the extensor surfaces of the arms and legs, on the palms and feet. In all patients, the course of SJS was accompanied by pronounced symptoms of intoxication in the form of fever, absent of appetite, headache, myalgia and arthralgia.

SJS is most often differentiated in children with the course of herpes infection with lesions of the skin and mucous membranes. The article presents the differential diagnosis of elements of the rash in Stevens-Johnson syndrome and herpes infection in children.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, damage to the skin and mucous membranes, children

Под многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ) понимают острейшее воспалительное поражение кожных покровов и слизистых оболочек, сопровождающееся истинным полиморфизмом элементов в зоне поражения [1].

В 1922 году врачами Альбертом Мейсоном Стивенсом и Фрэнком Чэмблиссом Джонсоном впервые были зафиксированы и описаны в медицинской литературе два клинических случая возникновения у больных кожной сыпи, имеющий генерализованный характер, сопровождаемой лихорадкой, стоматитом и тяжелым гнойным конъюнктивитом [2]. Но только в конце 90-х годов прошлого века синдром Стивенса–Джонсона был выделен из многоформной экссудативной эритемы в самостоятельную нозологию и объединен с токсико-эпидермальным некрозом (ТЭН) (синдром Лайелла) в единый патологический процесс - ССД–ТЭН [3]. Кроме того, в зависимости от площади отслойки эпидермиса, ССД и ТЭН считаются как разные по тяжести варианты одного и того же заболевания: до 10 % поражения эпидермиса говорит в пользу ССД, от 10 до 30% - как промежуточная форма ССД–ТЭН («overlapping SJS–TEN») и более 30 % поражения свидетельствует о ТЭН [3 - 5].

Таким образом, под синдромом Стивенса–Джонсона понимают острое угрожающее состояние, которое характеризуется не только развитием тяжелой формы буллезной многоформной экссудативной эритемы с отслоением эпидермиса площадью до 10% от поверхности тела и сопровождается появлением на коже и слизистых оболочках болезненных эрозий, дисбалансом водно-электролитного обмена, но и повышением риска формирования септических осложнений.

Синдром Стивенса–Джонсона (Буллезная эритема многоформная, синдром Стивенса–Джонсона) относят к классу болезней кожи и подкожной клетчатки, блоку крапивница и эритема (L51.1 по МКБ-10).

Синдром Стивенса–Джонсона относят к очень редкой патологии в педиатрической практике. Ежегодно регистрируется от 0,4 - 1,2 до 6 случаев на один миллион жителей. Данный синдром может встречаться в любом возрасте. Что касается детей, то ССД чаще возникает у детей до пятилетнего возраста. У взрослых опасность заболевания возрастает после 20 - 40 лет [4, 6].

Для ССД характерен сезонный подъем заболеваемости преимущественно в зимний и ранний весенний периоды, что обусловлено повышением уровня вирусных и бактериальных инфекций в данные периоды. Кроме того, рост вирусных и бактериальных инфекций в данный период влечет за собой употреблением различных лекарственных препаратов, а значит, увеличивается риск связыва-

ния возникновения ССД с лекарственной аллергией (до 0,3% от всех случаев). Чаще заболевают мальчики, хотя имеются данные об отсутствии половых различий в возникновении ССД у детей. Уровень летальности при ССД может варьироваться от 16% до 25%. К группе высоко риска относят детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (считается, что у них риск развития ССД в 1000 раз выше, чем в общей популяции), а также онкологическими заболеваниями [4, 6].

Считается, что триггером для развития ССД у детей в 74 - 94% случаев – это употребление различных лекарственных препаратов, а также возникновение инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей бактериально-вирусной этиологии.

Выделяют четыре основные причины появления ССД [4].

К первой причине причисляют лекарственные препараты. Острое появление токсико-аллергической реакции наблюдается уже при использовании терапевтической дозы препарата. В половине случаев, примерно до 55%, ССД возникает на прием антибактериальных препаратов, а именно пенициллинового ряда. У 25% больных наблюдается четкая связь возникновения данного синдрома с использованием в терапии нестероидных противовоспалительных препаратов. Такие лекарственные препараты, как сульфаниламиды и витамины, а также использования местных анестетиков вызывают ССД в 10,8% и 6% случаев соответственно. Такие медикаментозные препараты, как противосудорожные средства (карбамазепин, ламотриджин), барбитураты и вакцины способны вызвать ССД в 18% случаев.

Ко второй группе факторов способных вызвать ССД относят разнообразные микроорганизмы. Доказана связь появления токсико-аллергической реакции при синдроме Стивенса–Джонсона не только с вирусными инфекциями (герпес, СПИД, грипп, гепатит и др.) и бактериальными возбудителями такими как *b*-гемолитический стрептококк группы А, дифтерии, микобактериями, но и микоплазмами, риккетсиями, а также грибковыми и протозойными микроорганизмами.

К третьей группе причин в возникновении ССД у детей относят аутоиммунные и онкологические заболевания, а также лейкозы.

К последней, четвертой группе относят, так называемый идиопатический синдром Стивенса–Джонсона, при котором установить истинную причину не удается, диагностируется в 25 – 50% случаев.

В зависимости от риска в формировании ССД у больных различают 3 группы медикаментозных препаратов [4]. В группу высокого риска включены аллопуринол, карбамазепин, котримоксазол и дру-

гие сульфонамиды, сульфасалазин, ламотриджин, невирапин, оксикам-производное нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (например, мелоксикам), фенобарбитал, фенитоин. К группе умеренного риска относят цефалоспорины, макролиды, хинолоны, тетрациклины, нестероидные производные уксусной кислоты противовоспалительные лекарственные средства (например, диклофенак).

К числу препаратов с низким уровнем развития ССД относятся такие как бета-блокаторы, ангиотензин-превращающий фермент ингибиторы, ингибиторы кальциевых каналов, тиазид диуретики, сульфонилмочевинные противодиабетические, инсулин, пропионовые кислотные производные нестероидные противовоспалительные лекарства (например, ибупрофен).

Имеются литературные данные, свидетельствующие о взаимосвязи с лекарственным индуцированием при ССД и аллелями HLA классов I и II главного комплекса гистосовместимости (МНС). Более того, в возникновении ССД играет и генетическая предрасположенность. Так, например, карбамазепин-индуцированный ССД связан с генотипированием HLA-B15: 02 в китайской популяции хань, тогда как ассоциация между HLA-B58: 01 и аллопуринол-индуцированным ССД была обнаружена в японской популяции [7 - 9]. Таким образом, риск развития ССД связан с применением в терапии лекарственных препаратов высокого риска, так и генетической предрасположенностью [4, 6].

Наличие разнообразных хронических очагов инфекции в организме ребенка, таких как синусита, тонзиллита, ДЖВП, но и появление состояний, приводящих к снижению иммунных реакций, повышает вероятность возникновения данного неотложного состояния.

На сегодняшний день в основе возникновения ССД лежит сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов. Именно он способствует к быстрому отслоению эпидермиса от дермы и появлению деструкции кожных покровов и слизистых оболочек. Связывание лиганда апоптоза с мембранной молекулой на поверхности кератиноцитов, а именно с антигеном APO-1/Fas (CD95) и индуцирует сигнал, ведущий к разрушению клеток. Помимо этого, активизируются различные ферменты, способствующие к разделению ДНК и разрушению клеток.

Данный факт разрушения клеток можно заблокировать собственными белками ингибиторами, такими как имеющие естественные анти-Fas-антитела, например внутривенные иммуноглобулины. Они способны к быстрейшему прекращению патологического процесса в коже и слизистых, тем самым способствуют прекращению дальнейшего отслоения эпидермиса.

Применение в лечении ССД моноклональных антител к Fas-рецепторам (анти-Fas) и моноклональных антител против цитокинов (анти-ФНО) является перспективным направлением в терапии данного состояния [4].

При гистологическом исследовании биопсийного материала обнаруживается некроз верхнего слоя эпидермиса, а также его отслоение от подлежащей базальной мембраны. Глубокие слои кожи отекают, с большим количеством иммунных комплексов [10].

По характеру клинических проявлений изменения на коже при ССД различаются на 4 морфологические группы [4, 6]. Представленные ниже морфологические группы элементов сыпи хорошо иллюстрированы на фотографиях больных детей, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РК «ДИКБ» города Симферополя.

В первую группу включают типичные мишеневидные, с четкими границами, пальпируемые образования, содержащие, по меньшей мере, три концентрических зон: центральная зона, средняя бледная зона и наружная четко очерченная. Данные элементы сыпи носят название типичных мишеневидных высыпаний и выявляются зачастую при минимальных клинических проявлениях (Фото 1).

Ко второй морфологической группе относят возвышающиеся, отечные мишеневидные образования, имеющие сходство с типичными мишеневидными элементами, однако содержащие исключительно две зоны. Данные образования являются атипичными с наличием или недостаточно очерченными границами (Фото 2).

К третьей группе относят плоские атипичные мишеневидные непальпируемые образования. Данные элементы сыпи имеют две зоны поражения с наличием или отсутствием плохо очерченных границ (Фото 3).

К последней, 4 морфологической группе относят непальпируемые пятнистые элементы с наличием или отсутствием пузырей, а также присутствием красного или пурпурного цвета неправильной формы пятен различного размера (Фото 4).



Фото 1. Типичные мишеневидные высыпания при синдроме Стивенса-Джонсона

2020, том 23, № 3

Однако, не стоит забывать, что при любой морфологической форме могут наблюдаться пузырьковые элементы сыпи или буллы (Фото 5).

В свою очередь, в зависимости от превалирования того или иного элемента сыпи и зоны поражения были выделены 5 групп [6].

1. Буллезная многоформная эритема: характерно присутствие булл менее чем 10% от поверхности, с наличием ограниченных типичных мишеневидных образований, или присутствия атипичных возвышающихся элементов.
2. Синдром Стивенса-Джонсона: характерно поражение не более чем 10% от поверхности, с присутствием распространенных пятнистых элементов сыпи, или наличия только мишеневидных возвышающихся образований.
3. Пограничное состояние между Синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом (синдром Лайелла): характерно отслойка эпидермиса от 10% до 30%, с тенденцией к распространению пятнистых элементов, или наличие мишеневидных возвышающихся элементов.
4. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла): наличие ограниченного поражения эпидермиса более чем 30%, характеризующееся присутствием распространенными пятнистыми элементами, или возвышающимися мишеневидными элементами.
5. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла): характерно поражение эпидермиса без ограниченного поражения более чем 10% с отсутствием пятнистых и мишеневидных образований сыпи.

Наиболее часто для большинства лекарств, вызывающих островоспалительные реакции при ССД, существует интервал между фактом употребления веществ и появления первых признаков и симптомов - от 4 до 28 дней. Кроме того, значительный риск развития ССД наблюдается впервые 2 месяца лечения препаратами риска на постоянной основе. Как указывалось выше, у большинства больных возникновению ССД предшествовали инфекции верхних дыхательных путей вирусно-бактериальной этиологии. Отмечается повышение температура тела до фебрильных цифр, появляется общепротоксикационный синдром в виде сонливости, головной боли, болями в мышцах и суставах, а также сухого кашля и боли в горле. У некоторых детей могут наблюдаться диспептический синдром в виде рвоты и диареи.

В большинстве случаев, поражение кожи и слизистых оболочек при ССД возникает остро, часто



Фото 2 Атипичные мишеневидные высыпания при синдроме Стивенса-Джонсона.



Фото 3. Высыпания, характерные для 3 морфологической группы при синдроме Стивенса-Джонсона.



Фото 4. Высыпания, характерные для 4 морфологической группы при синдроме Стивенса-Джонсона.



Фото 5. Пузырьковые элементы сыпи при синдроме Стивенса-Джонсона

на 4 - 6 день болезни. Наиболее часто наблюдаются симметричные высыпания на разгибательных поверхностях предплечий, голеней, тыла кистей и стоп, а также на лице и половых органах, равно как и на слизистых оболочках.

В остром периоде заболевания у больных появляется отечность, с возникновением локализованных уплощенных папул розово-красного цвета с четкой округлой формы, которые могут достигать размером от нескольких миллиметров до 2–5 см в диаметре. Эти образования содержат две зоны. Внутренняя зона имеет серовато-синюшный цвет, может содержать в центре пузырь с серозным или геморрагическим содержимым. Наружная зона имеет красный цвет. На губах, щеках и нёбе быстро распространяется эритема, пузыри и эрозивные участки, которые в дальнейшем покрываются желтовато-серым налетом. После вскрытия пузырей на коже и слизистых оболочках выявляются сплошные кровотокащие, очень болезненные локализованные очаги (Фото 6).

Высыпания различного характера у больных ССД сопровождаются выраженным жжением и зудом. В патологический процесс могут вовлекаться практически все слизистые оболочки. Как правило, поражаются слизистые ротовой полости, носа, глаз и половых органов, а также обязательно красная кайма губ. У некоторых больных отмечается поражение перианальной области и слизистая гениталий. В очень тяжелых случаях течения ССД у детей могут развиваться бронхолит, колит и проктит. Обращает на себя внимание, что при вовлечении в процесс слизистой оболочки ротовой полости и красной каймы губ, больные не могут разговаривать и принимать пищу, а также отмечается обильное слюноотделение. На красной кайме губ быстро развиваются толстые темно-коричневые корки с геморрагическим содержимым. У мальчиков может развиваться уретрит, у девочек –



Фото 6. Поражение кожи и слизистых у ребенка 7 лет при синдроме Стивенса-Джонсона.

вульвовагинит. На кожных покровах отмечаются типичные мишеневидные элементы сыпи. Тем не менее, в течение нескольких часов на этих местах возникают крупные пузыри и буллы – их размер может достигать ладони взрослого человека, особенно при слиянии нескольких пузырей или булл. У больных регистрируется резко положительный симптом Никольского и Асбо-Ганзена [6]. Появившиеся пузыри и буллы легко вскрываются и образуют значительные, ярко-красного цвета, эрозированные мокнущие поверхности. По краям отмечается «эпидермальный воротник» в виде обрывок покрышек пузырей. У значительного числа больных эти высыпания появляются именно на коже ладоней и стоп.

В случае поражении глаз, у большинства больных может развиваться конъюнктивит, кератит, блефароконъюнктивит. При ССД повышается риск возникновения язвы роговицы и увеита. У всех больных поражение кожных покровов и слизистых оболочек сопровождается ярко выраженными сим-

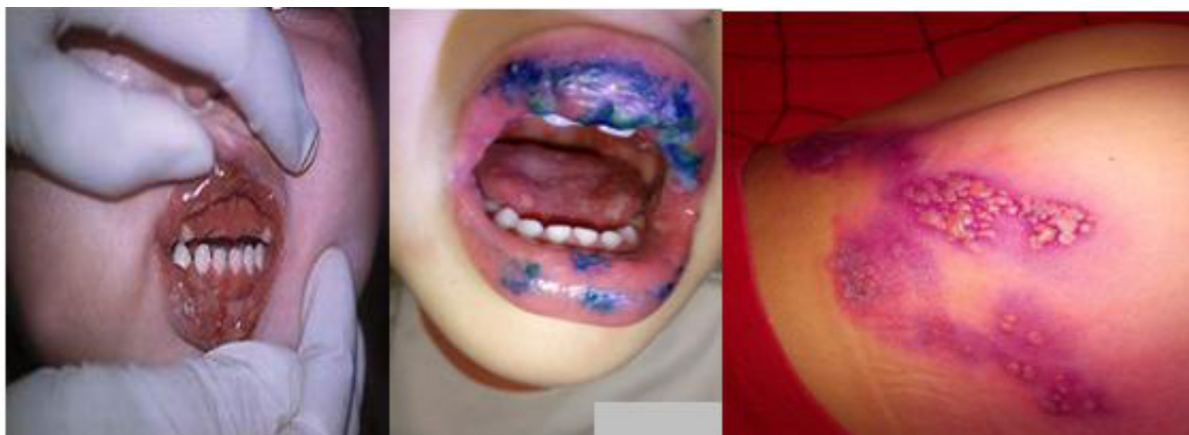


Фото 7. Герпетическое поражение кожных покровов и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса и опоясывающего герпеса.

птомами интоксикации - лихорадки, головной боли, снижение или отсутствие аппетита и болью в суставах.

Патологический процесс с вовлечением кожных покровов и слизистых оболочек сохраняется до 2-3 недель. Однако, данные изменения на коже и слизистых оболочках проходят бесследно и не оставляют рубцов или атрофии. В местах бывших высыпаний обнаруживаются в дальнейшем пигментные пятна с желтовато-коричневой окраской. Поражение внутренних органов не наблюдается.

При сборе данных анамнеза у больного необходимо выяснить следующие данные.

Во-первых, возникали ли у него до этого заболевания, какие-то либо аллергические реакции? Что могло их вызывать и каким образом они проявлялись?

Во-вторых, какие факторы могли предшествовать развитию аллергической реакции в этот раз?

В-третьих, необходимо уточнить у больного, какие лекарственные препараты он применял накануне?

В-четвертых, отмечались ли перед появлением высыпаний симптомы поражения респираторного тракта инфекционного генеза, такие как лихорадка, общая слабость, головная боль, боль в горле, кашель, артралгии?

Ну и наконец, в-пятых, какие меры принимались больным самостоятельно и насколько эффективными они оказались?

После постановки окончательного диагноза, всем больным с ССД необходимо зафиксировать факт наличия лекарственной аллергии в медицинскую документацию.

Больным с синдромом Стивенса-Джонсона назначаются следующий перечень общеклинических методов обследования.

Развернутый общий анализ крови ежедневно — до стабилизации состояния.

Биохимический анализ крови: глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, кислотно-щелочное состояние.

Коагулограмма.

Общий анализ мочи ежедневно — до стабилизации состояния. Посевы с кожи и слизистых оболочек, бактериологическое исследование мокроты, фекалий — по показаниям. С целью верификации кожных высыпаний и поражения слизистых показана консультация дерматолога.

При наличии признаков поражения других органов и систем целесообразна консультация других узких специалистов (отоларинголога, окулиста, уролога и др.).

Под нашим наблюдением находилось 4 детей, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ РК

«ДИКБ» города Симферополя с диагнозом – синдром Стивенса-Джонсона. Их них одна девочка и 3 мальчика, в возрасте 7-12 лет. Связь с лекарственными препаратами выявлена у всех больных: у 3 развился на фоне приема Флемоксина, Флемоклава, а также при приеме комбинации препаратов, таких как Супракс, Отипакс и Ибупрофен. У одного ребенка на фоне приема Ибупрофена и Граммидина. В клинических проявлениях доминировали поражения кожных покровов в виде мишеневидных элементов сыпи с наличием буллезных элементов сыпи. Поражения кожных покровов и слизистых оболочек у этих детей представлены на фотографиях (Фото 1 – 6). Поражения слизистых оболочек характеризовались явлениями гингивостоматита, уретрита и поражением слизистой глаз в виде склерита. У всех больных наблюдались выраженные признаки интоксикационного синдрома.

В качестве дифференциальной диагностики представляем диагностику с герпетической инфекцией с поражением кожных покровов и слизистой оболочки. Одинаковыми симптомами при ССД и герпетической инфекцией являются симптомы интоксикации, пузырьковое поражение кожи и слизистых оболочек.

В основе терапии ССД лежат три принципа:

1. идентификация и устранение провокационного агента (ов);
2. активная терапия;
3. поддерживающая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Стивенса-Джонсона является актуальной проблемой в педиатрии в связи с остротой развития воспалительных реакций, тяжелых поражений кожных покровов и слизистых оболочек, а также угрозой развития септического процесса. Правильно собранный анамнез заболевания, особенности клинической симптоматики с преимущественным поражением кожных покровов и слизистых оболочек, а также наличие четкой взаимосвязи употребления тех или иных лекарственных препаратов дают педиатру возможность правильно оценить тяжесть течения и назначить трехкомпонентную терапию, а значит минимизировать риски развития септического процесса.

Каждый представленный в рукописи графический объект (фотография) являются авторскими и не заимствованы из других источников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи

Таблица 1

Дифференциальная диагностика элементов сыпи при синдроме Стивенса-Джонсона и герпетической инфекции

Признаки	Простой герпес	Опоясывающий герпес	Синдром Стивенса-Джонсона
1	2	3	4
Элементы сыпи	Сгруппированные пузырьки	Сгруппированные пузырьки	Буллезная многоформная эритема
Поражение кожных покровов	Граница кожи со слизистой оболочкой, локализация вокруг рта и носа, в области крыльев носа, ушных раковин, поражение верхней губы (Фото 7)	Гиперемия и отечность кожи, затем мелкие сгруппированные узелковые элементы, трансформирующиеся в пузырьки. Пузыри по ходу какого-либо нерва: межреберного, седалищного, лицевого и т.д.	Наличие пузырей менее 10% от поверхности с локализованными типичными мишеневидными элементами, либо атипичными возвышающимися
Поражение слизистых оболочек	Слизистая оболочка ротовой полости, в области под языком, внутренней поверхности губ, щек (Фото 7), поражение слизистой конъюнктивы глаз и половых органов	Не возникает	Локализация в области губ, на щеках, небе. Появление диффузной эритемы, пузырей, эрозивных участков, наличие желтовато-серого налета. После вскрытия крупных пузырей и булл на коже и слизистых оболочках образуются сплошные кровотокающие болезненные очаги
Иные признаки	Жжение, зуд, гиперестезия и невралгия в области высыпаний. Умеренно выраженные симптомы интоксикации	Резкий болевой синдром, лимфаденит, выраженные симптомы интоксикации	Поражение глаз – склерит. Уретриты, вульвовагиниты. Гектическая лихорадка, выраженный токсикоз. Риск развития сепсиса.

детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией. М.: Союз педиатров России; 2015.

2. Stevens A. M., Johnson F. C. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. *American Journal of Diseases in Children*. 1992;24:526-533.

3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1): 92-6.

4. Дюбкова Т. П., Дюбкова Т. П., Жерносек В.Ф. Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Минск: РИВШ; 2013.

5. Kasten, K. R., Makley A. T., Kagan R. J. Update on the Critical Care Management of Severe Burns. *J. Intensive Care Med*. 2011;26(4):223-236.

6. Заславский Д. В., Горланов И. А., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013.

7. Chung W. H., Hung S. I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2010;59:325-32. doi:10.2332/allergolint.10-RAI-0261

8. Lee H. Y., Chung W. H. Toxic epidermal necrolysis: thr year in review *Current Opinion in*

Allergy and Clinical Immunology. 2013;13(4):330-336. doi:10.1097/ACI.0b013e3283630cc2.

9. Liotti Lucia, Caimmi Silvia, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis *Acta Biomed.* 2019;90(Suppl 3):52–60. doi:10.23750/abm.v90i3-S.8165

10. Хебиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ.; под общ. ред. А.А. Кубановой. М.: МЕДпресс-информ; 2006.

REFERENCES

1. Baranov A. A. Federal clinical practice guidelines for the provision of medical care to children with exudative erythema multiforme and toxicoderma. М: Russian Society of Pediatricians; 2015. (In Russ).

2. Stevens A. M., Johnson F. C. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. *American Journal of Diseases in Children.* 1992;24:526-533.

3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993 Jan;129(1): 92-6.

4. Dyubkova T. P., Dyubkova T. P., Zhernosek V.F. Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis in children. Minsk: RIVSH; 2013. (In Russ).

5. Kasten, K. R., Makley A. T., Kagan R. J. Update on the Critical Care Management of Severe Burns. *J. Intensive Care Med.* 2011;26(4):223-236.

6. Zaslavsky D. V., Gorlanov I. A., Samtsov A. V., Khairutdinov V.R. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. М.: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2013. (In Russ)..

7. Chung W. H., Hung S. I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59:325–32. doi:10.2332/allergolint.10-RAI-0261

8. Lee H. Y., Chung W. H. Toxic epidermal necrolysis: thr year in review *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2013;13(4):330-336. doi:10.1097/ACI.0b013e3283630cc2.

9. Liotti Lucia, Caimmi Silvia, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis *Acta Biomed.* 2019;90(Suppl 3):52–60. doi:10.23750/abm.v90i3-S.8165

10. Хебиф Т. П. Skin diseases: diagnosis and treatment / Т.П. Хебиф: translated from English; under the general editorship of Acad. А.А. Kubanova. М.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ).

УДК: 617.54-002.36:616.89-008.441

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-86-90

ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОНОЗНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ НАРКОМАНИЕЙ

Бекбаев А. З.¹, Мельников В. В.¹, Топчиев М. А.¹, Паршин Д. С.¹, Самсонов А. В.²¹ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия²ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» 414056, ул. Татищева, 2, Астрахань, Россия**Для корреспонденции:** Паршин Дмитрий Сергеевич, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», e-mail: parshin.doc@gmail.com**For correspondence:** Parshin Dmitry Sergeevich, PhD, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Bekbaev A. Z., <http://orcid.org/0000-0003-4844-1107>**Melnikov V. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-5567-0285>**Topchiev M. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-9162-7831>**Parshin D. S.**, <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>**Samsonov A. V.**, [http:// orcid.org./0000-0003-4173-3158](http://orcid.org/0000-0003-4173-3158)

РЕЗЮМЕ

Приводится случай развития обширного гнойного некротического поражения левой верхней конечности, осложненного развитием сепсиса, возникших после парентерального введения синтетического суррогата наркотика («скорость»). Подробно описаны особенности течения заболевания, оперативное и комплексное лечение. Клинический случай интересен тем, что на фоне хронического алкоголизма инъекция синтетического суррогата наркотика осложнилась развитием флегмоны тыльной поверхности левой кисти и генерализацией инфекции в форме гнойного некротического поражения верхней конечности, сепсиса. Применение в комплексном лечении оксигенированной воды «ОксиЭнергия» в чистом виде (per os по 30 мл 2 раза в сутки) и при перевязках с мазью «Левомеколь» в сочетании с NO-терапией позволили получить хороший клинический результат.

Ключевые слова: парентеральная наркомания; суррогаты наркотиков; постинъекционные осложнения; оксигенированная вода; аутодермопластика; NO-терапия.

THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PHEGMONOUS LESION OF THE PATIENT WITH PARENTERAL DRUG ADDICTION

Bekbaev A. Z.¹, Melnikov V. V.¹, Topchiev M. A.¹, Parshin D. S.¹, Samsonov A. V.²¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia²Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The case of development of the vast purulent necrotic lesion of the left upper limb complicated by the development of sepsis appeared after the parenteral introduction of synthetic drug surrogate («speed»). The peculiarities of the disease course, surgical and complex treatment are described in details. The clinical case is interesting because on the background of chronic alcoholism, the injection of synthetic drug surrogate was complicated by the development of phlegmon of the back surface of the left hand and the generalization of infection in the form of purulent necrotic damage of the upper limb, sepsis. The use of oxygenated water «OxyEnergy» in the complex treatment in its pure form (per os, 30 ml 2 times a day) and in dressings with the «Levomekol» ointment in combination with NO-therapy allowed to obtain a good clinical result.

Key words: parenteral drug addiction; drug surrogates; postinjection complications; oxygenated water; autodermoplasty; NO-therapy.

По данным Всемирного доклада ООН о наркотиках (2018), за всю историю наблюдений за новыми психоактивными веществами ассортимент различных психоактивных веществ, доступных на рынке, никогда ещё не был настолько огромным, как сейчас. В РФ было зарегистрировано 2500000 человек употребляющих наркотические вещества, из которых до 30000 тысяч умирает. В настоящее время ежедневно в СМИ сообщается о непрекра-

щающемся незаконном производстве и обороте кустарно произведенных синтетически суррогатов наркотических веществ [1; 2; 3; 4; 5].

Наиболее распространенные инъекционные наркотики в РФ включают героин и другие опиоиды, порошок или крэк-кокаин, комбинацию героина и кокаина (спидбол), синтетические катиноны («соли для ванн») под такими названиями, как «Волна слоновой кости», «Ваниль», «Небо», «Белая

молния», «Скорость» и другие, и другие стимуляторы, включая метамфетамины. Более того, многие потребители вводят более одного типа наркотиков. Лекарства обычно приобретаются у дилеров в виде порошка. Обычно перед употреблением наркотики много раз «фальсифицируются» с использованием множества различных веществ, некоторые из которых могут иметь местное раздражающее действие или системную токсичность. Некоторые наркозависимые измельчают различные психоактивные таблетки и вводят их инъекционным путем; другие могут вводить пероральные жидкие лекарственные формы [6; 7; 8; 9].

Из числа больных наркоманией особую тревогу вызывают лица, страдающие парентеральной формой наркотической зависимости, у которых все чаще стали регистрироваться постинъекционные гнойно-септические осложнения. Тяжесть клинического течения гнойно-септических постинъекционных осложнений, возникающих после введения суррогатов наркотических веществ, характеризуются обширностью поражения с развитием тяжелого сепсиса [10; 11]. Вышесказанное требует усовершенствования составляющих комплексного лечения для получения положительного клинического результата, в частности применения плазменного потока экзогенного оксида азота, оксигенированной воды [12; 13].

Нам представляется интересным следующее клиническое наблюдение.

Больной П., 29 лет с 18.12.18 г. по 21.12.18 г. находился на стационарном лечении в одной из ЦРБ Астраханской области с флегмоной тыльной поверхности левой кисти и флегмоной правого плеча, образованием которых стало «падение с мотоцикла». Были вскрыты флегмона тыльной поверхности левой кисти и левого плеча. Несмотря на лечение, состояние прогрессивно ухудшалось, стали нарастать некротические изменения на коже левой верхней конечности. 20.12.2018 г. отмечалась рвота «кофейной гущей», причиной которой явились стрессовые язвы желудка. Проводилась гемостатическая терапия.

После консультации по каналу телемедицины был направлен на лечение в отделение гнойной хирургии ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова» г. Астрахань. Уточнен анамнез заболевания: падения с мотоцикла не было, с 18 лет злоупотребляет алкоголем, состоит на учете у нарколога, и у инфекциониста по поводу гепатита С. 16 декабря 2018 г. вводил в вены левой кисти и внутримышечно в наружную верхнюю треть левого плеча синтетический наркотик («скорость»), после чего возникли постинъекционные осложнения. При поступлении: состояние очень тяжелое, в сознании. Т тела – 38,8° С. Кожа бледная с серым оттенком. ЧДД – 24 в 1 мин., рСО₂ -30 мм. рт. ст., дыхание ослаблено

над всеми полями легких. Пульс – 98 ударов в 1 минуту, слабого наполнения и напряжения. Тоны сердца глухие, акцент второго тона над легочной артерией. АД 100/50 мм рт. ст. Язык сухой, обложен грязно-серым налетом. Живот ниже уровня реберных дуг, участвует в акте дыхания. Край печени выступает на 5-6 см из-под края реберной дуги, болезненный при пальпации. Селезенка не увеличена. Перистальтика вялая. Диурез до 800 мл в сутки.

Локально: левая верхняя конечность в полусогнутом положении, на тыльной поверхности левой кисти две параллельно расположенные раны размерами 6x2x0,5 см грязно-серого цвета, без отделяемого. На наружной поверхности левого плеча 2 раны размерами 8x3x3 см и 5x3x2 см, сухие, без признаков регенерации. Кожа на тыльной поверхности кисти черного цвета, участками отслоена, на предплечье заднебоковых поверхностях до уровня верхней трети плеча черного цвета. В гнойно-некротический процесс вовлечено около 6% от поверхности кожи (рис. 1).

В анализах периферической крови: Эр.- 2,86x10¹²/л; Нб-77 г/л; Le-22,6x10⁹/л, сегментоядерные- 66,2%, палочкоядерные- 12%, моноциты -8%, лимфоциты-10,8%, эозинофилы-3%. Токсическая зернистость нейтрофилов, анизоцитоз – «++++»,



Рис. 1. Обширный гнойно-некротический процесс левой верхней конечности с наличием гнойных ран на тыльной поверхности левой кисти и наружной поверхности верхней трети левого плеча. Сепсис.

пойкилоцитоз – «++++», СОЭ-49 мм/час, ЛИИ по Кальф-Калифу- 14,8. Общий анализ мочи: реакция - 6,0; белок - 0,2 г/л; кетоновые тела и уробилин - резко положительные. Результаты биохимических исследований крови: общий белок 49 г/л; альбумин – 21г/л; мочевины – 3,81ммоль/л, креатинина - 14,5ммоль/л, глюкоза крови -16,6ммоль/л, в моче сахар до 1%. Прокальцитонин – 11,2 нг/мл. Диагноз: «Постинъекционная гнойно-некротическая флегмона левой верхней конечности. Состояние после вскрытия гнойных очагов на кисти и плече слева от 18.12.2019 г. Сепсис. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение от 20.12.2018 г. Постгеморрагическая анемия».

18.12.2018 г. произведена подключичная катетеризация справа. Перед операцией перелито 400 мл Рефортана, 800 мл растворов кристаллоидов. Под внутривенным наркозом произведена хирургическая обработка (рис. 2).

Бактериологическим исследованием (№ 2039-241 от 21.12.2018) выявлен рост золотистого стафилококка в сочетании с β -гемолитическим стрептококком. В раневых мазках-отпечатках цитологическая картина дегенеративного типа клеточной реакции: до 96% нейтрофилов, из которых в 62% наблюдалась извращенная форма фагоцитоза,



Рис. 2. Вид левой верхней конечности после хирургической обработки.

микробная колонизация оценивалась «++++». Назначено лечение по программе сепсиса: системная антибиотикотерапия, иммунотерапия (полиоксидоний, человеческий иммуноглобулин), устранение гипотеинемии и анемии, общая оксигенизация («ОксиЭнергия» по 30 мл per os 2 раза в день) и местного лечения раны. При перевязках в течение трех дней иссекались участки некроза, в течение 7 дней ежедневно раневая поверхность в течение 5 минут обрабатывалась потоком экзогенного оксида азота, вырабатываемого аппаратом «Плазон» в режиме работы «стимулятор-коагулятор», после чего на рану накладывались повязки с оксигенированной лекарственной композицией (мазь «Левомеколь»+«ОксиЭнергия» в соотношении 1:1). К исходу 7 суток от начала лечения маркеры синдрома SIRS купировались.

16 января 2019 года раны выполнены полноценными грануляциями (рис. 3).

Результаты лабораторных и биохимических исследований крови приближались к показателям верхней границы нормы. В раневых мазках-отпечатках наблюдался регенеративный тип клеточной реакции. В компенсированном состоянии под общим обезболиванием была выполнена дермопластика расщепленным лоскутом аутокожи. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 3 недели после пластики выписан на амбулаторное



Рис. 3. Вид раны левой верхней конечности на 26 сутки от начала лечения перед проведением аутодермопластики. Раневая поверхность выполнена полноценными грануляциями. По краям венчик нарастающего эпителия.

2020, том 23, № 3

лечение с тремя эпителизирующимися поверхностными ранами на плече и предплечье (рис 4).

Донорские места на бедрах зажили. Для контрольного осмотра не явился. Работает водителем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больного хроническим алкоголизмом, гепатитом С однократное парентеральное введение суррогата синтетического наркотика осложнилось развитием постинъекционной флегмоны верхней трети левого плеча, субфасциальной флегмоной тыльной поверхности левой кисти. Гнойный процесс с левой кисти распространился на предплечье и нижнюю треть плеча. Все это привело к развитию грубых нарушений в системе гомеостаза и стало причиной SIRS, сепсиса.

Применение оксигенированной воды «Окси-Энергия» (сертификат соответствия - №- РОС-РУ-АЯ 48.В07908; паспорт качества - №- 01/05 гк., май 2008г, св. гос. регистрации №-30.АЦ.02.006. У000003.03.08 от 27.03.08г.), оказывающей стимулирующее действие на заживление гнойных ран [14] в сочетании с NO-терапией позволили качественно подготовить раневую поверхность к кожной пластике, и получить хороший клинический результат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Позднякова М.Е. Новая наркоситуация в России. Вестник РФФИ. Гуманитарные и общественные науки. 2019;95(2):77-89. doi:10.22204/2587-8956-2019-095-02-77-89.
2. Мрыхин В.В., Арцибашев А.В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «спайсов» и «солей» (обзор). Интерактивная наука. Медицина. 2017;(1):36-39. doi:10.21661/r-116151/.
3. Visconti AJ, Sell J, Greenblatt AD. Primary Care for Persons Who Inject Drugs. Am Fam Physician. 2019;99(2):109-116. Доступно по <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633481>. Ссылка активна на 30.11.2020.
4. Money, S., Garber, B. Infections in the Injection Drug Abuser. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2018;6:157-161. doi:10.1007/s40138-018-0169-2/.
5. Сажин А.В., Лисин С.В., Михайлов Д.Ю. Структура постинъекционных осложнений у больных наркоманией в хирургическом стационаре. Российский медицинский журнал. 2012;(4):17-19. Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-postinjeksionnyh-oslozhneniy-u-bolnyh-narkomaney-v-hirurgicheskom-statsionare/viewer>. Ссылка активна на 30.11.2020.



Рис. 4. Вид левой верхней конечности через 3 недели после аутодермопластики расщепленным лоскутом.

6. Foster SD, Lyons MS, Runyan CM, Otten EJ. A mimic of soft tissue infection: intra-arterial injection drug use producing hand swelling and digital ischemia. World J Emerg Med. 2015;6(3):233-236. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2015.03.014.

7. Базлов С.Б., Лобков Е.Ю., Породенко Е.Е. Гнойно-септические инъекционные поражения нижних конечностей у больных парентеральной наркоманией. Современные проблемы науки и образования. 2014;(2):58-62 Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-uspeshnogo-primeneniya-plazmennyyh-potokov-pri-lechenii-obshirnoy-postinjeksionnoy-flegmony-u-bolnoy-narkomaney/viewer>. Ссылка активна на 30.11.2020.

8. Bimal. K, Anuradha. B, Sandeep K. G. Cutaneous Complications of Injection Drug Abuse. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2014; 3(28):7755-7762. doi: 10.14260/jemds/2014/2967.

9. Paul R. Cardinal, Sharon M. Henry, Manjari G. Joshi, Margaret H. Lauerman, Habeeba S. Park. Fatal Necrotizing Soft-Tissue Infection Caused by Clostridium tetani in an Injecting Drug User: A Case Report. Surgical Infections. 2020;21(5):457-460. doi:10.1089/sur.2019.244.

10. Tyagi R. Extremity infections in Intravenous Drug Abusers. Arch Clin Microbiol. 2016;7:3. doi:10.4172/1989-8436.100047.

11. Sartelli, M., Guirao, X., Hardcastle, T.C. et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World J Emerg Surg. 2018;13:18. doi:10.1186/s13017-018-0219-9/

12. Sadie C. Wylie S. C., Cullum C, Brarens R. Considerations in the Diagnosis and Management of Lower-Extremity Infections in Injection Heroin Users: A Case Series. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2019;109(6):437–444. doi:10.7547/17-159.

13. Шулуток А.М., Османов Э.Г., Новикова И.В., Кахма Н.Е., Драгунова Н.В., Гохия Е.Р., Мачарадзе А.Д. Опыт успешного применения плазменных потоков при лечении обширной постинъекционной флегмоны у больной наркоманией. Раны и раневая инфекция. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*, 2016;3(4):58-63. doi:10.25199/2408-9613-2016-3-4-58-63.

14. Абдулаева З.Ш., Казимагомедов А.С., Искандеров З.М. Стимуляция репаративных процессов при лечении гнойных ран с применением нанooksигенизированных антибактериальных микст-препаратов. *Астраханский медицинский журнал*. 2009;(4):20-25. Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/stimulyatsiya-reparativnyh-protssesov-pri-lechenii-gnoynyh-ran-s-primeneniem-nanooksigenizirovannyh-antibakterialnyh-mikst/viewer>. Ссылка активна на 30.11.2020.

REFERENCES

1. Pozdnyakova M.E. New drug situation in Russia. *Vestnik RFFI. Gumanitarnye i obshchestvennye nauki*. 2019;95(2):77-89. (In Russ). doi:10.22204/2587-8956-2019-095-02-77-89.

2. Mrykhin V.V., Artsibashev A.V. Designer drugs: a short history, an attempt at systematization using the example of «spice» and «salt» (review). *Interaktivnaya nauka. Meditsina*. 2017;(1):36-39. (In Russ). doi:10.21661/r-116151/.

3. Visconti AJ, Sell J, Greenblatt AD. Primary Care for Persons Who Inject Drugs. *Am Fam Physician*. 2019; 99 (2):109-116. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633481>. Accessed November 30, 2020.

4. Money, S., Garber, B. Infections in the Injection Drug Abuser. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2018; 6:157–161. doi:10.1007/s40138-018-0169-2/.

5. Sazhin A.V., Lisin S.V., Mikhailov D.Yu. The structure of post-injection complications in drug addicts in a surgical hospital. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2012;4:17-19. (In Russ) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-postineksionnyh-oslozheniy-u-bolnyh-narkomaney-v-hirurgicheskom-statsionare/viewer>. Accessed November 30, 2020.

6. Foster SD, Lyons MS, Runyan CM, Otten EJ. A mimic of soft tissue infection: intra-arterial injection drug use producing hand swelling and digital ischemia.

World J Emerg Med. 2015;6(3):233-236. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2015.03.014.

7. Bazlov S.B., Lobkov E.Yu., Porodenko E.E. Purulent-septic injection lesions of the lower extremities in patients with parenteral drug addiction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;2:58-62. (In Russ) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-uspeshnogo-primeneniya-plazmennyyh-potokov-pri-lechenii-obshirnoy-postineksionnoy-flegmony-u-bolnoy-narkomaney/viewer>. Accessed November 30, 2020.

8. Bimal. K, Anuradha. B, Sandeep K. G. Cutaneous Complications of Injection Drug Abuse. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2014;3(28):7755-7762. doi: 10.14260/jemds/2014/2967.

9. Paul R. Cardinal, Sharon M. Henry, Manjari G. Joshi, Margaret H. Lauerman, Habeeba S. Park. Fatal Necrotizing Soft-Tissue Infection Caused by *Clostridium tetani* in an Injecting Drug User: A Case Report. *Surgical Infections*. 2020;21(5):457-460. doi:10.1089/sur.2019.244.

10. Tyagi R. Extremity infections in Intravenous Drug Abusers. *Arch Clin Microbiol*. 2016;7:1-4. doi:10.4172/1989-8436.100047.

11. Sartelli, M., Guirao, X., Hardcastle, T.C. et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2018;13:1-24. doi:10.1186/s13017-018-0219-9/

12. Sadie C. Wylie S. C., Cullum S, Brarens R. Considerations in the Diagnosis and Management of Lower-Extremity Infections in Injection Heroin Users: A Case Series. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2019;109(6):437–444. doi:10.7547/17-159.

13. Shulutko A.M., Osmanov E.G., Novikova I.V., Kakhma N.E., Dragunova N.V., Gokhiya E.R., Macharadze A.D. The experience of the successful use of plasma flows in the treatment of extensive post-injection phlegmon in a patient with drug addiction. *Rany i ranevaya infektsiya. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka*, 2016;3(4):58-63. (In Russ) doi: 10.25199/2408-9613-2016-3-4-58-63.

14. Abdulaeva Z.Sh., Kazimogomedov A.S., Iskanderov Z.M. Stimulation of reparative processes in the treatment of purulent wounds using nano-oxygenated antibacterial mixed drugs. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2009;4:20-25. (In Russ) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/stimulyatsiya-reparativnyh-protssesov-pri-lechenii-gnoynyh-ran-s-primeneniem-nanooksigenizirovannyh-antibakterialnyh-mikst/viewer>. Accessed November 30, 2020.

АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Чуприна Л. А., Полторак М. С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чуприна Любовь Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: chuprinalubov@yandex.ru

For correspondence: Chuprina Lubov Alekseevna, PhD, Department of Nervous Diseases with the course of neurology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: chuprinalubov@yandex.ru

Information about authors:

Chuprina L. A., <https://orcid.org/0000-0001-4892-3934>

Poltorak M. S., <https://orcid.org/0000-0001-9670-4093>

РЕЗЮМЕ

Антифосфолипидный синдром может имитировать многие заболевания, одним из которых является рассеянный склероз. В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики антифосфолипидного синдрома и рассеянного склероза, а также приведен собственный клинический случай.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, рассеянный склероз, дифференциальная диагностика.

ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MULTIPLE SCLEROSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

Chuprina L. A., Poltorak M. S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome can mimic many diseases, one of which is multiple sclerosis. The article presents the main aspects of differential diagnosis of antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis, as well as its own clinical case.

Keywords: antiphospholipid syndrome, multiple sclerosis, differential diagnosis.

Проведение ранней дифференциальной диагностики – основополагающий этап курации пациента с демиелинизирующим процессом центральной нервной системы (ЦНС). На сегодняшний день наиболее распространенным диагнозом в случае выявления демиелинизации ЦНС является рассеянный склероз (РС), при этом процент диагностических ошибок в разных странах варьирует от 12 до 35 % [13].

Антифосфолипидный синдром (АФС) с доминированием неврологических симптомов часто имеет клиническое обличие РС. Недостаточная информированность в области этой патологии, а также отсутствие в международных критериях диагностики РС специальных рекомендаций по его дифференциальному диагнозу с АФС [14] требует формирования настороженности у неврологов профильных кабинетов и центров при верификации диагноза.

Антифосфолипидный синдром (МКБ 10 - Д68.8) - симптомокомплекс, включающий следующие клинические и лабораторные маркеры:

1. рецидивирующие артериальные и/или венозные тромбозы мелких сосудов в любых органах и/или тканях без наличия значительного воспаления сосудистой стенки;
2. у женщин - акушерскую патологию, чаще (но не только) синдром потери плода (минимум один случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации, минимум один случай преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, минимум три последовательных случая спонтанных абортов до 10 недель гестации);
3. генетически детерминирован и/или экзогеннопотенцирован инфекционными агентами патологический синтез антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к 2-гликопротеину I (анти-β2-ГП I).

Антифосфолипидные антитела выявляются в среднем у 1-5% здоровых людей, однако распространение АФС не превышает 1% населения [1]. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к тромбофилиям [1; 15]. Выделяют следующие клинические формы АФС: первичная (до 53 %), онтогенетически предопределенная; вторичная (до 47 %), чаще связанная с системной красной волчанкой (СКВ) (распространенность при СКВ 30-50%); а также катастрофический АФС (1 %) [1; 8].

Сходство АФС с РС определяется молодым возрастом больных, преобладанием среди них женщин, ремитирующим возникновением очаговых неврологических симптомов, наличием очагов поражения в белом веществе головного мозга по данным магнитной резонансной томографии (МРТ).

Дифференциальная диагностика основывается на присутствии у всех больных АФС с доминированием неврологических симптомов и других клинических признаков АФС (таблица 1) [1; 2; 6] и их отсутствии или очень редкой встречаемости при РС [1-4; 6; 9; 16; 17].

Таблица 1

Клинические симптомокомплексы АФС

Скомпрометированная система органов/ткань (тромбозы)	Клинические симптомокомплексы	Частота	
		АФС	РС
Акушерская патология	Синдром потери плода	70-85 %	0-3 %
	Эклампсия	1-10 %	<0,5 %
	HELLP-синдром	<1 %	0,85 %
	Послеродовой кардиопульмональный синдром	<1 %	0 %
Нефропатии	Умеренная протеинурия, гематурия, мочевого синдром, нефритический синдром, инфаркт почки, острая почечная недостаточность	4-67 %	<1 %
Патология сердечно-сосудистой системы	Инфаркт миокарда	5 %	<0,5 %
	Внутрисердечный тромбоз	<1 %	<0,5 %
	Поражение клапанов сердца	30-80 %	<0,5 %
	Артериальная гипертония	30 %	<0,5 %
Поражение кожи	Сетчатое ливедо	20-30 %	<0,5 %
	Некротические поражения кожи	1-10 %	<0,5 %
	Псевдоваскулитные и васкулитные поражения	1-10 %	<0,5 %
	Множественные кровоизлияния в ногтевое ложе	<1 %	<0,5 %
Патология опорно-двигательного аппарата	Асептический некроз костей	1-10 %	0 %
	Артриты	27 %	0 %
Гемопении	Тромбоцитопения, анемия	20-33 %	0-7 %
Патология дыхательной системы	ТЭЛА	14 %	0 %
	Легочная гипертензия	2 %	0 %

Неврологические симптомы при АФС встречаются у 0,2-20% пациентов, имеют ряд клинических особенностей (таблица 2) [1; 2; 11] и более доброкачественное по сравнению с РС течение, что отмечают и другие авторы [12].

При дифференциальном диагнозе АФС и РС ведущее значение имеет лабораторная доказательная база: верификация персистирующих аФЛ (аКЛ, ВА). Их присутствие в умеренном или высоком титре характерно для АФС [2]. При оценке результатов исследования ВА необходимо иметь в виду, что низкая активность не является диагно-

стически значимой, часто выявляется при РС и свидетельствует о дизиммунном состоянии [1, 4]. Также возможно исследование генетической базы клинических событий: фолатный цикл; исследование полиморфизмов в генах: MTHFR (A222V, C>T), MTHFR (E429A, A>C), MTR (D919G, A>G), MTRR (I22M, A>G), SLC19A1 (H27R, A>G).

Скрининг данных магнитной резонансной томографии (МРТ) позволяет говорить о схожести очагов поражения белого вещества головного мозга при АФС и РС [5]. Однако при детальном изучении вопроса представляется возможным

Характерные неврологические проявления АФС

Неврологические проявления	Частота	
	АФС	РС
Головная боль	82-98 %	40-52 %
Клинический акцент	мигреноподобная, длительный стаж до развития очаговых неврологических расстройств	невротического генеза, связанная с установкой диагноза или формированием инвалидизации, по типу головной боли напряжения
Эпиприступы	18-20 %	0-1 %
Хорея Сиденгама в анамнезе	18-20 %	0 %
Гемипарезы	63 %	7-10 %
Снижение зрения	45-50 %	42-57 %
Клинический акцент	кратковременное, одностороннее, рецидивирующее, спонтанно восстанавливающееся, лишь у 12 % - стойкое, постепенно прогрессирующее, крайне редко (0,2 %) до слепоты	длительное (дни-недели), регрессирующее полностью или частично после лечения
Нижний парапарез	0-6 %	50-70 %
Нарушения ФТО	6 %	40 %
Атактический синдром	44-50 %	до 93 %
Миелопатия	0,4-3 %	50 %

определить особенности МРТ-картины при АФС (таблица 3) [3; 5; 7; 18].

Клиническая мимикрия АФС предполагает неоднократную повторную оценку полученных клинических, лабораторных, нейровизуализационных данных.

Приводим описание собственного клинического случая.

Пациентка Н, 38 лет.

При обращении предъявляла жалобы на выраженную утомляемость при умеренных физических нагрузках, необходимость делать паузы с целью отдыха во время ходьбы, уборки в квартире, эпизоды пульсирующей и/или ноющей головной боли без четкой локализации с частотой 2-4 раза в месяц длительностью до трех суток.

Анамнез заболевания: с 15-ти лет (1996 г.) страдает мигреноподобной головной болью. В дебюте типичные мигренозные приступы (с сильной пульсирующей болью с одной стороны, фото- и фонофобией) с аурой в виде фотопсий, длительность приступов от суток до трех, без достаточной эффективности НПВС, с 2001 г. оптимально купировались суматриптаном. В 2003 г. первая беременность, протекала нормально, естественные роды в срок, без осложнений. В 2014 г. вторая беремен-

ность, на сроке 28 недель развилась фебрильная лихорадка, озноб, общая слабость, катаральные явления. На 3 сутки на коже конечностей появились эритематозные высыпания размером 1-1,5 см, с последующим распространением по всему телу, с тенденцией к слиянию, самостоятельно разрешившиеся без следов в течение недели. До января 2019 г., кроме привычных мигреноподобных головных болей, жалоб не отмечала. 01.01.2019 г. на фоне симптомов ОРВИ возникли высыпания на коже туловища, имеющие вышеописанные характеристики, сохранялись в течении 5 дней. 11.02.2019 почувствовала головную боль, отличную от привычных болей, потеряла сознание, развился генерализованный тонико-клонический эпиприступ, бригадой СМП доставлена в неврологическое отделение по месту жительства, где находилась до 25.02.2019 с диагнозом «Острый рассеянный энцефаломиелит». Из данных предоставленной медицинской документации: рефрактерный спастический тетрапарез, вестибулярный атактический синдром с умеренными дискоординационными нарушениями, грубая туловищная атаксия. Обращают на себя внимание лабораторные данные: тромбоциты - $98 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 22 мм/ч., бактерии в разовой порции мочи, эритроциты в моче - 0,8

Таблица 3

Визуализационные аспекты МРТ-картины при АФС в сравнении с РС

Критерий	АФС	РС
Типичное расположение очагов поражения	Субкортикально, периферические отделы полушарий мозжечка	Перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге
Изменения очагов во времени	Характерна статичность, более слабое контрастирование гадолинием, возможно улучшение при приеме антикоагулянтов	Характерно появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов
Наличие территориальных инфарктов	Чаще субкортикальное расположение, снижение интенсивности МР сигнала на T1-ВИ	Не характерно
Степень поражения вещества головного мозга	Повреждения ограничиваются участками инфарктов	Значительное увеличение объемов T1- и T2 повреждений (низкая паренхиматозная фракция мозга (ВРФ) и фракция серого вещества (GMF), более высокая средняя паренхиматозная диффузность (MPD))
Поражение зрительного нерва (ретробульбарный неврит)	Не характерно	Стушеванность или полная потеря изображения интраорбитальной порции зрительного нерва на T2-ВИ и накопление контрастного вещества на T1-ВИ

мк/мкл. Данные МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 20.02.2019 г.: МР-картина очаговых изменений в правой, левой гемисферах ГМ - могут быть обусловлены демиелизирующим процессом - SD - активная стадия. МР-признаки проявлений энцефалопатии сосудистого генеза. Неравномерное расширение наружных ликворных пространств. Акцентирует внимание наличие множества субкортикальных очагов. Проводилось парентеральное лечение дексаметазоном, пентоксифиллином. Выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки по направлению невролога по месту жительства обратилась в кабинет демиелинизирующей патологии нервной системы ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» с целью верификации диагноза и определения дальнейшей терапевтической тактики. С февраля 2019 г. наблюдалась в кабинете демиелинизирующей патологии с диагнозом: Демиелинизирующее заболевание головного мозга неуточненное, G 37.9. В неврологическом статусе отмечались гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа. Учитывая наличие мигреноподобных головных болей с длительным стажем, тромбоцитопении с двумя клиническими эпизодами по типу синдрома Шенлейна - Геноха

в анамнезе, в том числе во время беременности, демиелинизирующим процессом с признаками активности наряду с сосудистыми проявлениями по данным визуализации, нетипичным для РС дебютом неврологических симптомов в виде эпилептического приступа инициирована дифференциальная диагностика с вектором на антифосфолипидный синдром.

Проведены следующие исследования:

1. Лабораторный скрининг: общие клинические анализы: персистирующие (повторная верификация через три месяца) тромбоцитопения – $98 - 136 \cdot 10^9/\text{л}$ ($150-390 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ – 22 – 27 мм/час (0–20 мм/ч), эритроцитурия 0,8 – 1,1 кл/мкл (0,0–5,0 кл/мкл), АТ к фосфолипидам IgG-516 МЕ/мл (0,0–10,0 МЕ/мл), аКЛ суммарные 626,0 МЕ/мл (0,0 – 20,0 МЕ/мл), АТ к В2ГП-1 суммарные 502 МЕ/мл (0,0 – 20,0 МЕ/мл). Генотипирование - полиморфизм гена MTHFR: C677T в гетерозиготной форме (проведено ввиду раннего дебюта жалоб (15 лет) и отсутствием инфекционного анамнеза). Боррелиоз IgG<5,0 МЕ/мл (<10,0 МЕ/мл); Боррелиоз IgM 20,1 МЕ/мл (<18,0 МЕ/мл). Повторные и дополнительные исследования через 3 месяца: IgA и IgG ANCA <1:40(<1:10), АНФ (Нер-2) 1:1280 (<1/160), тип свечения ядерный гранулярный (AC-2,4), АТ к В2ГП-1 - 133,41 Ед/мл (0,0 – 20,0 МЕ/мл), АТ к КЛ IgM-12,00 Ед/мл (0,0 – 10,0 МЕ/мл)

мл), АТ к КЛ IgG - 182,0 ЕД/мл (0,0 - 10,0 МЕ/мл), ВА (скрин) - 66,40 с.(31-44 с.), ВА (подтверждающий) - 38,20 с.(30-38 с.). Соотношение 1,74 (0 - 1,2).

2. Нейровизуализация: МРТ шейного и грудного отделов позвоночника и спинного мозга с в/в усилением: МР-картина остеохондроза позвоночника, данных за очаговое поражение спинного мозга не получено.

3. ЭхоКГ: клапаны интактны. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Камеры сердца не расширены. Стенки не уплотнены. Диастолическая функция сохранена. Дополнительная хорда полости левого желудочка. Локальная и глобальная скорость не снижена, ФВ 65%.

4. Дуплексное сканирование брахицефальных артерий: внутрисосудистые образования и аномалии не обнаружены, гемодинамических значимых препятствий кровотоку не выявлено, показатели кровотока, геометрия сосудов в пределах нормы, умеренное снижение индекса резистентности по всем внутри черепным артериям.

До июля 2019 г существенных изменений в состоянии не отмечала, в неврологическом статусе сохранялась гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа. 02.07.2019 ночью случился повторный генерализованный тонико-клонический приступ, бригадой СМП была транспортирована в неврологический стационар по месту жительства, где находилась до 05.07.2019 г. с диагнозом: «Состояние после генерализованного эпилептического приступа. Демиелинизирующее заболевание головного мозга неуточненное». Проведен контроль МРТ головного мозга с в/в контрастированием: МР-картина очаговых изменений в правой, левой гемисферах ГМ - может быть обусловлены демиелинизирующим процессом - SD, с учетом паттерна в/в контрастирования - стадия ремиссии. МР-признаки проявлений энцефалопатии сосудистого генеза. Неравномерное расширение наружных ликворных пространств. Проведена симптоматическая терапия. Выписана в удовлетворительном состоянии. Неврологический статус прежний. В виду повторного эпилептического приступа совместно с эпилептологом принято решение о целесообразности постоянной противосудорожной терапии. Назначен топирамат 50 мг утром, 100 мг вечером. В виду выполнения доказательной базы АФС пациентка направлена на консультацию, в последующем госпитализирована, в НИИР им. В.А. Насоновой, где проводился дальнейший клинико-диагностический скрининг и разрабатывалась терапевтическая тактика.

Дополнительно было проведено.

1. Лабораторные тесты: аКЛ IgG > 120,0 ЕД/мл (0,0 - 10,0 МЕ/мл), аВ2ГП-1 IgG > 100,0 Ед/мл (0,0 - 20,0 МЕ/мл), С3 0,0627 г/л (0,9 - 1,8 г/л), С4 0,068 г/л (0,1-0,4 г/л). Коагулограмма АЧТВ - 38,5 с.

(26,2-31,2 с.), тромбоциты - 183×10^9 /л (150-390* 10^9 /л), протромбин по Квинку - 121,0% (70,0-130,0%), МНО - 0,90 (0,83-1,17), фибриноген - 2,26 г/л (1,8-4,0 г/л), тромбиновое время - 15,3 с. (14,0-17,0 с.), РФМК - 6,0 г/л (0,0-0,4 г/л), Анти-Ха - «-» (0,1-1,5 МЕ/мл). Заключение: гипокоагуляция по внутреннему пути протромбинаобразования, не исключено наличие волчаночного антикоагулянта. Повышение концентрации маркера активации. Коагулограмма после назначения непрямых антикоагулянтов: АЧТВ - 39,5 с. (26,2-31,2 с.), тромбоциты - 196×10^9 /л (150-390* 10^9 /л), протромбин по Квинку - 96,7% (70,0-130,0%), МНО - 1,02 (0,83-1,17), фибриноген - 2,13 г/л (1,8-4,0 г/л), тромбиновое время - 15,5 с. (14,0-17,0 с.), РФМК - 8,0 г/л (0,0-0,4 г/л), Анти-Ха - «0,01» (0,1-1,5 МЕ/мл). Заключение: Гипокоагуляция по внутреннему пути протромбинаобразования. МНО не соответствует норме при терапии непрямими коагулянтами, рекомендуемая терапевтическая область: протромбин 30-50%, МНО 2-3. Повышение концентрации маркера активации. НsСРБ - 0,3 г/л (до 5,0), С3с - 0,741 г/л (0,9-1,8 г/л), С4 - 0,113 г/л (0,1-0,4 г/л), АТ к dsDNA - 13,2 Ед/мл (0,0 - 20,0 Ед/мл), АНФ (НЕР-2) - 1/320h+sp (<1/160); ВА-NR-1,42 (0,79-1,2).

2. ЭхоКГ: при повторном контроле камеры сердца не расширены. Систолическая функция миокарда удовлетворительная. Клапаны структурно не изменены. Митральная недостаточность I-II степень. Дополнительная хорда полости левого желудочка.

3. МСКТ ОГК: единичный очаг Lungs-rads 1 в средней доле правого легкого.

В результате обследования был выставлен диагноз: М32.9. Системная красная волчанка, вероятная, активность низкая: иммунологические нарушения (ВА+, гипокомплементемия С3), в анамнезе поражение ЦНС (эпилептические приступы), гематологические нарушения (тромбоцитопения), АНФ +, ИП SLICC = 1. Антифосфолипидный синдром: поражение ЦНС (мелкоочаговые изменения головного мозга как следствие сосудистых катастроф с развитием очагов глиоза и демиелинизации), симптоматическая эпилепсия, сосудистые головные боли с аурой; высокопозитивные антифосфолипидные антитела (аВ2-ГП, аКЛ, ВА - тройная позитивность), риск тромбоза высокий. Полиморфизм гена MTHFR: С677Т в гетерозиготной форме.

Наличие полиморфизма гена фолатного цикла является показанием к пожизненному приему антиагрегантов и антикоагулянтов [6]. Назначено лечение: гидроксихлорохин 200 мг 2 таб. 1 р/сут, вечером, прием постоянный, длительный, антикоагулянтная терапия: варфарин 2,5 мг 2 таб. 1р/сут. вечером, подбор дозы амбулаторно под контролем МНО 1 раз в неделю до достижения целевых значений (2,5-3,5) в двух последовательных

анализах, далее контроль МНО 1 раз в 2 недели, по необходимости осуществить подбор дозы. До достижения целевых значений - прием фраксипарина 0,3 мл п/к 1 р/сут, ацетилсалициловая кислота: кардиомагнил 75 мг/сут или тромбо АСС 100 мг/сут., длительно. Указанная терапия проводится под контролем лабораторных показателей: 1 раз в 3 месяца - контроль суточной протеинурии, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, общий белок и белковые фракции, АЛТ, АСТ, креатинин, общий и прямой билирубин), общий анализ крови и мочи 1 раз в 6 месяцев, иммунологический анализ крови (СРБ, АТ к dsDNA, С3- и С4-компоненты комплемента). Топирамат 50 мг/утром, 100 мг/вечером, принимать постоянно, длительно.

С сентября 2019 г. до марта 2020 г. пациентка жалоб не предъявляла, цефалгический синдром нивелирован, в приеме триптанов не нуждалась, в неврологическом статусе сохранялись гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа, по текущий период наблюдается ревматологом по месту жительства, показана ежегодная плановая коррекция терапии в НИИР им. В.А. Насоновой.

Антифосфолипидный синдром носит маски различных нозологических единиц. Знание дифференциальных особенностей позволяет своевременно определить диагностическую и терапевтическую стратегию, значимо улучшить отдаленный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004.
2. Калашникова Л. А. Джамантаева Б. Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома, имитирующие рассеянный склероз. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2015;1(38):15-23.
3. Ferreira S., D'Cruz D. P., Hughes DRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? Rheumatology (Oxford). 2005;44(4):434-42. doi: 10.1093/rheumatology/keh532
4. Roussel V., Jaubertau M. O., Couderq C., e.a. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. J Autoimmun 2000; 14:259-265. doi: 10.1006/jaut.2000.0367
5. Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B., Minagar A., Munschauer F. E., Galey T. M., Hussein S., Bakshi R., Zivadinov R. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. J Neurol. 2009;257(1):63-71. doi:10.1007/s00415-009-5264-6
6. Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Ballesteros A., Godfrey T., Simon M. J., Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2000;79:57-68. doi:10.1097/00005792-200001000-00006
7. Джамантаева Б. Т. Первичный антифосфолипидный синдром, имитирующий рассеянный склероз (клиническое, иммунологическое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование): дис. канд.мед. наук. М.: 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/pervichnyy-antifosfolipidnyy-sindrom-imitiruyuschiy-rasseyannyy-skleroz>. Ссылка активна на 16.09.2020.
8. Гомоляко А. В., Новикова И. А. Антифосфолипидный синдром. Диагностика и лечение: учеб. пособие для студентов медицинских вузов. Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 2013.
9. Калашникова Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М. Медицина; 2003.
10. Решетняк Т. М. Клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. М.; 2013.
11. Rodrigues C., Carvalho, J., & Shoenfeld, Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2010;40(4):350-359. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x
12. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. Thrombosis Res 2004;114:477-481. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.016
13. Sicotte, N. L., Kaisey, M., Solomon, A. J., Luu, M., Giesser, B. S., Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019;30:51-56. doi:10.1016/j.msard.2019.01.048
14. Digre, K. (2002). McDonald W. I., Compston A., Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Journal Of Neuro-Ophthalmology. 2002;22(2):143. doi: 10.1097/00041327-200206000-00041
15. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
16. Ijdo I. J. W., Conti-Kelly A. M., Greco P. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? Lupus. 1999;8:109-115.
17. R Cervera, M-C Boffa, Khamashta M. A. and GRV Hughes. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid

syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889–893. doi: 10.1177/0961203309106832

18. Uthman I., Noureldine M., Berjawi A., Skaf M., Haydar A., Merashli M. & Hughes G. Hughes syndrome and Multiple sclerosis. *Lupus*. 2014;24(2):115-121. doi: 10.1177/0961203314555539

REFERENCES

1. Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. M.: Litterra; 2004. (In Russ).

2. Kalashnikova L. A., Dzhamantaeva B. D. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome imitating multiple sclerosis. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2015; 1(38):15-23. (In Russ).

3. Ferreira S., D’Cruz D. P., Hughes DRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):434-42. doi:10.1093/rheumatology/keh532

4. Roussel V., Jaubertau M. O., Couderq C. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14:259-265. doi:10.1006/jaut.2000.0367

5. Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B., Minagar A., Munschauer F. E., Galey T. M., Hussein S., Bakshi R., Zivadinov R. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;257(1):63-71. doi:10.1007/s00415-009-5264-6

6. Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Ballesteros A., Godfrey T., Simon M. J., Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:57-68. doi:10.1097/00005792-200001000-00006

7. Dzhamantaeva BT Primary antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis (clinical, immunological, neurophysiological and neuroimaging studies) [dissertation]. M.; 2007. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/pervichnyy-antifosfolipidnyy-sindrom-imitiruyuschiy-rasseyanney-skleroz>. Accessed 09.16.2020. (In Russ).

8. Gomolyako A. V., Novikova I. A. Antiphospholipid syndrome. Diagnostics and treatment: textbook. manual for students of medical universities. Gomel: educational institution «Gomel State Medical University»; 2013. (In Russ).

9. Kalashnikova L.A. Neurology of antiphospholipid syndrome. M. Medicine; 2003. (In Russ).

10. Reshetnyak TM Clinical guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. M.; 2013. (In Russ).

11. Rodrigues C., Carvalho J., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (4): 350–359. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x

12. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Res* 2004;114:477-481. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.016

13. Sicotte, N. L., Kaisey M., Solomon, A. J., Luu M., Giesser B. S. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:51–56. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048

14. Digre K. McDonald W. I., Compston A., Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2002;22(2):143. doi:10.1097/00041327-200206000-00041

15. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

16. Ijdo I. J. W., Conti-Kelly A. M., Greco P. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus*. 1999;8:109-115.

17. R Cervera, M-C Boffa, Khamashta M. A. and Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889–893. doi:10.1177/0961203309106832

18. Uthman I., Noureldine M., Berjawi A., Skaf M., Haydar A., Merashli M., & Hughes, G. Hughes syndrome and Multiple sclerosis. *Lupus*. 2014;24(2):115-121. doi: 10.1177/0961203314555539

КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

Копаченко А. И., Расин О. Г.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Копаченко Анна Ивановна доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: annacrimea@mail.ru

For correspondence: Anna I. Kopaenko, MD, department of ophthalmological of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: annacrimea@mail.ru

Information about authors:

Копаченко А. И., <http://orcid.org/0000-0002-0084-4268>

Rasin O. G., <http://orcid.org/0000-0002-3527-4728>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные направления применения кросслинкинга роговичного коллагена (КРК). Первоначальной целью назначения КРК было остановить прогрессирование кератоконуса. Исследования показывают, что КРК, выполненный по стандартному Дрезденскому протоколу (с удалением эпителия), эффективен для остановки прогрессирования кератоконуса и эктазии роговицы после ЛАСИК. Со временем у этих пациентов после проведенного КРК также улучшаются визуальные, кератометрические и топографические показатели. Тяжелые осложнения КРК возникают довольно редко. Методы КРК с сохранением эпителия имеют меньшую эффективность, чем КРК, проводимый по Дрезденскому протоколу. Результаты КРК, проведенного по ускоренным протоколам, являются противоречивыми. Так, некоторые исследователи сообщают о сопоставимых результатах с Дрезденским протоколом, в то время как другие авторы сообщают, что ускоренные методики являются менее эффективными. КРК в сочетании с рефракционными процедурами обеспечивает улучшение зрительных функций, но долгосрочные исследования необходимы для оценки эффективности и безопасности. КРК при использовании в лечении инфекционного кератита показал себя, как новый многообещающий метод лечения. Первоначальные исследования показывают, что он более эффективен при поверхностных, а не глубоких кератитах, а также при бактериальных, а не грибковых инфекциях.

Выводы: КРК представляет собой процедуру с расширенным списком показаний от лечения эктазии роговицы до инфекционного кератита. Хотя стандартный Дрезденский протокол считается золотым стандартом лечения прогрессирующего кератоконуса, более поздние протоколы могут потребовать дальнейших уточнений, следственных и долгосрочных исследований.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, кератоконус, эктазия роговицы после ЛАСИК, инфекционный кератит.

CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING – CURRENT TRENDS IN PRACTICE APPLICATIONS

Копаченко А. И., Расин О. Г.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation

SUMMARY

The article presents the current application of corneal collagen crosslinking. The original indication of riboflavin – Ultraviolet-A (UVA) induced corneal collagen cross-linking is to arrest the progression of keratoconus. Studies show that it is effective in arresting the progression of keratoconus and post-LASIK ectasia with the standard Dresden protocol (epithelium-off). There are also improvements in visual, keratometric and topographic measurements over time. Severe complications of cross-linking are rare. The epithelium-on techniques have less efficacy than the Dresden protocol. Accelerated protocols have variable results, with some studies reporting comparable outcomes to the Dresden protocol while other studies reporting less efficacious outcomes. Cross-linking combined with refractive procedures provide better visual outcome but long term studies are warranted. Cross-linking for the treatment of infective keratitis is a promising new treatment modality. Initial studies show that it is more effective for superficial rather than deep infections and for bacterial rather than fungal infections. Conclusions: Corneal cross-linking is a procedure with an expanding list of indications from the treatment of corneal ectasias to infective keratitis. While the standard Dresden protocol is established as the gold standard treatment for progressive keratoconus, the more recent protocols may require further refinements, investigative and long-term studies.

Key words: Cornea collagen cross-linking, post-LASIK ectasia, keratoconus, infective keratitis.

Кератоконус является двусторонней, невоспалительной, прогрессирующей эктазией роговицы. Клиническими характеристиками кератоконуса яв-

ляются прогрессирующее истончение и формирование конической формы роговицы, что приводит к нерегулярному астигматизму и потере остроты

зрения [1]. Кератоконус обычно проявляется в молодом возрасте, хотя описаны случаи возникновения кератоконуса и после 40 лет [2].

До 2003 года эффективных методов, позволяющих остановить прогрессирование кератоконуса, не существовало. В 2003 году В. G. Wollensak, E. Spoerl и Т. Seiler сообщили о первом клиническом исследовании процедуры кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) с применением рибофлавина для лечения прогрессирующего кератоконуса у взрослых [1]. С тех пор КРК широко используется для лечения прогрессирующего кератоконуса, а также других состояний, включая эктазию роговицы после лазерного кератомиелиза in-situ (ЛАСИК). КРК также используется в сочетании с процедурами лазерной коррекции зрения и имплантации интрастромальных сегментов. Совсем недавно его стали использовать для лечения инфекционного кератита.

Целью данной работы является предоставление обзора современных тенденций в практике применения КРК.

1. *Стандартный протокол кросслинкинга роговичного коллагена (Дрезденский протокол)*

Представленный G. Wollensak, E. Spoerl и Т. Seiler протокол проведения КРК сегодня является стандартным, и получил название Дрезденского протокола [1]. Для проведения КРК должно быть получено документальное свидетельство прогрессирования кератоконуса. Исследования показывают, что прогрессия может быть определена как увеличение Kmax (максимальная кератометрия) более чем на 1 диоптрию (дптр), и / или увеличение средней кератометрии, и / или рефракционного астигматизма более чем на 1 дптр, и / или уменьшение толщины роговицы более чем на 10% в течение 12-18 месяцев [1; 2]. Минимальная толщина стромы роговицы 400 мкм рекомендуется до операции для обеспечения безопасности эндотелия роговицы

Процедура КРК проводится под местной капельной анестезией. Выполняют снятие эпителия диаметром 8–9 мм с последующей закапыванием 0,1% глазных капель рибофлавина в течение 30 минут с 2-минутными интервалами. Раствор рибофлавина может содержать 20% декстрана, как рекомендовано в более ранних исследованиях [3], или может не содержать декстран, а содержать гидроксипропилметилцеллюлозу [4]. Препарат рибофлавина без декстрана может снизить частоту стромальной дегидратации во время процедуры. В конце инстиляции рибофлавина ультразвуковая пахиметрия выполняется в центре роговицы, и если толщина роговицы ниже 400 мкм, гипотонические рибофлавиновые глазные капли применяются до тех пор, пока толщина роговицы не достигнет минимальной толщины 400 мкм. Затем роговицу облучают устройством Ultraviolet A

(UVA) при мощности 3 мВт/см² в течение 30 минут с продолжением закапывания глазных капель рибофлавина с 2-минутными интервалами. После завершения облучения применяются антибактериальные и стероидные капли, накладывается повязка. В первые 3 месяца после КРК с помощью щелевой лампы или с помощью оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза может быть обнаружена линия разграничения стромы роговицы (демаркационная линия). При конфокальной микроскопии наблюдается апоптоз кератоцитов перед демаркационной линией, а повторное заселение кератоцитов происходит через 3 месяца. Глубина демаркационной линии обычно интерпретируется как глубина КРК [5].

Основными показаниями к КРК являются прогрессирующий кератоконус и эктазия после ЛАСИК. Стабилизация эктазии с последующим наблюдением до пяти лет была отмечена на 23 глазах, которым была проведена методика традиционного КРК с удалением эпителия. Было отмечено снижение среднего сферического эквивалента рефракции на 1,0 дптр и максимальной кератометрии (Kmax) на 2,0 дптр [1]. Впоследствии другие проспективные исследования показали аналогичные результаты стабилизации кератоконуса, улучшения остроты зрения и топографии роговицы [6]. Сравнительные исследования с использованием парного глаза в качестве контроля показали стабилизацию оперированного глаза и продолжение прогрессирования в парном глазу [6]. Wittig-Silva С. с соавторами выполнили первое рандомизированное контролируемое исследование и обнаружили значительное уменьшение максимальной кривизны роговицы и тенденцию к улучшению остроты зрения при долгосрочном наблюдении, демонстрирующем сохранение положительной динамики вплоть до 4 лет после лечения [3]. Долгосрочные исследования с продолжительностью наблюдения от 4 до 7 лет также показывают улучшение остроты зрения и топографии роговицы [7] O'Brart D. P. с соавторами сообщали об улучшениях топографических параметров и параметров волнового фронта, которые проявляются через 1 год и продолжают улучшаться даже через 7 лет после КРК [7].

Было также показано, что КРК эффективен в стабилизации эктазии после ЛАСИК с улучшением остроты зрения после 2-летнего наблюдения. Проведенное в США проспективное клиническое исследование КРК показало улучшение остроты зрения и максимальной кератометрии у пациентов с кератоконусом и эктазией после ЛАСИК [8]. Однако уплощение роговицы было более выраженным в группе пациентов с кератоконусом, чем в группе больных с эктазией роговицы после ЛАСИК. Более длительное исследование Richoz O. [9] со средним периодом наблюдения 25 месяцев показало улуч-

шение средней коррегированной остроты зрения и среднего значения максимальной кератометрии.

2. КРК в педиатрической практике

Кератоконус, который возникает в детском возрасте, прогрессирует быстрее, чем кератоконус у взрослых. Так, исследование Chatzis N. показало, что 88% случаев кератоконуса у детей прогрессирует в течение короткого периода времени [10]. Поэтому исследователи считают, что у детей нет необходимости документировать прогрессирование кератоконуса, и рекомендуют сразу при его выявлении проводить КРК. Исследования показывают, что после КРК у детей в раннем послеоперационном периоде наблюдается положительный ответ с улучшениями остроты зрения, кератометрии и сферического эквивалента [11]. В долгосрочной перспективе исследования показывают, что кератоконус продолжает прогрессировать, несмотря на первоначальный ответ [12]. Ученые отмечают, что у детей КРК с удалением эпителия предпочтительнее трансэпителиального КРК, так как последний метод демонстрирует ухудшение кератометрии с течением времени [13].

3. Трансэпителиальный КРК

Проведение КРК по стандартному Дрезденскому протоколу (с удалением эпителия) связано со значительной послеоперационной болью, а восстановление зрительных функций происходит постепенно. Есть также риск инфекции и рубцевания роговицы. Таким образом, КРК без снятия роговичного эпителия был разработан для уменьшения проблем и осложнений, связанных со стандартным протоколом. Однако, рибофлавин является гидрофильной молекулой, и его проникновение через неповрежденный гидрофобный эпителий роговицы затруднено. Чтобы улучшить проницаемость эпителия для рибофлавина, в рибофлавин было предложено включать добавки, такие как бензалкония хлорид, трис-гидроксиметиламинометан (триметамол), этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Другие авторы предлагают использовать повышенную концентрацию рибофлавина и ионофорез. Результаты трансэпителиального КРК довольно противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается об улучшении остроты зрения и кератометрии [14], в то время как в других исследованиях сообщается об ухудшении показателей кератометрии [12]. Также было отмечено, что демаркационная линия была более поверхностной в группе пациентов, которым был произведен трансэпителиальный КРК [12].

4. Акселеративный (ускоренный) КРК

Закон взаимности Бунзена-Роско гласит, что фотохимический биологический эффект ультрафиолетового света пропорционален общей дозе доставляемой энергии, независимо от применяемого излучения и времени [15]. В контексте использо-

вания ультрафиолетового излучения при КРК, применяя более высокую мощность излучения можно сократить продолжительность лечения, достигнув той же дозы энергии облучения. Лабораторные исследования показывают, что этот закон может применяться для КРК. Wernli J. с соавторами лечили свиные глаза *ex vivo* с помощью КРК, используя суммарную энергию 5,4 Дж/см², интенсивность излучения составляла от 3 до 90 мВт/см². Значительное повышение жесткости наблюдалось в роговицах, обработанных облучением от 3 до 45 мВт/см² [16].

Kanellopoulos A. J. сообщил о первом клиническом исследовании (рандомизированное проспективное исследование контралатеральных глаз) ускоренного КРК с использованием 15-минутного протокола облучения 7 мВт/см² (5,4 Дж/см²) и Дрезденского протокола [17]. Стабилизация кератоконуса была достигнута в обеих группах, которая проявлялась уплощением показателей кератометрии, без изменения плотности эндотелиальных клеток. В последующих исследованиях использовалось более интенсивное облучение и, соответственно, более короткое время лечения. Так, Gatziofias Z. и соавторы сообщили о предварительных результатах, использования интенсивности излучения 18 мВт/см² в течение 5 минут при общей энергии 5,4 Дж/см². Согласно наблюдениям автора, применение данной методики КРК было эффективно и проходило без осложнений [18]. Tomita M. сообщил о сравнительном исследовании ускоренного КРК (30 мВт/см² в течение 3 минут при общей энергии 5,4 Дж/см²) и КРК согласно Дрезденскому протоколу. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий между двумя группами по некоррегированной и максимально коррегированной остроте зрения, средней и максимальной кератометрии при наблюдении в течение года. Tomita M. также сравнил глубину залегания демаркационной линии при традиционном КРК и ускоренном КРК (30 мВт/см² в течение 3 минут при общей энергии 5,4 Дж/см²) и отметил, что в группе ускоренного КРК средняя глубина демаркационной линии была 294,38±60,57 мкм, а в группе традиционного КРК – 380,78±54,99 мкм. Отличия между группами были статистически незначимыми [19]. Kymionis G. D. сообщил о большей средней глубине демаркационной линии (350,75±49,34 мкм) в группе пациентов, которым был проведен КРК по Дрезденскому протоколу, чем в группе ускоренного КРК (9 мВт/см² в течение 10 минут) со средней демаркационной линией на уровне 288,46±42,37 мкм. Однако, когда протокол был изменен на 9 мВт/см² в течение 14 минут, не было статистически значимых различий в глубине расположения линии разграничения стромы

роговицы между Дрезденским КРК и ускоренным КРК [20].

Shetty R. и соавторы сообщили о результатах сравнительного исследования эффективности КРК по Дрезденскому протоколу и ускоренного КРК на 138 глазах у 138 пациентов с периодом наблюдения 1 год [21]. Они сообщили, что ускоренный КРК (9 мВт/см² в течение 10 минут и 18 мВт/см² в течение 5 минут) имел результаты, аналогичные стандартному КРК, но ускоренный КРК с использованием 30 мВт/см² в течение 3 минут был не столь эффективным. Mazzotta C. и соавторы [22] сообщили о более выраженном снижении показателей кератометрии в импульсном режиме по сравнению с непрерывным лечением. Протокол лечения ускоренного КРК все еще находится в процессе развития из-за изменчивости сообщаемых результатов. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования, чтобы подтвердить сопоставимость ускоренного КРК с традиционным КРК.

5. КРК, комбинированный с рефракционными вмешательствами для лечения эктазии роговицы

Хотя КРК эффективен в стабилизации кератоконуса, но во многих случаях после КРК пациенты не могут достичь удовлетворительной остроты зрения с традиционной коррекцией (очками или мягкими контактными линзами) и им требуется ношение жестких контактных линз. Поэтому были предложены рефракционные методы лечения в сочетании с КРК (КРК плюс), чтобы обеспечить пациентам лучшую остроту зрения.

5.1. Фоторефракционная кератэктомия (ФРК) и КРК

Kanelloropoulos A. J., Binder P. S. сообщили о первом случае топографической ФРК, которая была выполнена через 1 год после КРК (он был проведен для лечения кератоконуса), в результате проведенного лечения исследователи отметили повышение остроты зрения пациента [23]. Впоследствии Kanelloropoulos A. J. сообщил, что в реабилитации зрительных функций при кератоконусе одновременное лечение (ФРК с последующим КРК) более эффективно, чем последовательное лечение (КРК с последующим 6 месяцев спустя ФРК) [26]. Другие исследования также подтвердили безопасность и эффективность одновременной топографической ФРК и КРК [25]. Некоторые исследователи после лазерной абляции рекомендуют использовать миотимин С 0,02%.

5.2. Трансэпителиальная фототерапевтическая кератэктомия (трансФРК) и КРК

При трансФРК удаление эпителия роговицы происходит не механически, а с помощью эксимерного лазера, при этом лазер не только удаляет эпителий, но и регулирует переднюю поверхность роговицы. В сравнительном исследовании показали, что удаление эпителия с использованием мето-

дики трансФРК во время КРК (критский протокол) приводит к лучшим визуальным и рефракционным результатам, чем механическое удаление эпителия. На вершине кератоконуса эпителий и передняя поверхность стромы удаляются, что приводит к получению более регулярной передней поверхности роговицы [26].

5.3. КРК и имплантация интрастромальных роговичных сегментов

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов в настоящее время является одним из вариантов лечения кератоконуса и эктазии роговицы после ЛАСИК. Тем не менее, имплантация интрастромальных роговичных сегментов не предотвращает прогрессирование кератоконуса, и у молодых пациентов с прогрессирующим кератоконусом необходимо выполнять КРК в дополнение к имплантации интрастромальных роговичных сегментов для усиления биомеханической стабильности роговицы. Chan C. C. и соавторы сообщили, что имплантация интрастромальных роговичных сегментов с КРК привели к лучшему результату по стабилизации кератоконуса, чем только имплантация интрастромальных роговичных сегментов [27]. По сообщениям Coskunseven E., имплантация интрастромальных сегментов с последующим КРК привела к лучшим результатам, чем КРК с последующей имплантацией интрастромальных сегментов [28]. El Awady сообщил, что КРК обладает аддитивным эффектом после имплантации интрастромальных сегментов (Mediphacos, Белу-Оризонти, Бразилия) [29].

5.4. КРК и имплантация факичных интраокулярных линз

Некоторые авторы сообщают о безопасности и эффективности КРК, за которым следует имплантация торической интраокулярной линзы ICL Visian [30]. Аналогичные положительные результаты были получены при имплантации хрусталика Artiflex через 6 месяцев после КРК и имплантации торической линзы с фиксацией к радужной оболочке (Artiflex:Ophtec BV) [31].

6. Кастомизированный кросслинкинг

Kanelloropoulos A. J. впервые сообщил о случае индивидуального применения высокоплотного торического трансэпителиального КРК, которое привело к снижению астигматизма роговицы (0,8D) и улучшению неоткорректированной остроты зрения с 20/40 до 20/25 через 6 месяцев наблюдения [32]. Sinha Roy A. и Dupps W. J. Jr., используя трехмерную модель анализа методом конечных элементов, продемонстрировали, что в области конуса имеется дифференциальное биомеханическое ослабление. Они пришли к выводу, что более высокая эффективность у конусоцентрических обработок меньшего диаметра для уменьшения кривизны роговицы [33]. Система доставки Mosaic

(KXL II, Avedro Inc., Уолтем, Массачусетс, США) предлагает кастомизированный кросслинкинг (фоторефракционный интрастромальный кросслинкинг – PiXL). Первоначальные исследования по кастомизированному КРК сообщают о большей регуляризации роговицы и снижении максимальной кератометрии, чем при традиционном КРК. Кастомизированный КРК недавно начал использоваться для исправления небольших степеней аномалии рефракции у пациентов без кератоконуса. Kanellopoulos A. J. впервые описал предварительные результаты для коррекции миопии [34]. Lim W. K. и соавторы сообщили о результатах применения PiXL для лечения миопии слабой степени на 14 глазах с последующим 1-летним наблюдением [35]. Было использовано УФ-излучение высокой плотности в диапазоне от 10 до 15 Дж/см, облучали центральную зону 4,5 мм. Среднее снижение на $0,72 \pm 0,43D$ было отмечено через 1 год наблюдения. Kanellopoulos A. J. сообщил также о положительных результатах PiXL для гиперметропии со средней коррекцией $+ 0,85D$ [36].

7. Комбинированный лазерный кератомилез *in-situ* (ЛАСИК) и ускоренный КРК

Операция ЛАСИК, при которой происходит формирование лоскута роговицы и абляция ткани роговицы, ослабляет биомеханическую прочность роговицы, что в восприимчивых глазах может predispose к эктазии после ЛАСИК. Чтобы укрепить роговицу, ускоренный КРК выполняется одновременно после процедуры ЛАСИК. Исследования показали, что комбинация ЛАСИК и ускоренного КРК может дать дополнительные преимущества в ранней рефракционной и кератометрической стабильности после ЛАСИК, улучшая предсказуемость результатов рефракции у пациентов. Показаниями являются высокая степень миопии, гиперметропия, пациенты с малой остаточной толщиной стромального ложа и пациенты с тонкой роговицей.

ЛАСИК у пациентов с близорукостью высокой имеет более высокую частоту регрессии рефракционного эффекта [37]. Поэтому использование одновременно ЛАСИК и ускоренного КРК для стабилизации рефракции пациента может быть особенно полезным для пациентов с миопией высокой степени. В проспективном исследовании Kanellopoulos A. J. с соавторами сравнивали результаты лечения пациентов, которым был произведен ЛАСИК в сочетании с КРК (73 глаза), и результаты больных, которым был произведен только ЛАСИК (82 глаза). Исследователи отмечают, что через 12 месяцев после операции в группе больных, которым был произведен ЛАСИК и КРК 90,4% глаз имели максимальную некоррегированную остроту зрения 20/20 или лучше по сравнению с 85,4% глаз в группе па-

циентов, которым был произведен только ЛАСИК ($p = 0,042$) [38].

Kanellopoulos A. J. с соавторами. сообщили, что измерения кератометрии роговицы были стабильными для глаз с ЛАСИК и КРК и слегка регрессировали только на глазах ЛАСИК ($p = 0,039$) [39]. Впоследствии Kanellopoulos A. J. также сообщил о статистически значимом снижении регрессии в двухлетнем анализе ЛАСИК-КРК для миопии высокой степени по сравнению с группой, получавшей только ЛАСИК [40]. ЛАСИК и ускоренный КРК при гиперметропии также показали лучшую рефракционную стабильность и меньшую регрессию, чем только ЛАСИК [41]. В другом исследовании было обнаружено значительно меньшее утолщение эпителия в группе ЛАСИК с ускоренным КРК по сравнению с группой только ЛАСИК. Это может объяснить различия в рефракционной стабильности между двумя группами [42]. Показано, что ЛАСИК с ускоренным КРК сопоставимы с ЛАСИК только с точки зрения безопасности, о чем свидетельствует одинаковая потеря скорректированной остроты зрения в обеих группах.

Исследования ЛАСИК и ускоренного КРК сообщают об использовании различных уровней ультрафиолетового излучения, уровней энергии и времени освещения [40, 41]. Уровни энергии варьируются от $1,8 \text{ Дж/см}^2$ до $5,4 \text{ Дж/см}^2$. Предполагается, что настройки энергии могут быть ниже ($1,8 \text{ Дж/см}^2$), чем при обычном КРК при кератоконусе ($5,4 \text{ Дж/см}^2$), поскольку глаза, подвергающиеся ЛАСИК и ускоренному КРК, являются нормальными глазами.

Одной из целей выполнения ЛАСИК с ускоренным КРК является снижение риска эктазии после ЛАСИК. Обзор литературы о глазах, подвергшихся ЛАСИК и ускоренному КРК с последующим наблюдением не менее 2 лет, не выявил сообщений об эктазии, это позволяет предположить, что ЛАСИК с ускоренным КРК может предотвращать эктазию после ЛАСИК [42]. Тем не менее, было показано, что после ЛАСИК эктазия может развиваться до 5–10 лет после операции. Следовательно, этих отчетов недостаточно, чтобы сделать такой вывод, и дальнейшие долгосрочные исследования оправданы.

8. КРК в лечении инфекционных кератитов

Инфекционный кератит – это серьезное, угрожающее зрению состояние, которое может возникнуть в результате бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной инфекции. Стандартное лечение инфекционного кератита включает как системную, так и местную антимикробную терапию. Эффективность этого лечения зависит от микробной чувствительности к препарату, а также от тяжести процесса заболевания. В тяжелых случаях, при инфекциях, не отвечающих на антимикробную терапию, требуется проведение лечебной керато-

пластики (послойной или сквозной). КРК был исследован как возможное альтернативное лечение инфекционного кератита. Лечение с применением КРК укрепляет строму роговицы за счет воздействия фотоактивированного рибофлавина на коллагеновые волокна. Это делает роговицу более устойчивой к ферментативной деградации микробами, тем самым уменьшается прогрессирование расплавления роговицы [43]. Кроме того, при КРК рибофлавин входит в возбужденное состояние и вступает в реакцию с кислородом окружающей среды с образованием активных форм кислорода (АФК). АФК повреждают ДНК микробов, цитоплазматические мембраны, что приводит к утечке клеточного содержимого, инактивации ферментов и мембранных транспортных систем, в результате чего микроорганизмы погибают [44].

Iseli H. P. с соавторами впервые сообщили об использовании КРК при инфекционном кератите в 2008 году [45]. Прогрессирование расплавления роговицы было успешно остановлено, при этом экстренная кератопластика не требовалась ни в одном из случаев. Впоследствии в ряде других исследований сообщалось, что КРК эффективен при лечении инфекционного кератита, вызванного различными организмами [46]. Однако, получены данные, что КРК противопоказан при герпетических кератитах [47]. Было показано, что он более эффективен при поверхностных, а не глубоких инфекциях [47] и при бактериальных, а не грибковых инфекциях [47]. Makdoumi K. с соавторами является первым, кто сообщил о лечении бактериального кератита только КРК без применения антибиотиков [48]. Результаты лечения были успешными, все глаза отреагировали на лечение, только 2 глаза потребовали дополнительного назначения антибиотиков и 1 глаз – покрытия роговицы амниотической мембраной. Тем не менее, сравнительные клинические испытания показывают, что КРК с антимикробным лечением имел результаты, аналогичные контрольной группе (только антимикробное лечение) с точки зрения времени заживления и скорректированной остроты зрения [49]. При этом группа с применением КРК имела большую ширину и длину язвы роговицы [49], и был отмечен более высокий риск перфорации при глубоком грибковом кератите [50].

9. Другие направления применения КРК

В нескольких исследованиях сообщается о безопасности и эффективности КРК при его использовании для предотвращения дальнейшего прогрессирования пеллюцидной дегенерации роговицы, которую многие исследователи считают вариантом кератоконуса [51]. Кроме того, Kymionis G. D. выполнил одновременную фоторефракционную кератэктомию и КРК на обоих глазах пациента с пеллюцидной дегенерацией, что привело к значительному улучшению данных топографии рогови-

цы и остроты зрения [52]. КРК также используется для лечения болевого синдрома при буллезной кератопатии. Sharma N. с соавторами сообщили о лечении с применением КРК 50 глаз с буллезной кератопатией, они пришли к выводу, что достигнутое облегчение боли было временным и в 44% случаев были рецидивы булл роговицы. Долгосрочного улучшения остроты зрения также не наблюдалось [53]. Kozobolis V. с соавторами сообщили о КРК, как о дополнительном лечении для пациентов с комбинированной буллезной кератопатией и инфекционным кератитом [54].

На экспериментальной модели на животных Mukherjee A. с соавторами оценили эффект от КРК донорских роговиц перед сквозной кератопластикой и пришли к выводу, что он снижает интраоперационный индуцированный астигматизм и аберрации [55]. Huang T. и соавторы [56] провели рандомизированное контролируемое исследование, чтобы выяснить, снижаются ли миопические рефракционные ошибки при проведении сквозной кератопластики на кератоконусных глазах, при предварительном проведении КРК на донорских роговицах. Через 3 года наблюдения в группе, получавшей КРК, было обнаружено значительное улучшение скорректированной остроты зрения, снижение Kmax и кератометрического астигматизма. Было показано, что ткань роговицы после КРК обладает более жесткими биомеханическими свойствами и более устойчива к деградации коллагенолитическими ферментами. Robert M. C. и соавторы сообщили о КРК при имплантации бостонского кератопротеза, чтобы предотвратить расплавление роговицы у пациента с расплавлением роговицы после кератопротезирования. У пациента сохранялась острота зрения и не было признаков истончения или расплавления роговицы в первый послеоперационный год [57].

10. Осложнения КРК

Осложнения КРК включают роговичный хейз, рубцевание роговицы, инфекционный кератит, стерильные инфильтраты, отсроченное заживление эпителия, неэффективность лечения, чрезмерное уплощение роговицы с гиперметропическим сдвигом и эндотелиальную недостаточность [58].

Передний роговичный хейз встречается довольно часто после КРК и обычно появляется через 1–2 месяца после операции. Обычно он временный и проходит через 6–12 месяцев. Может наблюдаться и постоянное рубцевание стромы, и, как сообщается, заболеваемость достигает 9% [58]. Это осложнение чаще встречается на глазах, которым проводили одновременно ФРК и КРК. Инфекционный кератит после КРК встречается редко. Shetty R. и соавторы сообщили о частоте 0,0017% (4 из 2350 пациентов) во всех 4 случаях был произведен КРК с удалением эпителия [59]. Стерильные инфильтраты

бывают в раннем послеоперационном периоде (от нескольких дней до нескольких недель) и обычно рассасываются при помощи местных стероидных препаратов. Другие редкие осложнения включают расплавление роговицы, связанное с атопическим заболеванием глаз и реактивацией герпетического кератита [58]. Следует избегать КРК у пациентов с предшествующим герпетическим заболеванием глаз, а атопическое заболевание глаз следует стабилизировать до КРК.

Многочисленные исследования показывают, что прогрессирование кератоконуса после КРК может происходить примерно в 8% случаев [7; 9]. Следовательно, перед операцией необходимо консультировать пациентов о возможных побочных эффектах, а также о частоте неудач процедуры. Повреждение эндотелия роговицы может произойти, если не соблюдаются пределы безопасности в отношении толщины роговицы для предотвращения эндотелиальной токсичности. Sharma A. и соавторы при исследовании 350 глаз, получавших стандартный протокол КРК, с соблюдением безопасной толщины роговицы (более 400 мкм после удаления эпителия), сообщили о 1,4% -ной частоте хронической эндотелиальной недостаточности [60]. Это может быть связано с интраоперационной стромальной дегидратацией, приводящей к истончению стромы, отсутствию однородности и проблемам фокусировки ультрафиолетовых устройств. Хотя повреждение лимбальных стволовых клеток после КРК было показано на трупных глазах, долгосрочные исследования не выявили признаков лимбальной дисфункции [7, 8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КРК является уникальной процедурой с расширенным списком показаний от лечения эктазии роговицы до инфекционного кератита. Хотя стандартный Дрезденский протокол КРК считается золотым стандартом лечения прогрессирующего кератоконуса, более поздние протоколы могут потребовать дальнейших уточнений и долгосрочных исследований. Новые показания и протоколы лечения активно разрабатываются, и мы с нетерпением ждем этого лечения в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7. doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
2. O'Brart D. P., Chan E., Samaras K., Patel P., Shah S. P. A randomised, prospective study to investigate the

efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1519-24. doi:10.1136/bjo.2010.196493.

3. Wittig-Silva C., Chan E., Islam F. M., Wu T., Whiting M., Snibson G. R. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812-21. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.028.

4. Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006; 25(9):1057-9. doi:10.1097/01.icc.0000225720.38748.58.

5. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: A novel effect measurement benchmark. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:329-35. doi:10.2147/OPTH.S40455.

6. Coskunseven E., Jankov M. R. II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(4):371-6. doi:10.3928/1081597X-20090401-02.

7. O'Brart D. P., Kwong T. Q., Patel P., McDonald R. J., O'Brart N. A. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):433-7. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302556.

8. Hersh P. S., Greenstein S. A., Fry K. L. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):149-60. doi:10.1016/j.jcrs.2010.07.030.

9. Richo O., Mavranas N., Pajic B., Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: Longterm results. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1354-9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.027.

10. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-8. doi:10.3928/1081597X-20121011-01.

11. Arora R., Gupta D., Goyal J. L., Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg.* 2012;28(11):759-62. doi:10.3928/1081597X-20121011-02.

12. Buzzonetti L., Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg.* 2012;28(11):763-7. doi:10.3928/1081597X-20121011-03.

13. Magli A., Forte R., Tortori A., Capasso L., Marsico G., Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial crosslinking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):597-601. doi:10.1097/ICO.0b013e31826cf32d.

14. Caporossi A., Mazzotta C., Paradiso A. L., Baiocchi S., Marigliani D., Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1157-63. doi:10.1016/j.jcrs.2013.03.026.
15. Bunsen R. H. Photochemische Untersuchungen Poggendorff's Annalen. 1855; 96: 373-94.
16. Wernli J., Schumacher S., Spoerl E., Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1176-80. doi:10.1167/iovs.12-11409.
17. Kanellopoulos A. J. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101. doi:10.2147/OPTH.S27170.
18. Gatzoufas Z., Richoz O., Brugnoli E., Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg.* 2013;29(12):846-8. doi:10.3928/1081597X-20131023-03.
19. Tomita M., Mita M., Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):1013-20. doi:10.1016/j.jcrs.2013.12.012.
20. Kymionis G. D., Tsoularnas K. I., Grentzelos M. A., Liakopoulos D. A., Tsakalis N. G., Blazaki S. V. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):671-5. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.005.
21. Shetty R., Pahuja N. K., Nuijts R. M. Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):243-9. doi:10.1016/j.ajo.2015.05.019.
22. Mazzotta C., Traversi C., Paradiso A. L., Latronico M. E., Rechichi M. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: One-Year results. *J Ophthalmol.* 2014;014:604731. doi:10.1155/2014/604731.
23. Kanellopoulos A. J., Binder P. S. Collagen Cross-Linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: A temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2007;26(7):891-5. doi:10.1097/ICO.0b013e318074e424.
24. Kanellopoulos A. J. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S812-8. doi:10.3928/1081597X-20090813-10.
25. Krueger R. R., Kanellopoulos A. J. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: Case reports. *J Refract Surg.* 2010;26(10):S827-32. doi:10.3928/1081597X-20100921-11.
26. Kymionis G. D., Grentzelos M. A., Kounis G. A., Diakonis V. F., Limnopoulos A. N., Panagopoulou S. I. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1777-84. doi:10.1016/j.optha.2012.03.038.
27. Chan C. C., Sharma M., Wachler B. S. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(1):75-80. doi:10.1016/j.jcrs.2006.09.012.
28. Coskunseven E., Jankov M. R. II, Hafezi F., Atun S., Arslan E., Kymionis G. D. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(12):2084-91. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.008.
29. El Awady H., Shawky M., Ghanem A. A. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(Suppl. 7): S62-8. doi:10.5301/ejo.5000020.
30. Fadlallah A., Dirani A., El Rami H., Cherfane G., Jarade E. Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29(2):84-9. doi:10.3928/1081597X-20130117-01.
31. Güell J. L., Morral M., Malecaze F., Gris O., Elies D., Manero F. Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(3):475-84. doi:10.1016/j.jcrs.2011.10.031.
32. Kanellopoulos A. J., Dupps W. J., Seven I., Asimellis G. Toric topographically customized transepithelial, pulsed, very high-fluence, higher energy and higher riboflavin concentration collagen cross-linking in keratoconus. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(2):172-80. doi:10.1159/000363371.
33. Sinha Roy A., Dupps W. J. Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen crosslinking. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(12): 9174-87. doi:10.1167/iovs.11-7395.
34. Kanellopoulos A. J. Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:697-702. doi:10.2147/OPTH.S59934.
35. Lim W. K., Soh Z. D., Choi H. K. Y., Theng J. T. S. Epithelium-on photorefractive intrastromal cross-linking (PiXL) for reduction of low myopia. *Clin*

Ophthalmol. 2017;11:1205-11. doi:10.2147/OPTH.S137712.

36. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Hyperopic correction: Clinical validation with epithelium-on and epithelium-off protocols, using variable fluence and topographically customized collagen corneal crosslinking. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2425-33. doi:10.2147/OPTH.S68222.

37. Chen Y. I., Chien K. L., Wang I. J. An interval-censored model for predicting myopic regression after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3516-23. doi:10.1167/iovs.06-1044.

38. Kanellopoulos A. J., Asimellis G., Karabatsas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2373-81. doi:10.2147/OPTH.S68372.

39. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(7):1426-33. doi:10.1016/j.jcrs.2014.10.045.

40. Kanellopoulos A. J., Kahn J. Topography-guided hyperopic LASIK with and without high irradiance collagen cross-linking: initial comparative clinical findings in a contralateral eye study of 34 consecutive patients. *J Refract Surg.* 2012;28(11):837-40. doi:10.3928/1081597X-20121005-05.

41. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. *Cornea.* 2014;33(5):463-9. doi:10.1097/ICO.0000000000000087.

42. Tomita M. Combined laser in-situ keratomileusis and accelerated corneal cross-linking: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(4):304-10. doi:10.1097/ICO.0000000000000281.

43. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35-40. doi:10.1080/02713680490513182.

44. Arboleda A., Miller D., Cabot F., Taneja M., Aguilar M. C., Alawa K. Assessment of rose bengal versus riboflavin photodynamic therapy for inhibition of fungal keratitis isolates *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):64-70. doi:10.1016/j.ajo.2014.04.007.

45. Iseli H. P., Thiel M. A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27(5):590-4. doi:10.1097/ICO.0b013e318169d698.

46. Makdoui K., Mortensen J., Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea.* 2010;29(12):1353-8. doi:10.1097/ICO.0b013e3181d2de91.

47. Price M. O., Tenkman L. R., Schrier A., Fairchild K. M., Trokel S. L., Price F. W. Jr. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg.* 2012;28(10):706-13. doi:10.3928/1081597X-20120921-06.

48. Makdoui K., Mortensen J., Sorkhabi O., Malmvall B. E., Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(1):95-102. doi:10.1007/s00417-011-1754-1.

49. Said D. G., Elalfy M. S., Gatzoufas Z. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1377-82. doi:10.1016/j.optha.2014.01.011.

50. Uddaraju M., Mascarenhas J., Das M. R., Radhakrishnan N., Keenan J. D., Prajna L. Corneal Cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: A randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):131-4 e5. doi:10.1016/j.ajo.2015.03.024.

51. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26(5):375-7. doi:10.3928/1081597X-20100114-03.

52. Kymionis G. D., Karavitaki A. E., Kounis G. A., Portaliou D. M., Yoo S. H., Pallikaris I. G. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(7):1298-301. doi:10.1016/j.jcrs.2009.03.025.

53. Sharma N., Roy S., Maharana P. K. Outcomes of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea.* 2014;33(3):243-6. doi:10.1097/ICO.0000000000000004.

54. Kozobolis V., Labiris G., Gkika M. UV-A collagen cross-linking treatment of bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea.* 2010;29(2):235-8. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a81802.

55. Mukherjee A., Hayes S., Aslanides I., Lanchares E., Meek K. M. Donor cross-linking for keratoplasty: a laboratory evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2223-8. doi:10.1007/s00417-015-3160-6.

56. Huang T., Ye R., Ouyang C., Hou C., Hu Y., Wu Q. Use of donors predisposed by corneal collagen cross-linking in penetrating keratoplasty for treating patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:115-20. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.003.

57. Robert M. C., Arafat S. N., Ciolino J. B. Collagen cross-linking of the Boston keratoprosthesis donor carrier to prevent corneal melting in high-risk patients. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):376-81. doi:10.1097/ICL.0000000000000081.

58. Randleman J. K. R. Corneal collagen cross-linking complications and their management *Corneal Collagen Cross Linking*. Thorofare, NJ: SLACK; 2013: 89-96.
59. Shetty R., Kaweri L., Nuijts R. M., Nagaraja H., Arora V., Kumar R. S. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *BioMed Res Int*. 2014;340509. doi:10.1155/2014/340509.
60. Sharma A., Nottage J. M., Mirchia K., Sharma R., Mohan K., Nirankari V. S. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922-6. doi:10.1016/j.ajo.2012.06.005

УДК 616.127-005.8:616.151.5+615.22

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-108-116

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12 РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Гаффарова А. С., Гаффаров Н. С.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russian Federation, Republic of Crimea, 295006, Simferopol, 5/7, Lenin Avenue

Для корреспонденции: Доля Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: dolyalena@yandex.ru

For correspondence: Elena M. Dolya, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №.2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: dolyalena@yandex.ru

Information about author:

Dolya E. M., <https://orcid.org/0000-0002-0766-3144>

Koshukova G. N., <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>

Gaffarova A. S., <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Gaffarov N. S., <https://orcid.org/0000-0002-0665-6874>

РЕЗЮМЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая применение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, входит в стандарты лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пероральными ингибиторами P2Y12 рецепторов, применяемыми в качестве компонента ДАТТ, являются клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Целью настоящего обзора является определение наиболее эффективного и безопасного ингибитора P2Y12 рецепторов для лечения ОКС у пациентов с инвазивной стратегией лечения.

В исследовании TRITON проводилось сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела, в результате чего была доказана достоверно более высокая эффективность относительно снижения риска достижения первичной конечной точки (включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), но одновременно в группе больных прасугрела была зафиксирована достоверно более высокая частота больших кровотечений.

Сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и тикагрелора проводилось в исследовании PLATO, где была доказана эффективность тикагрелора в снижении смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда, при этом безопасность препаратов в сравниваемых группах оказалось сопоставимой.

В последнем исследовании ISAR-REACT 5 доказана более высокая эффективность прасугрела по сравнению с тикагрелором в снижении риска достижения комбинированной первичной конечной точки при сопоставимой безопасности в отношении риска развития больших кровотечений.

Исходя из представленных данных, наиболее эффективным препаратом среди ингибиторов P2Y12 рецепторов в качестве компонента ДАТТ для пациентов с ОКС с инвазивной стратегией лечения является прасугрел, а наиболее безопасным – клопидогрел, применение которого может быть рассмотрено у пожилых пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON OF P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS IN PATIENTS WITH INVASIVE STRATEGY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Koshukova G.N., Dolya E.M., Gaffarova A.S., Gaffarov N.S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Dual antiplatelet therapy (DAPT) using of acetylsalicylic acid and antagonists of platelet's P2Y12 receptors is included in standards for treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor are the P2Y12 receptor inhibitors used as a component of DAPT. The aim of this review is to determine the most effective and the safest P2Y12 receptor inhibitor for treating patients with an invasive treatment strategy of ACS.

The TRITON study compared clopidogrel and prasugrel efficacy and safety had demonstrated a significantly higher efficiency in reducing the risk of reaching the primary endpoint (including cardiovascular death, myocardial infarction and stroke) for prasugrel, but at the same time, the prasugrel group was reliably recorded higher rate of major bleeding.

Comparison of the efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor was carried out in the PLATO study, where ticagrelor was shown to be more effective in reducing cardiovascular deaths and myocardial infarction, while the safety of the drugs was comparable.

A subsequent ISAR-REACT 5 study proved higher efficacy of prasugrel compared to ticagrelor in reducing the risk of reaching a primary endpoint with comparable safety to the major bleeding risk.

Baseline data represents that the most effective drug among P2Y₁₂ receptor inhibitors as a component of DAPT for patients with an invasive treatment strategy is prasugrel, and the safest is clopidogrel, which can be considered in elderly patients.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Стандартом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и оральных антагонистов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1; 2]. Проведение ДАТТ направлено на снижение риска сердечно-сосудистых событий, повторного тромбообразования, включая тромбозы стента, и глобально – на увеличение продолжительности жизни и уменьшения смертности пациентов с ОКС [3; 4; 5].

Первым пероральным антагонистом P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов является клопидогрел. По химической структуре клопидогрел относится к представителю тиенопирединов второго поколения. Клопидогрел – это неактивное пролекарство, и биоактивация его происходит с участием ферментных систем цитохрома P450 в печени [6; 7]. До 85% клопидогрела метаболизируется в неактивное вещество SR26334, и только 15% вещества подвергаются дальнейшей двухступенчатой биоактивации: на первом этапе образуется 2-оксо-клопидогрель, и только на втором этапе активный метаболит R-130964 [8].

В связи с эффективностью и относительной безопасностью клопидогрел длительное время применялся в качестве компонента ДАТТ. Несмотря на проведение ДАТТ частота тромбирования стента, рецидивы и повторные эпизоды инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, перенесших ЧКВ, оставалась высокой. Резистентность к лечению клопидогрелом может быть обусловлена клинико-демографическими или генетическими причинами, которые в свою очередь влияют в 18% случаев на фармакокинетику и в 65% – фармакодинамику препарата, снижая тем самым образование активного метаболита. К клинико-демографическим факторам резистентности относятся пол, возраст, нарушение режима и диеты, прием алкоголя, курение, пол, гематокрит, количество тромбоцитов, а также прием других препаратов, метаболизирующихся ферментной системой P450, к которым относятся такие широко применяемые группы лекарственных средства как ингибиторы протонной помпы и статины [9; 10].

Ключевое значение на всех этапах образования активного метаболита играет изофермент CYP2C19 (меньшая роль принадлежит CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C9). На сегодня-

шний день известно, что ген CYP2C19 имеет 34 аллельных вариантов, и его экспрессия ассоциирована с активацией продукции одноименного фермента, который участвует в метаболических превращениях клопидогрела. Однонуклеотидные полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*17 являются самыми распространенными и наиболее изученными. Наличие CYP2C19*2 обуславливает продукцию изофермента с низкой ферментативной активностью, частота его выявления варьирует до 30% среди представителей европеоидной, 40% негроидной и 55% монголоидной расы. Соответственно, экспрессия CYP2C19*2 приводит к снижению антиагрегантной активности клопидогрела. В метаанализе Mega JL, et al. было показано значительное повышение риска конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смертность, инфаркт и инсульт, у пациентов, перенесших ЧКВ у носителей одной (ОШ=1,55; 95% ДИ: 1,11-2,27; p=0,01) или двух аллелей CYP2C19 (ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,24-2,50; p=0,002) по сравнению с неносителями. Помимо этого, у данной группы пациентов, было зарегистрировано достоверное повышение риска тромбирования стента среди носителей одной (ОШ=2,67; 95% ДИ: 1,69-4,22; p<0,0001) или двух (ОШ=3,97; 95% ДИ: 1,75-9,02; p=0,001) аллелей со сниженной функциональной активностью. В свою очередь усиление активности гена CYP2C19*17 ассоциировано с увеличением ферментной активности системы цитохрома P450 и повышением антиагрегантного эффекта клопидогрела. При этом в некоторых исследованиях было продемонстрировано повышение риска развития кровотечений и снижение ишемических явлений. Однако независимое влияние гена CYP2C19*17 на метаболизм клопидогрела в исследованиях не было доказано, и повышение антиагрегантной активности клопидогрела, вероятно, было ассоциировано со снижением экспрессии CYP2C19*2 [11; 12; 13].

Несмотря на то, что последние 10 лет клопидогрел является наиболее часто используемым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов, сохранение высокого риска тромбообразования на фоне приема препарата обусловило необходимость разработки и внедрения в широкую клиническую практику новой генерации пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, таких как прасугрел и тикагрелор. По сравнению с клопидогрелом эти препараты имеют более быстрое начало действия и обладают более мощным антиагрегантным эффектом. По по-

следним рекомендациям Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества применение новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелора и прасугрела) предпочтительнее клопидогрела для пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии противопоказаний.

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов, пероральный необратимый ингибитор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Как и клопидогрел, прасугрел является пролекарством. Препарат быстро всасывается, в кишечнике эстеразы гидролизуют прасугрел до неактивного метаболита тиолактона R-95913. Благодаря действию эстераз дальнейшая трансформация 2-оксипрасугрела происходит в один этап с участием CYP3A4/CYP2B6 и в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19 с образованием активного метаболита R-138727 без предшествующей реакции окисления, катализируемой системой изоферментов цитохрома P450. Особенности метаболизма прасугрела определяют и лучшие фармакодинамические характеристики. Нагрузочная доза препарата в 5-10 раз ниже, чем у клопидогрела и составляет 60 мг, а поддерживающая – меньше в 7,5 раз и равна 10 мг/сут. Начало эффекта клопидогрела в нагрузочной дозе 300-600 мг наступает через 2-6 ч, в то время как антиагрегантный эффект прасугрела в сопоставимой дозе 60 мг отмечается уже через 0,5 ч от приема [14]. Немаловажно, что при приеме прасугрела реже встречается вариабельность эффективности препарата среди пациентов, что может быть ассоциировано с меньшей зависимостью прасугрела от активности изоферментов цитохрома P450, а именно, от экспрессии полиморфных аллелей CYP2C19, транскрибирующие ферменты со сниженной активностью, и лекарственными взаимодействиями.

Тикагрелор – нетиенопиридиновый пероральный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прямого обратимого действия. Препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, затем метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома P450 (в частности, CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A), в результате чего образуется активный метаболит. Период полувыведения тикагрелора равен 12 ч и назначают его 2 раза в день. По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обеспечивает более стойкое и значимое ингибирование P2Y₁₂ рецепторов, а начало терапевтического действия препарата наступает более быстро, что ассоциировано с особенностями метаболизма тикагрелора. Нагрузочной дозой тикагрелора является доза 180 мг, а поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки [15; 16]. Отличительной особенностью данного препарата является относительно более быстрое восстановление функции тромбоцитов в связи с обратимым ингибированием P2Y₁₂

рецепторов тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом и прасугрелом, которые относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов. Данная характеристика является важной в отношении возможности применения данного препарата для пациентов с высоким риском кровотечений [16].

Сравнение эффективности прасугрела с клопидогрелом

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела с клопидогрелом проводили в двойном слепом рандомизированном исследовании TRITON. В исследование были включены 13608 пациентов, из них 10074 с ИМбпST и 3534 с ИМспST. Перед проведением ЧКВ пациенты были рандомизированы на группы с нагрузочной дозой клопидогрела 300 мг и прасугрела 60 мг. Критериями включения для пациентов с ИМбпST являлись сохранение стенокардитических симптомов 10 мин и более с условием их возникновения не позднее 72 ч до рандомизации согласно шкале TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) ≥ 3 баллов; отклонение ST ≥ 1 мм; повышение концентрации маркеров миокардиального повреждения. Пациенты с ИМспST включались в исследования в случае проведения им первичного ЧКВ (до 12 ч от появления симптомов) или вторичного ЧКВ (с интервалом 12 ч-14 суток от манифестации симптомов) [17; 18].

Первичной конечной точкой исследования эффективности прасугрела в сравнении с клопидогрелом была комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

У пациентов с ИМбпST и ИС, которые подвергались ЧКВ, прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг достоверно уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом в эквивалентных дозах 300 мг и 75 мг соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,002$). Более высокая эффективность прасугрела в отношении снижения частоты достижения первичной конечной точки была продемонстрирована и для пациентов с ИМспST (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,97; $p=0,02$). Достоверное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки в группе пациентов прасугрела по сравнению с больными, получавшими клопидогрел, отразилось в виде достоверного снижения относительного риска на 19% в общей популяции пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ [19]. Главным образом, снижение частоты первичной комбинированной конечной точки было ассоциировано с уменьшением частоты нефатального ИМ в течение 15 месяцев в случае применения прасугрела в качестве компонента ДАТТ по сравнению с клопидогрелом (7,4% против 9,7%; ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,85; $p<0,001$). В частоте развития инсульта (1,0% против 1,0% соответственно; $p=0,93$) и сер-

дечно-сосудистой смерти, которой не предшествовал ИМ (2,1% против 2,4%, $p=0,31$) статистически значимых различий в сопоставляемых группах пациентов выявлено не было. Кроме этого, частота ИМ с развитием летального исхода, ассоциированного с сердечно-сосудистыми причинами, такими как аритмия, хроническая сердечная недостаточность, шок и внезапная смерть, была достоверно ниже в группе пациентов, принимавших прасугрел по сравнению с группой клопидогрела в течение 15 месяцев лечения (0,4% против 0,7%; ОР 0,58; ДИ: 0,36-0,93; $p=0,02$) [20].

Поскольку после ОКС риск сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) выше, что связано с повышенной агрегационной реактивностью тромбоцитов у данной категории пациентов, в рамках исследования TRITON был проведен специальный анализ эффективности прасугрела у больных с СД. У пациентов с СД после 15 месяцев лечения было зафиксировано достоверное снижение риска достижения первичной комбинированной точки на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,58-0,85; $p<0,001$) преимущественно за счет снижения относительного риска ИМ, как и в случае общей популяции пациентов. В то время как для пациентов с ОКС без СД снижение риска достижения первичной комбинированной точки было менее значимым и составило 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76-0,98; $p=0,02$). Таким образом, более высокая эффективность прасугрела у пациентов с СД указывает на тенденцию к более выраженным преимуществам этого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов для данной когорты пациентов [20; 21].

При оценке безопасности прасугрела по сравнению с клопидогрелом в исследовании TRITON было продемонстрировано достоверное увеличение риска конечных точек. В частности риск больших кровотечений, не связанных с проведением АКШ, таких как внутричерепные кровоизлияния или клинически значимое кровотечение, приведшее к снижению уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл, в группе пациентов прасугрела достоверно выше, по сравнению с больными, принимавшими клопидогрел (2,4% против 1,8%; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,03-1,68; $p=0,03$). Неутешительным является и тот факт, что при приеме прасугрела было зафиксировано достоверное повышение риска жизнеугрожающих кровотечений (1,4% против 0,9%; ОР 1,52; 95% ДИ: 1,08-2,13; $p=0,01$) и не связанных с АКШ больших и малых кровотечений со снижением концентрации гемоглобина от 3 до 5 г/дл. Наиболее частыми жизнеугрожающими кровотечениями были желудочно-кишечные, внутричерепные, забрюшинные и кровотечения в местах пункций.

Немаловажно, что в течение исследования было зарегистрировано 6 случаев внутричерепных кровотечений на фоне приема прасугрела против

0 в группе больных клопидогрела (2,3% против 0%, $p=0,02$), что является причиной тенденции к более частым большим, не связанным с АКШ, кровотечениям при приеме прасугрела по сравнению с клопидогрелом (29% против 5,0%; ОР 2,46; 95% ДИ: 0,94-6,42; $p=0,06$). На основании полученных данных о небезопасности применения прасугрела относительно развития геморрагических осложнений, его применение противопоказано для пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе [21; 22].

Для пожилых больных с возрастом ≥ 75 лет при приеме прасугрела в качестве компонента ДАТТ частота больших и малых кровотечений была выше в 2,37 раз (9,0% против 3,8% для пациентов в возрасте <75 лет), а фатальных кровотечений – в 5 раз (1,0% против 0,2%). На фоне приема клопидогрела частота больших и малых (6,9% и 2,9% соответственно) и фатальных (по 0,1%) кровотечений в сопоставляемых группах была ниже [23].

Частота кровотечений, связанных с АКШ, также была достоверно выше в группе прасугрела по сравнению с группой клопидогрела (13,4% против 3,2%, $p<0,001$). Кроме этого, в течение 7 дней от последнего приема препарата в группе прасугрела сохранялся более высокий риск геморрагических осложнений: в первые 3 дня – выше в 5,34 раз (26,7% против 5,0%), с 4 по 7 сутки – в 3,42 раз (11,3% против 3,3%). Частота тяжелых нежелательных реакций на фоне приема прасугрела была сопоставима с таковой у клопидогрела (22,5% и 22,8%; $p=0,52$), что потребовало отмены у 4,7% и 5,0% пациентов соответственно ($p=0,37$). Применение клопидогрела было ассоциировано с более высокой частотой развития нейтропении ($<0,1\%$ ($n=2$) пациентов против 0,2% ($n=10$), $p=0,02$), а прасугрела – новообразований толстой кишки (13 (0,2%) против 4 (0,1%), $p=0,03$), тромбоцитопения встречалась с сопоставимой частотой в обеих исследуемых группах (17 (0,3%) против 18 (0,3%), $p=0,86$) [20; 22].

Сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела

Крупномасштабным исследованием, в котором сравнивали эффективность и безопасность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом является рандомизированное двойное слепое клиническое исследование PLATO. В исследование были включены 18624 пациента (9291 рандомизированы в группу тикагрелора и 9333 в группу клопидогрела) с ОКСспST, которым было запланировано проведение ЧКВ, и пациентов с ОКСбпST, госпитализированные в первые 24 ч от манифестации симптомов. Нагрузочная доза для клопидогрела составила 300 мг, а поддерживающая – 75 мг/сут. Для тикагрелора нагрузочные и поддерживающие дозы так же были стандартными – 180 мг и 90 мг 2 раза в сутки соответственно. После рандомизации продолжитель-

ность приема препаратов должна была составлять 12 месяцев [24].

Первичной конечной точкой была стандартная комбинированная точка, применяемая в исследованиях эффективности антиагрегантных препаратов, и включала сердечно-сосудистую смертность, ИМ и инсульт. Безопасность препаратов оценивали по частоте крупных кровотечений (жизнеугрожающие, фатальные, внутричерепные, вызвавшие гиповолемический шок или тяжелую гипотонию, со снижением гемоглобина на 50 г/л или более).

Частота достижения первичной комбинированной точки в группе пациентов, принимавших тикагрелор была достоверно ниже по сравнению с клопидогрелом – 9,8% против 11,7% соответственно (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92; $p < 0,001$). Следовательно, прием тикагрелора был ассоциирован со снижением абсолютного риска достижения первичной конечной точки на 1,9% и относительного риска – на 16%. При инвазивной стратегии лечения ОКС частота достижения первичной конечной точки в группе тикагрелора была достоверно реже по сравнению с клопидогрелом (8,9% против 10,6%; $p = 0,003$). Тромбоз стента у пациентов, которым было проведено стентирование коронарных артерий, встречалось достоверно реже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом 1,3% против 1,9 ($p = 0,009$) [25; 26].

Важно, что применение тикагрелора было ассоциировано с более низкой частотой развития ИМ (5,3% против 6,6%; ОР 0,80, 95% ДИ: 0,69–0,92; $p = 0,002$), сердечно-сосудистой смерти (3,4% против 4,3%; ОР 0,82, 95% ДИ: 0,68–0,98; $p = 0,025$), а по частоте развития инсультов достоверных различий в сопоставляемых группах выявлено не было (1,5% против 1,3%; ОР 1,17, 95% ДИ: 0,91–1,52; $p = 0,22$) [27].

Относительно частоты развития крупных кровотечений статистических различий в группах тикагрелора и клопидогрела выявлено не было (11,6% против 11,2% соответственно, $p = 0,43$), по частоте фатальных и жизнеугрожающих кровотечений сопоставимые группы были также сопоставимы (7,9% против 7,7%; $p = 0,57$). Однако при этом достоверно отмечалась более высокая частота больших кровотечений, не ассоциированных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p = 0,03$), а также фатальных внутричерепных кровотечений (0,1% против 0,01%; $p = 0,02$). В пользу клопидогрела в исследовании была зафиксирована достоверно меньшая частота других фатальных кровотечений (0,1% против 0,3%, $p = 0,04$) [26; 27; 28].

Среди других побочных эффектов у пациентов группы тикагрелора чаще развивалась одышка (13,8% против 7,8%, ОР 1,84; 95% ДИ 1,68–2,02; $p < 0,001$), что привело к отмене препарата в группе тикагрелора достоверно с более высокой частотой (и 0,9% против 0,1%, ОР 6,12, 95% ДИ 3,41–11,01;

$p < 0,001$). На фоне приема тикагрелора при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ отмечалась более высокая частота периодов асистолии с длительностью 3 с и более (5,8 % против 3,6%, $p = 0,01$), но через 30 дней исследования различия оказались статистически не значимыми (2,1% против 1,7%; $p = 0,52$). Относительно лабораторных показателей прием тикагрелора был ассоциирован с достоверно более высоким уровнем мочевого кислоты и креатинина, однако через 30 дней исследования результаты лабораторных показателей были сопоставимы в сравниваемых группах [25; 29].

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора

В мета-анализе Hussam Watti et al. проводилось сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, с использованием данных рандомизированных и нерандомизированных исследований. В мета-анализ было включено 21360 пациентов (15666 группы прасугрела и 5694 группы тикагрелора). Продолжительность наблюдений в исследованиях варьировала от 7 дней до 1 года, в данный мета-анализ для исключения гетерогенности результатов были задействованы наблюдения длительностью 30 дней [30].

Применение прасугрела было ассоциировано с более низким риском развития ИМ (0,8% против 1,9%; ОР 0,54; 95% ДИ: 0,29–0,99, $p = 0,05$) в течение 30 дней лечения. В частоте смертности (2,1% против 2,4%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,09, $p = 0,19$), повторной реваскуляризации (1,6% против 2,1%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,61–1,10, $p = 0,19$) и инсультов (0,2% против 0,3%; 0,68 (0,25–1,83), $p = 0,44$) статистических различий выявлено не было. Кроме этого, прослеживалась тенденция к более низкой частоте тромбозов стентов в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (0,3% против 0,6%; 0,55 (0,28–1,07); $p = 0,08$). Риск кровотечений по Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ 2 достоверно был ниже в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (2,5% против 3,8%; ОР 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,95); $p = 0,02$) [31; 32].

Исследование ISAR-REACT 5 является первым прямым многоцентровым рандомизированным открытым сравнительным исследованием тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС, направляемых на реваскуляризацию. Первичной конечной точкой была комбинированная точка, которая включала смерть, ИМ и инсульт через 1 год после рандомизации. Вторичными точками были конечная точка безопасности, а именно частота кровотечений через 1 год (тип 3, 4, 5 по шкале BARC), частота отдельных компонентов первичной точки и случаи зафиксированного или вероятного тромбоза стента. В исследовании были включены 4018 пациентов (из них 2012 человек в группе тикагрелора и 2006 в группе прасу-

грела). Распределение пациентов по субтипам ОКС было следующим: 41,1% - ИМспST, 46,2% - ИМбпST и 12,7% - нестабильная стенокардия [32; 33].

Частота достижения первичной комбинированной конечной точки была достоверно выше в группе тикагрелора: 184 (9,1%) в группе тикагрелора и 137 (6,9%) в группе прасугрела (ОР 1,36; 95% ДИ:1,09-1,70; $p=0,006$). Летальные исходы от сердечно-сосудистых событий, ИМ и инсультов в группе тикагрелора отмечались чаще: 8,1% ($n=161$) и 6,3% ($n=124$) в группе прасугрела (ОР 1,32; 95% ДИ:1,04-1,66). Частота смерти от других причин в группе тикагрелора и прасугрела составили 4,5% и 3,7% соответственно (ОР 1,23; 95% ДИ:0,91-1,68), инфаркта миокарда – 4,8% против 3,0% соответственно (ОР 1,63; 95% ДИ:1,18-2,25). Тромбозы стента также чаще встречались у пациентов группы тикагрелора (1,3% против 1,0%; ОР 1,3; 95% ДИ: 0,72-2,33) [34].

Большие кровотечения (тип 3-5 по BARC) были выявлены у 5,4% пациентов группы тикагрелора и у 4,8% группы прасугрела (ОР 1,12; 95% ДИ: 0,83-1,51; $p=0,46$). Кровотечения 1 и 2 типа по BARC были зафиксированы у 13,8% пациентов из группы тикагрелора и у 15,1% группы прасугрела (ОР 0,9; 95% ДИ: 0,76-1,06) [35].

ВЫВОДЫ

1. Препараты новой генерации ингибиторов P2Y12 рецепторов, прасугрел и тикагрелор, обладают более высокой эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Кроме этого, данные препараты по сравнению с клопидогрелом более значительно уменьшают риск тромбоза стента.
2. Благодаря более выраженному антиагрегантному эффекту прасугрел является предпочтительным препаратом для пациентов с СД. У пожилых пациентов прасугрел увеличивает риск кровотечений и, следовательно, смертности, что требует особенной осторожности применения данного препарата у этой категории больных. Следует отметить, что на фоне приема прасугрела отмечалась достоверно более высокая частота больших кровотечений, что ограничивает его применение среди пациентов с высоким геморрагическим риском. Прасугрел противопоказан при наличии ТИА и инсульта в анамнезе.
3. Согласно данным исследования PLATO тикагрелор по сравнению с клопидогрелом продемонстрировал более высокую эффективность при сопоставимой безопасности препарата относительно геморрагического риска.
4. При прямом сравнении тикагрелора и прасугрела в недавнем исследовании ISAR-REACT 5, представленным впервые на Европейском кардиологическом конгрессе в 2019 г., прасугрел оказался более эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, ИМ и тромбоза стента, при этом безопасность сравниваемых препаратов относительно риска развития больших кровотечений была сопоставимой.
5. На основании представленных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ингибиторов P2Y12 у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, в случае инвазивной стратегии ведения больных с ОКС предпочтительно применение прасугрела как компонента ДАТТ, а для пациентов старше 75 лет – клопидогрела.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651.
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-1840.
4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y12 receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):276-282. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.005
5. Michelson A.D. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):33-38.
6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:361-374. doi:10.2165/11636340-000000000-00000
7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg

clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-943.

8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2419. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00296.x.

9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther*. 2013;31(1):3-11. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00296.x.

10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.

11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-99.

12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-2425.

13. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):92-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.

14. Лагута П.С., Панченко Е.П. Место прасугрела среди других ингибиторов 32Н12-рецепторов тромбоцитов. *Атеротромбоз*. 2017;(2):43-52. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-43-52.

15. Rehm J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;24:600-607.

16. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Тикагрелор при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме: новые возможности применения. *Новости кардиологии*, 2018;2:16-24.

17. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166-1173.

18. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.

19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731.

20. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events

including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-1363.

21. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(3):324-336.

22. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.

23. Wiviott S.D., Antman E., Winters K. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111:3366-3373.

24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057.

25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.

26. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.

27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:3527.

28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1096-1104.

29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.

30. Эрлих А.Д. Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома. *Кардиосоматика*. 2015;6(1):53-59.

31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:66-72.

32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2473-2479.

33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534. doi:10.1056/NEJMoa1908973.

34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.

35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-1975.

REFERENCES

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651.

2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.

3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-1840.

4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and

antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):276-282. doi:10.1016/j.ejphar.2007.10.005

5. Michelson A.D. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):33-38.

6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:361-374. doi:10.2165/11636340-000000000-00000.

7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-943.

8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2419.

9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther*. 2013;31(1):3-11. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00296.x.

10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.

11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-99.

12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-2425.

13. Mirzayev K.B., Sychev D.A., Andreyev D.A. Genetic basis of clopidogrel resistance: current status of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;10(126):92-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.

14. Laguta P.S., Panchenko E.P. The place of prasugrel among other inhibitors of platelet P2Y₁₂ receptors. *Atherothrombosis*. 2017;(2):43-52. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-43-52.

15. Rehm J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;24:600-607.

16. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166-1173.

17. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute

coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.

18. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-731.

19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1353-1363.

20. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9(3):324-336.

21. Antman E.M., Wiviotti S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.

22. Wiviotti S.D., Antman E., Winters K. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005;111:3366-3373.

23. Laguta P.S., Karpov Y.A. Ticagrelor in acute coronary syndrome with ST segment elevation on an electrocardiogram: new possibilities for use. *Cardiology News.* 2018; 2:16-24.

24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361(11):1045-1057.

25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.

26. Antman E.M., Wiviotti S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.

27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011;342:3527.

28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1096-1104.

29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014;35(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.

30. Erlich A.D. The results of a clinical study of PLATO and the place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome. *Cardiosomatics.* 2015;6(1):53-59.

31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology.* 2017;249:66-72.

32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviotti S.D. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2473-2479.

33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.

34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.

35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975.

МИКРОБНАЯ ЭКЗЕМА – ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КОЖИ

Солдатенко Н. А., Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Горлова Н. А.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Шеренговская Юлия Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: tkachenko.julia@bk.ru

For correspondence: Sherengovskaya Yulia Vladimirovna, Assistant of the Department of dermatovenereology and cosmetology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: tkachenko.julia@bk.ru

Information about authors:

Soldatenko N. A., orcid.org/0000-0001-5412-4023

Sherengovskaya Y. V., <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>

Prokhorov D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

Gorlova N. A., <https://orcid.org/0000-0001-7121-4354>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены обзорные данные отечественных и зарубежных научных исследователей об этиопатогенезе и клинической картине хронического дерматоза – микробной экземы. Среди хронических аллергических заболеваний кожи на долю микробной экземы приходится около 30%. Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота встречаемости микробной экземы среди жителей Российской Федерации составляет от 6,0 до 15 случаев на 1000 человек, что свидетельствует о широком распространении данного заболевания. Актуальность изучения МЭ обусловлена стойкой тенденцией к более раннему дебютированию заболевания, утяжелению клинической картины, увеличению количества рецидивов, распространению патологического процесса на коже. Стоит отметить, что все чаще отмечается резистентность к традиционным методам лечения, применяемым при микробной экземе. Вышеперечисленные факторы являются основанием для дальнейшего более глубокого изучения дерматоза, поиска новых эффективных методов лечения.

Ключевые слова: микробная экзема, этиология, патогенез

MICROBIAL ECZEMA - INFLAMMATORY SKIN DISEASE

Soldatenko N. A., Sherengovskaya Y. V., Prokhorov D. V., Gorlova N. A.

Medical Academy named after S. I. Geogievsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article presents review data of domestic and foreign scientific researchers on etiopathogenesis and clinical picture of chronic dermatosis - microbial eczema. Among chronic skin diseases, microbial eczema accounts for about 40%. According to the results of epidemiological studies, the incidence of microbial eczema among the inhabitants of the Russian Federation ranges from 6.0 to 15 cases per 1,000 people, which indicates a wide spread of this disease. The urgency of studying ME is conditioned by the persistent tendency to an earlier debut of the disease, weighting of the clinical picture, an increase in the number of relapses, and the spread of the pathological process on the skin. It should be noted that resistance to traditional methods of treatment used in microbial eczema is becoming more and more common. The above factors are the basis for further in-depth study of dermatosis and search for new effective treatment methods.

Key words: microbial eczema, etiology, pathogenesis

В XXI веке преобладающее место среди всех кожных заболеваний заняли аллергодерматозы, которые стали серьезной медицинской и социальной проблемой, поскольку они имеют широкую распространенность, осложняют течение многих дерматологических заболеваний, а также приводят к нарушению трудоспособности населения.

Экзема представляет собой рецидивирующее заболевание кожи аллергического генеза, которое может иметь острое или хроническое течение. Возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов, проявляется острой воспалительной реакцией, которая возникает в результате серозного воспаления и характеризуется поли-

морфными высыпаниями и выраженным зудом, а также характеризуется склонностью к распространению патологического процесса.

Термин «экзема» в переводе с греческого слова «ekzeo» означает «вспыхивать, вскипать». Впервые был описан очень давно, еще в 541 г. Византийский врач Аэций упоминает об экземе в своих научных трудах. На протяжении многих лет термин «экзема» являлся собирательным понятием и использовался для описания различных патологических кожных процессов, например, крапивницы, эритемы и рожистого воспаления. В середине XVIII века Р. Уилленом, Бейтманом и Рейе «экзема» была выделена отдельной нозологической единицей [1].

Изучением экземы занимались многие известные научные деятели, например, Девержи в 1854 году дал описанию одному из патогномичных признаков экземы – серозным колодцам. В 1899 году известный австрийский дерматолог, профессор Мориц Капоши в результате своих научных исследований первый определил этапы клинического развития экземы: эритема, отек, папулы, везикулы, корки, чешуйки, в результате сформулировал последовательность стадий экземы: эритематозную, папулезную, везикулезную, мокнущую, импетигиозную и сквамозную. Экзема имеет несколько клинических форм, но наиболее часто встречается микробная экзема, которая как отдельный термин была сформулирована в начале XX века. В 1902 г. Г. А. Кюзель установил, что стафилококки и стрептококки при экземе играют роль сенсibilизаторов, положив этим основу учения о патогенезе микробной экземы. Л. Н. Машкиллейсоном была введена классификация экзем, согласно которой выделяют острую, подострую и хроническую экзему. Так же им были предложены термины “себорейная”, “детская” и “варикозная” экземы, которые актуальны и в настоящее время.

Микробная экзема представляет собой воспалительное заболевание кожи мультифакториального генеза, клинически проявляющееся эволюционным полиморфизмом. Для данного дерматоза характерно рецидивирующее, упорное течение с частыми рецидивами. При микробной экземе патологические очаги могут быть одиночные или немногочисленные, они имеют асимметричное расположение, для них характерна округлая форма, четко очерченные контуры, выраженная эритема, папулезно-везикулезные элементы, отдельные пустулы, корки серозно-гнойные. При отделении корок наблюдаются участки кожи лаково красного цвета, которые склонны к кровоточивости, с очагами мокнутия и скопления гноя. Характерным является наличие фесточатого ободка отслаивающегося эпидермиса вокруг очагов, который может сочетаться с воспалительным венчиком, что говорит о тенденции к распространению патологического процесса. В стадии регресса при микробной экземе отмечается уменьшение воспалительных явлений, очаги имеют инфильтрованную поверхность застойно-красного цвета с чешуйками на поверхности, воспалительные очаги разрешаются с образованием гипо- или гиперпигментации [2; 3; 4].

Все клинические проявления являются следствием воспалительного процесса, который является одним из ключевых звеньев патогенеза микробной экземы. Согласно современным научным исследованиям, микробная экзема имеет мультифакториальный генез: сенсibilизация к микробному антигену происходит на фоне иммунологических нарушений, изменений нейроэндокринной

регуляции, нарушения функций желудочно-кишечного тракта и гуморальных механизмов [5].

Рассматривая звенья патогенеза, стоит в первую очередь отметить микробные факторы, которые играют ключевую роль в формировании патологического процесса. Согласно литературным данным, у больных с микробной экземой происходит сенсibilизация кожи к бактериальным агентам: *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Streptococcus* (превалирует β -гемолитический стрептококк), чаще их ассоциации. Отмечается повышение дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также условно-патогенных микроорганизмов и грамотрицательных палочек в качестве возбудителей инфекционного процесса, таких как *St. pyogenes*, *P. vulgaris*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Cl. perfringens* и др [6]. Для микробных аллергенов характерна выраженная антигенная активность, которая способствует развитию сенсibilизации и последующей перестройке иммунного ответа у пациентов. Хронические очаги инфекции (кариозные зубы, хронический тонзиллит, хронические очаги в придаточных пазухах носа) создают условия для развития сенсibilизации, экзогенные и эндогенные факторы способствуют трансформации моновалентного очага сенсibilизации в поливалентный. Кроме этого, под влиянием бактериальной флоры происходит формирование аутоантигенов кожи. У больных микробной экземой в очагах преобладает патогенная и условно-патогенная флора, то есть отмечается выраженный дисбиоз кожи.

При микробной экземе отмечается выраженная связь сосудистых нарушений и аллергического воспаления в коже, что играет важную роль в патогенезе заболевания. При микробной экземе отмечается нарушение транскапиллярного обмена, нарушение мембранной проницаемости сосудов, нарушение гемокоагуляции, что ведет к нарушению барьерной системы кожи [7].

Центральная роль в патогенезе микробной экземы принадлежит иммунологическим нарушениям. Характерен вторичный иммунодефицит Т-клеточного звена иммунитета: снижение относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), что объясняет первичную фазу сенсibilизации при экземоподобных состояниях. Показана патогенетическая роль интерлейкинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 IL-10, IL-13, IL-25), которые участвуют в формировании иммунного дисбаланса и отягощают клиническое течение дерматоза. Иммунодепрессия нередко проявляется дисиммуноглобулинемией с повышением уровня иммуноглобулинов одних классов (IgE, IgG) и снижением других (IgA, IgM). Иммунопатология способствует формированию очагов хронической инфекции и persistence на коже патогенных микроорганиз-

мов. Появление пиококковых суперантигенов, экзо- и эндотоксинов резко усиливает иммунное воспаление в коже, проводя к тяжелым обострениям микробной экземы и накоплению пула Т-клеток памяти, имеющих тропизм к дермальным антигенам [8; 9; 10].

Большое количество научных публикаций посвящено изучению взаимосвязи эмоционального стресса и воспалительного кожного процесса при экземе. Согласно литературным данным стресс является своеобразным пусковым фактором для начала заболевания, а также психоэмоциональные факторы способны поддерживать развитие воспалительного процесса, тем самым сокращая время ремиссии или вовсе нивелируя эффект лечения. Можно провести четкую параллель между активностью психоэмоциональных расстройств и тяжестью патологического кожного процесса. Чем сильнее эмоциональный стресс, тем тяжелее протекает дерматоз: увеличивается площадь распространения высыпаний, усугубляется течение заболевания, увеличивается длительность заболевания [11]. У пациентов с данной патологией доминирующими акцентуациями личности являются повышенная лабильность, тревожная мнительность и чрезмерная ранимость, а обострённо-болезненное восприятие изъяна внешности сочетается с негативной самооценкой и сенситивными идеями отношения. Психогенные факторы влияют на кожу через вегетативную нервную систему, а также участвуя в гуморальных и сосудистых механизмах. Смена эмоций приводит к изменению просвета сосудов и притока крови, что играет роль в развитии воспалительного процесса. С другой стороны, уже имеющиеся высыпания являются психотравмирующим фактором, видимый косметический дефект ведет к социальной дезадаптации пациентов. У таких больных выражено чувство стыда, скованность, неуверенность при общении, что значительно снижает качество жизни пациентов. В большинстве работ взаимосвязь кожной патологии и психологических нарушений рассматривается с позиции первичности заболеваний кожи. Исходя из этого, в последние годы отмечается возрастающий интерес к исследованиям, которые позволят изучить более глубоко связь психоэмоциональных факторов с выраженностью клинической картины экземы, на основании чего сформировать верную тактику лечения.

Многие исследователи придают важное значение патологии органов пищеварения и развитию экземы. У большинства больных, микробная экзема протекает на фоне сочетанной патологии органов гепатобиллиарной системы, что в целом оказывает многоплановое отрицательное воздействие на развитие кожного заболевания, обуславливая его тяжелое, рецидивирующее течение, значительную

распространенность процесса, а также резистентность к проводимому лечению. У больных экземой преобладает гиперацидный тип кислотности (рН 1,5 и меньше). У 75% пациентов при морфологическом исследовании слизистой желудка обнаружены признаки гастрита. Отмечена коррелятивная зависимость между интенсивностью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, уровнем желудочной секрецией и распространенностью дерматоза. Клинические проявления синдрома нарушенного мембранного пищеварения и всасывания тонкой кишки имеются у 66% пациентов. Часто встречаются нарушения всасывания в тонком кишечнике углеводов (D-ксилозы у 74 % пациентов, лактозы у 96 %, моносахаридов у 78%, солей у 71%, липидов у 78 %, этанола у 91 %). Косвенными признаками нарушения процессов пищеварения у больных экземой является: сухие бледные губы и кожа, трещины в уголках рта, продольные бороздки на ногтевых пластинках, атрофия сосочков языка, кровоточивость десен, сухие волосы и диффузные их поредение. Достоверно снижена ($p < 0,05$) внешнесекреторные функция желудка и поджелудочной железы. Понижено количество желудочного содержимого натощак у 96,2 % больных, снижена общая кислотность у 75,6%. Снижена активность монооксигеназной ферментной системы печени, которая поддерживает химический гомеостаз в организме, метаболизирует разнообразные ксенобиотики, отвечает за детоксикационные возможности организма. Дисбаланс биохимических показателей – АЛТ, АСТ, α_2 -глобулинов и γ -глобулинов. У 86% больных экземой повышена активность ферментов пептидазы и энтерокиназа. Значительное увеличение этих ферментов зарегистрировано у больных пожилого возраста при большой длительности и частых рецидивах дерматоза. Нарушения полостного и пристеночного пищеварения благоприятствуют резорбции чужеродных белков, полипептидов и других веществ, сохраняющих антигенные свойства. Таким образом, функциональные и органические (воспалительные, атрофические, дистрофические) изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта способствуют повышению транслокации антигенных веществ из кишечника в порталную кровь [12].

Помимо действия на обмен веществ организма в целом, микрофлора кишечника влияет и на формирование кожной микробиоты, изменения которой могут стать пусковым фактором для развития микробной экземы. Существует непосредственная связь состояния кишечного биоценоза с течением аллергодерматозов. Отмечается, что на фоне возникающего дисбиоза происходит трансформация микрофлоры в более патогенную, что ведет к хронизации воспалительных процессов в коже.

Согласно литературным данным протеолиз, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система (АОС) играют важную роль в патогенезе экземы. Формирующаяся патология является в значительной степени результатом оксидантного стресса и снижения защитной функции АОС. Ускорение процессов ПОЛ является одной из причин дестабилизации мембран и развития патологии [13].

Активация протеолиза может наблюдаться на локальном и системном уровнях. В первом случае чаще всего идет речь о воспалительных процессах в самых разнообразных органах и тканях. При этом ведущую роль в возникновении локального гиперпротеолиза играют лейкоциты, которые поступают из сосудистого русла в ткани. Уже в процессе миграции для повреждения соединительнотканых волокон базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла гранулоциты высвобождают протеиназы (эластаза, колагеназа), способные вызывать деструктивные эффекты повреждения белковых компонентов гистогематических барьеров, соединительнотканного каркаса органов и тканей, а также медиаторное действие компонентов белковых регулирующих систем. Не многочисленные исследования продемонстрировали, что неполноценность формируемого в области язвы внутриклеточного матрикса связана с повышенной концентрацией протеиназ и снижением синтеза их ингибиторов. Также выявлено практически полное отсутствие экспрессии в области длительно незаживающих ран, фиброгенных факторов роста, таких как TGF β 1, который, помимо активации синтеза компонентов внутриклеточного матрикса, ингибирует продукцию протеолитических ферментов и активирует синтез ингибиторов протеиназ [14; 15].

В патогенезе хронических заболеваний кожи важная роль принадлежит формированию синдрома эндогенной интоксикации. Интоксикация – клиническое проявление патологического состояния, возникающего в результате действия на организм токсичных веществ эндо- или экзогенного происхождения. Эндогенное происхождение токсических веществ подразумевает их образование в организме. Хотя эти вещества не предусмотрены физиологическими процессами [16].

Основные пути формирования интоксикации организма:

1. Ретенционный – вследствие нарушения процесса элиминации из организма конечных продуктов метаболизма.
2. Обменный – в результате нарушения внутриклеточного гомеостаза и накопления в организме большого количества вторичных метаболитов.

3. Резорбтивный – обусловлен образованием и последующей резорбцией продуктов тканевого распада.
4. Инфекционный – возникает под действием токсичных агентов инфекционной природы.

Одна из основных частей ранней эндогенной интоксикации формируется в очаге воспалительной деструкции тканей. Здесь «срабатывают» два универсальных механизма тканевой гипоксии – интенсификация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся дестабилизацией всех видов биологических мембран, и анаэробная трансформация гликолиза. Вследствие этих процессов может развиваться полиорганная недостаточность, замыкающая порочный круг эндотоксикоза.

Реакции перекисного окисления липидов – важнейший физиолого-биохимический процесс, протекающий в норме в клеточных мембранах на низком следовом уровне и являющийся необходимым звеном в синтезе ряда биологически активных веществ. Как известно, мембраны играют существенную роль в жизнедеятельности клетки, влияя на протекающие в ней процессы: выработку энергии, размножение, обновление структур, гомеостаз и многие другие. Структурная организация мембран связана с физико-химическими свойствами основных их компонентов: белков, липидов, гликопротеинов и гликолипидов. Нарушение структуры или одной из функций мембраны приводит к усилению мембраноповреждающих процессов, наиболее сильными из которых являются фосфолипидоз и ПОЛ [15].

Наличие в биологических системах перекисного окисления служит предпосылкой для развития синдрома перекисидации, характеризующегося накоплением токсических интермедиантов, повреждением мембран, ферментов, рецепторов и подавлением деления клеток. Наибольшей реакционной способностью в отношении белков, полисахаридов, ДНК и липидов обладают гидроксильной и супероксиданион-радикалы. Повышение уровня свободнорадикальных продуктов кислорода в плазме крови является в основном, следствием интенсификации процессов их генерации в тканях. Активные формы кислорода могут по анионным каналам или путем простой диффузии поступать из клеток в плазму и экстрацеллюлярное пространство, причем интенсивность этого процесса зависит не только от скорости генерации активных форм кислорода в клетках, но и от состояния антиоксидантной системы тканей и биологических жидкостей.

В процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) накапливается большое количество вторичных продуктов, таких как ненасыщенные альдегиды, малиновый диальдегид, липофусцин. На-

копление липоперекисей и вторичных продуктов ПОЛ, являющихся мутагенами и цитотоксичными агентами, в свою очередь, приводит к нарушению метаболизма, активности мембраносвязанных и цитозольных ферментов, рецепторов гибели клеток. При этом в эндоплазматическом ретикулуме нарушается процесс синтеза, детоксикации эндогенных и экзогенных веществ и продуктов обмена. Стационарный уровень ПОЛ характерен для метаболизма всех нормальных тканей, являясь одним из инструментов быстрой модификации свойств мембран и мембранозависимых процессов – таких, как деструкция ксенобиотиков, фагоцитоз, разборка избыточных мембранных структур, синтез ряда биологических активных веществ. Механизм действия антиоксидантной защиты биологических жидкостей может реализовываться двумя путями:

1. снижением уровня генерируемых активных форм кислорода и образовавшихся радикалов за счет обрыва цепей свободно-радикальных реакций, что обеспечивается действием специфической ферментативной и не ферментативной антиоксидантной систем;
2. устранением пула металлов переменной валентности (железа, меди) за счет связывания их с белками (трансферрином, лактоферрином, церулоплазмином), что устраняет возможность их участия в свободно-радикальных реакциях. При этом, если действие специфической антиоксидантной системы направлено на торможение кислородзависимых свободно-радикальных реакций, то действие неспецифической системы связано с предотвращением условий возможной генерации активных форм кислорода. Накопившийся обширный материал по биохимии СРО и его ингибированию позволил выделить единую физиологическую антиоксидантную систему, которая является, по существу, основным регулятором перекисно-окислительных процессов.

Антиоксиданты - соединения, способные в малых концентрациях тормозить свободно-радикальное окисление полинасыщенных жирных кислот, углеводов и некоторых аминокислот. Антиоксиданты в нормальных физиологических концентрациях необходимы для осуществления функций ферментативного окисления (дыхание, брожение), как правило, они стимулируют и нормализуют его. Механизм действия антиоксидантов сложен и заключается во взаимодействии с продуктами или катализаторами свободно-радикального окисления. Различают истинные (прямые) антиоксиданты, способные непосредственно вступать со свободными радикалами в химические соедине-

ния, обрывая при этом цепь ПОЛ (к ним относятся токоферолы, SH-соединения и др.) Вторую группу составляют антиоксиданты различного механизма действия, способные усиливать действие биоантиокислителей, связывать ионы металлов и уплотнять клеточные мембраны за счет встраивания в их структуру. По мнению ряда авторов, характерными особенностями АОС является односторонность ее регулирующего влияния и серьезность последствий ее кратковременной недостаточности, следствием которой является повреждение биополимеров мембран [17].

Микробная экзема имеет сложный полиэтиологический механизм развития, что влечет за собой трудности в лечении данного дерматоза. Одной из важных проблем терапии микробной экземы является антибиотикорезистентность. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов лечения, которые будут влиять на все звенья патогенеза и позволят сформировать комплекс рациональных методов терапии, включающий реабилитационные мероприятия [18; 19; 20; 21].

Актуальным направлением в лечении хронических дерматозов, в частности микробной экземы, является санаторно-курортное лечение, которое оказывает выраженное местное влияние на кожу, а также саногенетическое воздействие на организм в целом. Использование санаторно-курортных факторов, как этап восстановительной терапии после стационарного лечения, позволит наиболее комплексно подойти к лечению экземы и значительно увеличить межрецидивный период. Республика Крым обладает большим потенциалом, который позволит использовать биоклиматические ресурсы с целью достижения стойкого клинического эффекта при лечении микробной экземы. Согласно литературным данным в лечении хронических дерматозов успешно использовались курортные факторы Евпатории, озера Саки, источника «Аджи-Су» [22; 23; 24].

Санаторно-курортные факторы влияют на многие звенья патогенеза хронических дерматозов. В частности, климатотерапия (аэротерапия, таласотерапия, гелиотерапия) оказывает гипосенсибилизирующее действие, нормализует окислительные процессы в коже, улучшает психоэмоциональный статус пациентов. Пелоидотерапия как метод лечения в дерматологии изучался на протяжении многих лет, она оказывает трофический эффект, противовоспалительное, обезболивающее, кератолитическое действие, а также обеспечивает восстановление барьерных функций кожи [25; 26]. В дерматологии активно используется бальнеотерапия – применение минеральных вод с целью лечения кожных заболеваний. Согласно литературным данным, наружная бальнеотерапия обладает мощными лечебными свойствами, оказывает противо-

воспалительное, противовоздуное, бактерицидное, антиоксидантное действие, улучшает процессы трофики и регенерации, действует на нервную систему на всех уровнях регуляции. Хороший эффект получен в результате сочетания санаторно-курортных факторов с физиотерапевтическими методами, при лечении экземы хорошо себя зарекомендовала магнитолазерная терапия, которая оказывает выраженный противовоспалительный эффект, воздействует на центральную и вегетативную нервную систему [27; 28]. Таким образом, комплексное лечение, включающее этап санаторно-курортной терапии, позволит влиять на все звенья патогенеза, тем самым окажет наиболее выраженный клинический эффект, что поможет продлить ремиссию заболевания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных научных исследований отечественных и зарубежных ученых следует сделать вывод, что микробная экзема – мультифакториальное заболевание, в этиопатогенезе которого играют важную роль ряд взаимосвязанных факторов: наследственных, инфекционно-аллергических, нейроэндокринных, иммунных, метаболических, вегетососудистых.

Следует отметить, что несмотря на результаты многочисленных научных исследований, этиология и патогенез экземы до конца не изучены. Врачи дерматовенерологи отмечают, что количество пациентов с микробной экземой среди населения растет, у больных с возникают частые рецидивы заболевания, происходит хронизация патологического кожного процесса, который не чувствителен к стандартной терапии, что влечет за собой потерю трудоспособности. Поэтому, на сегодняшний день актуальным является детальное изучение звеньев этиопатогенеза, а также поиск новых эффективных способов лечения, которые будут представлять собой комплексную систему и включать этапы рациональной терапии, профилактические мероприятия, а также этап реабилитации больных. Актуальным вектором научных исследований будет изучение взаимного действия систем протеолиза, ПОЛ и АОС и их комплексная корригирующая терапия.

На сегодняшний день в Российской Федерации особое внимание уделяется развитию профилактического направления восстановительной и профилактической медицины. Поэтому перспективным является направление курортологии, на этапе реабилитации больным показаны физиотерапевтические процедуры в сочетании с бальнеотерапией с использованием санаторно-курортных возможностей Республики Крым. Комплексный подход к лечению экземы позволит проводить эффективное лечение за более короткие сроки, уменьшить частоту рецидивов, тем самым улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахимова Н. А., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. Р., Захарченко В. Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;9(1):109-118
2. Глиш М. М., Попандопуло Е. К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018;14(4): 651–656.
3. Poudel RR, Belbase B, Kafle NK. Nummular eczema. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015; Jun 15; 5 (3): 27909. doi: 10.3402/jchimp.v5.27909
4. Порошина Л. А. Особенности клинических проявлений инфекционной экземы, подходы к выбору антибиотикотерапии. Проблемы здоровья и экологии 2015;3 (45):38–41
5. Brown S J. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. J Pathol. 2017;241(2):140–5.
6. Kim W J, Ko H C, Kim M B, Kim D W, Kim J M, Kim B S. Features of Staphylococcus aureus colonization in patients with nummular eczema. Br J Dermatol. 2013; Mar; 168 (3): 658–60. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11072.x
7. Jindal R, Sharma N L, Mahajan V K Contact sensitization in venous eczema: Preliminary results of patch testing with Indian standard series and topical medicaments. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;(75):136–41
8. Чалая Е. Л., Сорокина Е. В., Ахматова Н. К., Масюкова С. А., Флакс Г. А., Кахишвили Н. Н. Диагностическое значение нарушений в системе врожденного иммунитета при микробной экземе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(2):122-124
9. Некипелова А. В. Иммуногенетические детерминанты у больных экземой в Хабаровском крае и способы коррекции. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2017; 19(11):75-80 doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11
10. Абдрахимова Н. А., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. Р., Захарченко В. Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. Медицинский вестник Башкортостана 2014;9(1):109–18
11. Глиш М. М., Карташевская М. И., Бойко Е. О. Психические расстройства в дерматологии как актуальная междисциплинарная проблема. Клиническая дерматология и венерология 2014;(2):104–109.
12. Матушевская Е. В., Комиссаренко И. А. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиниче-

ская гастроэнтерология. 2019;166(6): 86–92. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-86-92

13. Тлиш М. М., Попандопуло Е. К. Динамика показателей антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой в процессе лечения. Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(4):56–65. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-4-56-65

14. Луцкий М. А., Куксова Т. В., Смелянец М. А., Лушникова Ю. П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма. Успехи современного естествознания. 2014;12(1): 24–28.

15. Adwas A. A, Elsayed A. S. I., Azab A. E., Quwaydir F. A. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. J. Appl. Biotechnol. Bioeng. 2019; 6(1): 43–47. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173

16. Болотная Л. А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2014;3(54):89–94.

17. Нагоев Б. С., Нальчикова М. Т. Особенности перекисного окисления липидов у больных экземой. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 4(133): 74–77

18. Цискаришвили Н. В., Кацитадзе А. Г., Бенделиани З. Д., Цискаришвили Н. И., Цискаришвили Ц. И. Комплексное фармакофизиотерапевтическое лечение экземы кистей. Аллергология и иммунология. 2012;11(3):226–228

19. Тлиш М. М., Кузнецова Т. Г., Наатыж Ж. Ю., Псавок Ф. А. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94(4): 60–67. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67

20. Соколова Т. В., Малярчук А. П. Клиническое мышление — основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой. Consilium Medicum: Дерматология. 2011;(2):6–13

21. Хисматуллина З. Р. Современные аспекты лечения больных с распространенными формами микробной экземы. Южно Уральский медицинский журнал. 2016;(4):13–15.

22. Ковалёва Л. Н., Слободяник Я. И. Наружная бальнеотерапия в системе санаторно-курортной реабилитации в практике дерматолога и косметолога. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;3(4): 89–104.

23. Дудченко Л. Ш., Беляева С. Н., Шубина Л. П., Пирогова М. Е., Масликова Г. Г., Ковальчук С. И. Реабилитация на Южном берегу Крыма. Актуально ли сегодня? Consilium medicum, 2016;(11):92–95.

24. Гостищева Е. В., Тарасова Е. С., Литвинова С. В. Рекреационные возможности Республики Крым. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(3):175–179

25. Поберская В. А. Перспективные направления развития пелоидотерапии в Крыму. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 21(1): 148–149.

26. Пахнова Л. Р., Савотруева М. А., Башкина О. А., Цибизова А. А., Брынцева И. А., Авдеева Е. С., Богданьянц М. В. Пелоидотерапия заболеваний кожи. Астраханский медицинский журнал. 2017;1:8–20.

27. Поберская В. А. Состояние и перспективы развития бальнеогрязелечения на курортах Крыма. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016;15(5):264–265.

28. Добдина А. Ю. Использование физических факторов в терапии больных микробной экземой (обзор). Саратовский научно медицинский журнал 2015;11(3): 425–427.

REFERENCES

1. Abdrahimova N. A., Mustafina G. R., Hismatullina Z. R., Zaharchenko V. D. Immunological concept of microbial eczema development. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2014;9(1):109–118. (In Russ)

2. Tlish M. M., Popandopulo E. K. Etiopathogenetic aspects of microbial eczema development (review). Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2018;14(4):651–656. (In Russ)

3. Poudel RR, Belbase B, Kafle NK. Nummular eczema. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015; Jun 15; 5 (3): 27909. doi: 10.3402/jchimp.v5.27909

4. Poroshina L. A. Features of clinical manifestations of infectious eczema, approaches to the choice of antibiotic therapy. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2015; 3 (45): 38–41. (In Russ)

5. Brown SJ. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. J Pathol. 2017; 241 (2): 140–5.

6. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of Staphylococcus aureus colonization in patients with nummular eczema. Br J Dermatol. 2013; Mar; 168 (3): 658–60. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11072.x

7. Jindal R, Sharma NL, Mahajan VK. Contact sensitization in venous eczema: Preliminary results of patch testing with Indian standard series and topical medicaments. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009; (75): 136–41

8. Chalaya E. L., Sorokina E. V., Ahmatova N. K., Masyukova S. A., Flaks G. A., Kahishvili N. N. Diagnostic significance of disorders in the system of innate immunity in microbial eczema. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2016; 19(2):122–124. (In Russ)

9. Nekipelova A. V. Immunogenetic determinants in patients with eczema in the Khabarovsk Territory and methods of correction. The Journal of scientific articles “Health and Education

- Millennium". 2017; 19(11):75-80. (In Russ) doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11
10. Abdrahimova N. A., Mustafina G. R., Hismatullina Z. R., Zaharchenko V. D. i dr. Immunological concept of microbial eczema development. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2014; 9 (1): 109–18. (In Russ)
11. Tlish M. M., Kartashevskaya M. I., Bojko E. O. Mental disorders in dermatology as an actual interdisciplinary problem. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2014; (2): 104–109. (In Russ)
12. Matushevskaya E. V., Komissarenko I. A. Skin manifestations of diseases of the gastrointestinal tract. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;166(6): 86–92. (In Russ) doi:10.31146/1682-8658-ecg-166-6-86-92
13. Tlish M. M., Popandopulo E. K. Dynamics of antioxidant system and endogenous intoxication indices in patients with microbial eczema during treatment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2019; 26(4):56-65. (In Russ) doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-56-65
14. Luckij M. A., Kuksova T. V., Smelyanec M. A., Lushnikova YU. P. Free radical oxidation of lipids and proteins is a universal process of organism vital activity. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 12(1): 24–28. (In Russ)
15. Adwas A.A, Elsayed A.S.I., Azab A.E., Quwaydir F.A. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*. 2019; 6(1): 43–47. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173
16. Bolotnaya L. A. Therapeutic correction of endogenous intoxication in patients with chronic inflammatory dermatoses. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2014; 3(54): 89–94. (In Russ)
17. Nagoev B. S., Nal'chikova M. T. Features of lipid peroxidation in patients with eczema. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012; 4(133):74-77. (In Russ)
18. Ciskarishvili N. V., Kacitadze A. G., Bendeliani Z. D., Ciskarishvili N. I., Ciskarishvili C. I. Complex pharmacophysiotherapeutic treatment of hand eczema. *Allergologiya i immunologiya*. 2012; 11(3): 226-228. (In Russ)
19. Tlish M. M., Kuznecova T. G., Naatyzh ZH. YU., Psavok F. A. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018; 94(4): 60–67. doi:10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67. (In Russ)
20. Sokolova T. V., Malyarchuk A. P. Clinical thinking is the basis for choosing rational tactics for managing patients with microbial eczema. *Consilium Medicum: Dermatologiya* 2011; (2): 6–13. (In Russ)
21. Hismatullina Z. R. Modern aspects of treatment of patients with common forms of microbial eczema. *YUzhno Ural'skij medicinskij zhurnal* 2016; (4):13–15. (In Russ)
22. Kovalyova L. N., Slobodyanik YA. I. Outdoor balneotherapy in the system of spa rehabilitation in the practice of dermatologist and cosmetologist. 2015; 3(4): 89-104. (In Russ)
23. Dudchenko L. SH., Belyaeva S. N., SHubina L. P., Pirogova M. E., Maslikova G. G., Koval'chuk S. I. Reabilitaciya na YUzhnom beregu Kryma. Rehabilitation on the South Coast of Crimea. Is it relevant today? 2016;(11):92–95. (In Russ)
24. Gostishcheva E. V., Tarasova E. S., Litvinova S. V. Recreational capacity of the Republic of Crimea. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2018 21(3): 175-179. (In Russ)
25. Poberskaya V. A. Perspective directions of peloidotherapy development in Crimea. 2015; 21(1): 148–149. (In Russ)
26. Pahnova L. R., Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Cibizova A. A., Brynceva I. A., Avdeeva E. S., Bogdan'yanc M. V. Peloidotherapy of Skin Diseases. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2017; 1: 8-20. (In Russ)
27. Poberskaya V. A. Condition and prospects of balneo-mud treatment at resorts of Crimea. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya*. 2016;15(5): 264–265. (In Russ)
28. Dobdina A. YU. The use of physical factors in the treatment of patients with microbial eczema (review). *Saratovskij nauchno medicinskij zhurnal* 2015; 11 (3): 425–427. (In Russ)