

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

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 25	№ 4	Volume 25
--------	-----	-----------

2022

«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. Топчиев, 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», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
tmbv_ma@mail.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 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученых степеней доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26 – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (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 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» (протокол № 10 от 01.11.2022 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Завадская М. А., Корсунская Л. Л., Завадский А. В., Полевая Н. А., Золотарева М. А. САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	5
Zavadskaya M. A., Korsunskaya L. L., Zavadskiy A. V., Polevaya N. A., Zolotareva M. A. SANATORIUM-RESORT REHABILITATION TREATMENT OF PATIENTS OF DIFFERENT AGES WITH HEADACHE, ITS IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE.....	5
Заривчацкий М. Ф., Денисов С. А., Блинов С. А., Теплых Н. С., Кравцова Т. Ю., Бутырский А. Г. ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	11
Zarivchatskiy M. F., Denisov S. A., Blinov S. A., Teplykh N. S., Kravtsova T. Yu., Butyrskii A. G. EXPERIENCE OF PRIMARY AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DIAGNOSIS AND TREATMENT	11
Захарьян Е. А., Шрамко Ю. И., Агеева Е. С., Гуртовая А. К., Ибрагимова Р. Э. ПОКАЗАТЕЛИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 БЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	16
Zakharyan E. A., Shramko Y. I., Ageeva E. S., Gurtovaya A. K., Ibragimova R. E. MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND INTERLEUKIN-1 BETA PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH DIFFERENT SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS.....	16
Калиниченко А. П., Гривенко С. Г., Умеров Э. Э. МОНИТОРИНГ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОСЛОЖНЕННОГО РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА СТОПЫ ДИАБЕТИКА	22
Kalinichenko A. P., Grivenko S. G., Umerov E. E. MONITORING OF MOLECULAR MECHANISMS OF A COMPLICATED REPARATIVE PROCESS DURING LOCAL TREATMENT OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME	22
Кальфа М. А., Грицкевич О. Ю., Макалиш Т. П., Голубинская Е. П., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Зяблицкая Е. Ю., Беренштейн М. В., Крамарь Т. П., Архипенко А. Л., Моцарь В. В. РЕГИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИФИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ	29
Kalfa M. A., Gritskevich O. Yu., Makalish T. P., Golubinskaya E. P., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Zyablitskaya E. Yu., Berenshteyn M. V., Archipenko A. L., Kramar T. P., Motsar V. V. REGIONAL SPECIFICITY OF MOLECULAR GENETIC SIGNS OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA.....	29
Линёв К. А., Торба А. В., Тананакина Т. П., Долгополов В. В. ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНОВИДНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ.....	37
Linyov K. A., Torba A. V., Tananakina T. P., Dolgopolov V. V. WEDGE-SHAPED DEHYDRATION APPLICATION FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS PROGNOSIS	37

Сулима А. Н., Румянцева З. С., Беглицэ Д. А., Коваленко Е. П., Фомочкина И. И., Сизова О. А.	
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ГЕЛЯ РЕФОРМ ПОСЛЕ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИХ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	43
Sulima A. N., Romyantseva Z. S., Beglitse D. A., Kovalenko E., Fomochkina I. I., Sizova O. A.	
ANALYSIS OF APPLICATION EFFICIENCY OF ANTIADHESIVE GEL REFORM AFTER ENDOSCOPIC ORGAN-PRESERVING SURGERIES IN TUBE PREGNANCY	43
Украинец Р. В., Корнева Ю. С.	
ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ: СИСТЕМОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА НА ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИНЫ	48
Ukrainets R. V., Korneva Yu. S.	
ENDOMETRIOID DISEASE: SYSTEMIC EFFECT OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYST ON THE HOMEOSTASIS OF A FEMALE ORGANISM.....	48
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
CLINICAL CASE	
Чуприна Л. А., Пилипенко Е. Б., Вербенко П. С.	
АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗНОГО ЭНЦЕФАЛИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.....	55
Chuprina L. A., Pilipenko E. B., Verbenko P. S.	
ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LYME-BORRELIOS ENCEPHALITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.....	55
ОБЗОРЫ	
REVIEWS	
Иванченко В. С., Горянская И. Я., Абляметова Э. С., Рябчиков Н. С.	
НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19	62
Ivanchenko V. S., Goryanskaya I. Ya., Ablyametova E. S., Ryabchikov N. S.	
CARDIAC ARRHYTHMIAS ASSOCIATED WITH THE NOVEL CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19).....	62
Манухин И. Б., Хрущ Л. В.	
ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ	69
Manukhin I. B. Khrushch L. V.	
PREECLAMPSIA: ETIOPATHOGENESIS AND EARLY PROGNOSIS POSSIBILITIES	69
Сухарева И. А., Мустафаева Э. Ш., Фомочкина И. И.	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗИЗИФУСА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ	75
Sukhareva I. A., Mustafaeva E. Sh., Fomochkina I. I.	
PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF ZIZIPHUS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF A NUMBER OF DISEASES	75

САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Завадская М. А.¹, Корсунская Л. Л.¹, Завадский А. В.², Полевая Н. А.¹, Золотарева М. А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ²кафедра оториноларингологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Завадская Мария Александровна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: mariazavadskay@gmail.com

For correspondence: Zavadskaya M.A., assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: mariazavadskay@gmail.com

Information about authors:

Zavadskaya M. A., <http://orcid.org/0000-0001-5634-947X>

Korsunskaya L. L., <http://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

Zavadskiy A. V., <http://orcid.org/0000-0001-5634-947X>

Polevaya N. A., <http://orcid.org/0000-0001-5634-947X>

Zolotareva M. A., <http://orcid.org/0000-0002-8414-2844>

РЕЗЮМЕ

Авторы провели курс дифференцированного комплексного реабилитационного лечения на основе данных исследования структуры и характера головной боли и изучили его влияние на уровень качества жизни у пациентов разного возраста на санаторно-курортном этапе. Неврологом и оториноларингологом обследовано 230 пациентов, 130 детского и 100 взрослого возрастов. Для изучения эффективности лечения и его влияния на качество жизни все пациенты были разбиты на группы. Выявлено преобладание первичной головной боли напряжения и головной боли, связанной с хроническим риносинуситом, снижение качества жизни у пациентов разного возраста. Проведенный курс лечения позволил добиться положительного результата, особенно при дополнении в 2 группах с первичной частой головной болью напряжения музыкотерапии и препарата селанк. Головные боли во время лечения возникли только у 14 пациентов детского и у 23 взрослого возрастов; вырос уровень качества жизни, его средний балл составил в детских группах 74,2%, 79,3%, 70,6%; в взрослых группах 72,5%, 77,4%, 69,4%. Данные исследования говорят о выраженной результативности проводимого реабилитационного лечения, его влияния на качество жизни. Можно использовать динамику уровня качества жизни для оценки эффективности назначаемой терапии у пациентов разного возраста с головной болью при санаторно-курортном лечении.

Ключевые слова: головная боль, детский и взрослый возраст, санаторно-курортное реабилитационное лечение, качество жизни.

SANATORIUM-RESORT REHABILITATION TREATMENT OF PATIENTS OF DIFFERENT AGES WITH HEADACHE, ITS IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE

Zavadskaya M. A., Korsunskaya L. L., Zavadskiy A. V., Polevaya N. A., Zolotareva M. A.

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

SUMMARY

The authors conducted a course of differentiated complex rehabilitation treatment based on the data of the study of the structure and nature of headache and studied its impact on the quality of life in patients of different ages at the sanatorium-resort stage. A neurologist and an otorhinolaryngologist examined 230 patients, 130 children and 100 adults. To study the effectiveness of treatment and its impact on the quality of life, all patients were divided into groups. The predominance of primary tension headache and headache associated with chronic rhinosinusitis, a decrease in the quality of life in patients of different ages was revealed. The course of treatment made it possible to achieve a positive result, especially with the addition of music therapy and the drug selank in 2 groups with primary frequent tension headache. Headaches during treatment occurred only in 14 children's and 23 adult patients; the level of quality of life increased, its average score was 74.2%, 79.3%, 70.6% in children's groups; in adult groups 72.5%, 77.4%, 69.4%. These studies indicate a pronounced effectiveness of the ongoing rehabilitation treatment, its impact on the quality of life. It is possible to use the dynamics of the quality of life level to assess the effectiveness of prescribed therapy in patients of different ages with headache during spa treatment.

Key words: headache, childhood and adult age, sanatorium-resort rehabilitation treatment, quality of life.

Головная боль (ГБ) в настоящее время входит как у взрослых, так и у детей в десятку наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, потерь трудоспособности, выраженного снижения активности, нанося значительные финансово-экономические потери [1; 2; 3].

Исследования показывают, что наиболее распространенными являются первичные ГБ – 95-98%, которые развиваются при отсутствии органических заболеваний. Это преимущественно головные боли напряжения (ГБН) и мигрень [4]. Второе место по распространенности занимают вторичные ГБ, наиболее чаще связанные с заболеваниями носа и околоносовых пазух (ОНП) и с хроническим риносинуситом (ХРС), то есть те, которые являются следствием каких либо заболеваний [1; 3; 5]. В последние годы заболеваемость ГБ возросла, прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости населения, которая не имеет тенденции к снижению [6].

Биопсихосоциальная модель хронической боли характеризует боль как динамическое взаимодействие биологических, психологических и социокультурных факторов. Психосоциальные факторы занимают ключевое значение в развитии и эффективности лечения хронической боли [5].

Проблема головных болей является актуальной, частота и количество их у пациентов разного возраста не уменьшается. Заболевание не угрожает жизни больного, но часто рецидивирует, склонно к хронизации, оказывает отрицательное влияние на физическое и психическое состояние больного, снижает уровень качества жизни. Улучшение показателей качества жизни может указывать на результативность проводимого лечения. Поэтому актуальной, имеющей большое медико-социальное значение, является разработка эффективных методов профилактики и лечения ГБ, особенно реабилитационного лечения на заключительном санаторно-курортном этапе.

Цель исследования – провести курс дифференцированного комплексного реабилитационного санаторно-курортного лечения и изучить его влияние на уровень качества жизни у пациентов разного возраста с головной болью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поступающие пациенты в санатории ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации» г. Евпатория, первично осмотрены педиатром или терапевтом. В соответствии с поставленной целью исследования, методом простой случайной выборки отобрано 230 пациентов с жалобами на головные боли различного характера и локализации - 130 детского возраста и 100 взрослых. Они были комплексно обследованы

неврологом и оториноларингологом. Первичное комплексное обследование включало сбор жалоб, анамнеза течения заболевания до поступления, инструментальные методы исследования. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме с обязательным уточнением наличия или отсутствия общемозговых и очаговых симптомов, указывающих на процесс в ЦНС. При оториноларингологическом обследовании проводились риноскопия, отофарингоскопия, отоскопия, изучалось состояние носового дыхания методом передней активной риноманометрии (ПАРМ). Затем определялись структура и интенсивность головной боли, наличие тревожных расстройств и депрессии, оценивались клиническая картина, данные КТ черепа и околоносовых пазух, клинического анализа крови. Все пациенты по результатам первичного комплексного обследования были разделены на две группы – с первичными и вторичными головными болями, связанных с ХРС. После определения структуры и характера головной боли, пациентам детского возраста и взрослым на основании результатов обследования проведен курс дифференцированного реабилитационного санаторно-курортного лечения.

30 пациентов детского возраста с первичной частой эпизодической головной болью напряжения, были выделены в отдельную группу и им после психологического тестирования психоневрологом, санаторно-курортное лечение было дополнено методом музыкотерапии. 20 взрослых пациентов с первичной частой эпизодической болью напряжения, средней и высокой степени выраженности тревоги, одновременно с реабилитационным курсом санаторно-курортного лечения получали препарат Селанк.

Наблюдение невролога и оториноларинголога у пациентов разного возраста с ГБ различного характера проводилось на всем этапе санаторно-курортного реабилитационного лечения, от поступления до выписки с оценкой его эффективности при выписке.

Качество жизни (КЖ - Quality of Life (QL) – это характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии, оценка его может быть положительной и достоверной лишь в сравнительном аспекте [7, 8, 9, 10]. Ряд терапевтов и хирургов для оценки и исследования КЖ применяли «краткий опросник оценки статуса здоровья» - 36-Item MOS-Form Health Survey (SF-36), так называемый Миннесотский метод опроса субъективных ощущений больного [8, 11, 12]. При проводимых исследованиях возникали желания увеличения или уменьшения числа за-

даваемых вопросов и разделов, но исследования показали, что эти увеличения могут усложнять исследование, уводить на второстепенные детали [8].

Учитывая ведущую жалобу на головную боль и санаторно-курортное лечение, мы оценку качества жизни проводили по Европейскому опроснику оценки качества жизни – Euro Quality of Life (EuroQoL-5D), рекомендованному неврологам и нейрохирургам, на основании которого можно оценивать уровень КЖ больного, как оно изменяется под влиянием заболевания или лечения и является критерием определения эффективности лечения [13; 14]. Он обладает достаточно высокой чувствительностью и может быть использован для оценки результатов лечения ГБ.

Опросник EuroQoL-5D охватывает все стороны физического и психического состояния больного, адаптации к своему заболеванию и выполнению привычных ежедневных функций в быту, на работе, занятиях учебой. Он отражает 5 сфер здоровья – подвижность (мобильность), самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль, настроение (тревога и депрессия). Ответы соответствуют 3 уровням: первый – норма или нет нарушений; второй – умеренные нарушения; третий – выраженные нарушения. Для подсчета производится перевод в баллы и проценты от 0 до 100%. Чем больше балл, тем выше КЖ, более низкий балл указывал на низкий уровень КЖ.

При исследовании и оценки уровня КЖ, мы учитывали не только физическое и психическое состояния больного, но и ведущую жалобу больных на головную боль, сочетания различных видов головной боли, все коморбидные заболевания, оказывающие влияние на качество жизни и могущих влиять на характер ответа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Статистика 12, с вычислением средней арифметической - M , стандартной ошибки средней - m , уровня статистической значимости - p , результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентов детского возраста было 130, в возрасте от 8 до 18 лет, мужчин 56, женщин – 74, средний возраст 12,65 лет $\pm 0,135$. При поступлении проведенный анализ данных первичного комплексного обследования показал, что у 105 детей выявлены первичные ГБ, первое место из них по частоте занимают первичные эпизодические ГБН, выявленные у 91 ребенка, различной степени интенсивности. У 25 выявлены вторичные ГБ, связанные с ХРС. Слабая степень интенсивности ГБ при первичной нечастой ГБН выявлена у 38 детей (92,7%), умеренная степень – у 3 (7,3%),

$p < 0,001$. Слабая степень интенсивности ГБ при первичной частой эпизодической ГБН выявлена у 43 детей (86%), умеренная степень – у 7 (14%), $p < 0,001$. Слабая степень интенсивности головной боли при вторичной ГБ, связанной с ХРС, выявлена у 19 детей (76%), умеренная степень – у 6 (24%), $p < 0,001$.

Взрослых пациентов было 100, в возрасте от 18 до 60 лет, мужчин 42, женщин – 58, средний возраст 39,5 лет $\pm 0,95$. При поступлении проведенный анализ первичного обследования показал сохранение тенденции преобладания первичной эпизодической ГБН. Первичная нечастая эпизодическая ГБН выявлена у 31, первичная частая эпизодическая ГБН – у 34, вторичная ГБ, связанная с ХРС - у 30 пациентов. Интенсивность ГБ, по сравнению с детской возрастной группой, у них выше. Слабая степень интенсивности ГБ выявлена у 37 пациентов (37%), умеренная степень – у 63 (63%), $p < 0,001$. У 20 пациентов с первичной частой эпизодической ГБН выявлено наличие средней и высокой степени выраженности тревоги.

Данные проведенного при поступлении первичного обследования детских и взрослых пациентов послужили основанием для разработки и проведения дифференцированного реабилитационного санаторно-курортного курса лечения. Для анализа и оценки его эффективности, пациенты были разделены на группы наблюдения (основные) и контрольные, получающих только стандартное санаторно-курортное лечение. Детского возраста - на 6 групп, в 5 группе наблюдения 22 пациента дополнительно получали метод музыкотерапии. Взрослые – на 3 группы, во 2 основной 20 пациентов дополнительно получали препарат Селанк.

ОБСУЖДЕНИЕ

По окончании санаторно-курортного лечения проведено повторное обследование пациентов неврологом и оториноларингологом и в детском возрасте совместно с психологом. Анализ его данных у пациентов детского возраста показал, что ГБ возникли на санаторно-курортном этапе у 12 пациентов в 1 - 4 группах однократно; в 5 группе ГБ не отмечались, в 6 контрольной наблюдались у 2 детей, у 1 двукратно, у 1 – однократно, у всех детей слабой степени интенсивности. Обследование психологом в 5-6 группах, получавших дополнительно метод музыкотерапии, показало снижение высоких и средних показателей нейротизма, с одновременным увеличением показателя низкой утомляемости. Дети стали более общительными, возрос их интерес к окружающему миру, что по нашему мнению является положительным и благоприятным воздействием метода музыкотерапии.

Анализ данных повторного обследования взрослых пациентов показал, что ГБ возникли на санаторно-курортном этапе у 23 человек. В 1 группе ГБ возникли у 14 пациентов, слабой степени интенсивности, однократно – у 11, двукратно – у 3 ($p < 0,001$). Во 2 группе, получавших дополнительно препарат Селанк, ГБ возникли у 4 пациентов, слабой степени интенсивности, только однократно ($p < 0,001$), выявлен положительный эффект препарата, в виде уменьшения интенсивности и продолжительности ГБ. А также отмечено снижение уровня тревоги – высокий уровень отсутствовал, средний уровень тревоги отмечен у 6 (30%), низкий – у 14 (70%) пациентов ($p < 0,001$), что нами расценено как положительное действие анксиолитического эффекта. В 3 группе ГБ возникли у 5 пациентов, слабой степени интенсивности, однократно ($p < 0,05$).

Проведенное при поступлении на санаторно-курортное лечение обследование КЖ у 130 пациентов детского возраста показало, что ни один человек не отметил «полного здоровья». В 1 и 3 группах наблюдения средний балл составил 48,5%, в 5 группе наблюдения – 53%, в 2, 4 и 6 контрольных группах – 48%. Мобильность и самообслуживание во всех группах соответствовали первому уровню - норме, т.е. пациенты не имели затруднений. Бытовая активность была снижена, в 1 и 3 группах наблюдения средний балл составил 45%, в 5 группе наблюдения – 48,2%, в 2, 4 и 6 контрольных группах – 46%. Головную боль различной степени интенсивности отметили все 130 пациентов детского возраста, легкая степень интенсивности отмечена у 105 (80,8%), умеренная у 25 (19,2%). Тревожность выявлена у 2 пациентов. Средний балл интереса к окружающему миру составил 54,6%, комфортности – 45,5%.

Проведенное при поступлении обследование КЖ у 100 взрослых пациентов показало, что средний балл состояния здоровья в 1 группе наблюдения составил 48%, во 2 группе наблюдения 44,3%, в 3 контрольной – 48%, т.е. ни один человек не отметил «полного здоровья». Мобильность и самообслуживание во всех группах как у пациентов детского возраста соответствовали первому уровню – норме. Средний балл бытовой активности в 1 группе составил 46,5%, во 2 группе – 44,5%, в 3 группе – 46%, т.е. была снижена. Все 100 взрослых пациентов отметили наличие головной боли различной степени интенсивности, легкая степень отмечена у 37%, умеренная у 67%. У 20 взрослых пациентов с частой первичной головной болью напряжения у 70% выявлен средний уровень тревожности, у 30% - высокий уровень тревожности.

Данные исследования КЖ, по окончании курса санаторно-курортного лечения, показали

положительные изменения по всем показателям опросника. У пациентов детского возраста средний балл состояния здоровья вырос и составил: в 1 и 3 группах наблюдения 74,2%, в 5 группе наблюдения – 79,3%, в 2, 4 и 6 контрольных группах – 70,6%. Мобильность и самообслуживание во всех группах сохранились и соответствовали первому уровню - норме. Бытовая активность повысилась, в 1 и 3 группах наблюдения средний балл составил 54,5%, в 5 группе наблюдения – 57%, в 2, 4 и 6 контрольных группах – 52,4%. Развитие головной боли на санаторно-курортном этапе отметили 14% пациентов детского возраста, все легкой степени интенсивности. Повысились средний балл интереса к окружающему миру – 77,3%, комфортности – 63,6%.

У взрослых пациентов вырос средний балл состояния здоровья и составил: в 1 группе наблюдения 72,5%, во 2 группе наблюдения – 77,4%, в 3 контрольной группе – 69,4%. Мобильность и самообслуживание во всех группах сохранились и соответствовали первому уровню - норме. Бытовая активность повысилась, в 1 группе наблюдения средний балл составил 53,7%, во 2 группе наблюдения – 55,1%, в 3 контрольной группах – 53,2%. Развитие головной боли на санаторно-курортном этапе отметили 23% взрослых пациентов, все легкой степени интенсивности; во 2 группе пациенты отметили уменьшение продолжительности ГБ. Пациенты всех трех групп отметили снижение раздражительности, во 2 группе у 30% взрослых пациентов выявлен средний уровень тревожности, 70% - низкий уровень тревожности, высокий уровень не отметил ни один пациент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного нами обследования структуры ГБ у пациентов детского и взрослого возраста на санаторно-курортном этапе лечения выявили наличие и преобладание первичной головной боли напряжения и вторичной головной боли, связанной с хроническим риносинуситом, легкой и умеренной степени интенсивности. Выявили также при поступлении снижение показателей КЖ - физического, психического, эмоционального и социального компонентов здоровья. Проведенный дифференцированный реабилитационный курс позволил добиться положительного результата, особенно в детской группе, получающих дополнительно метод музыкотерапии и взрослой группе, получающей препарат селанк. В группах детского возраста ГБ на санаторно-курортном этапе возникли у 14 пациентов, в группах взрослого возраста – у 23, легкой степени интенсивности. Улучшилось КЖ, средний балл здоровья вырос соответственно: у пациентов детского

возраста в 1 и 3 группах наблюдения – с 48,5% до 74,2%, в 5 группе наблюдения – с 53% до 79,3%, в 2, 4 и 6 контрольных группах – с 48% до 70,6%. У пациентов взрослого возраста в 1 группе с 48% до 72,5%, во 2 группе наблюдения – с 44,3% до 77,4%, в 3 контрольной группе – с 48% до 69,4%. По нашему мнению, Европейский опросник оценки качества жизни (EuroQol-5D), необходимо использовать у пациентов с ГБ на всем этапе реабилитационного курса лечения, не только для оценки состояния здоровья, но и для оценки эффективности проводимого курса лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология. М.: Миклош; 2006.
2. Шток В. Н. Головная боль. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
3. Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е. Головные боли у детей и подростков: клинические особенности и профилактика. Вопросы современной педиатрии. 2011; 2(10):162-169.
4. Осипова В. В., Табеева Г. Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.
5. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС; 2016.
6. Коркмазов М. Ю., Корнова Н. В., Чиньков Н. А. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. Российская оториноларингология. 2009;2(39):96–101.
7. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short form health survey: 1. Conceptual framework and item selection. Med. Care. 1992;30:473–483. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002.
8. Baiardini I., Pasquali M., Giardini A., Specchia C., Passalacqua G., Venturi S. Rhinasthma a new specific Q o L, questionnaire for patients with rhinitis and asthma. Allergy. 2003;58:289–294. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079x.

9. Гурылева М. Э., Журавлева М. В., Алеева Г. Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии. Новости медицины и фармации. 2006;16:4-7.

10. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва; 2012.

11. Завадский Н. В., Завадская Е. А. Методика определения качества жизни у больных полипозом носа. Ринология. 2007;1:3-32.

12. Землянов С. А., Крадинова Е. А., Хаджиев О. Ч., Кулик Е. И., Деркач М. Н. Качество жизни больных сахарным диабетом на этапе реабилитации. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015;2:124-125.

13. Новикова Е. А., Мудрова О. А. Оценка качества жизни больных с головной болью напряжения. Пермский медицинский журнал. 2010;5(27):148-151.

14. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей и научных работников. М.: Практическая медицина; 2017.

REFERENCES

1. Piskunov G. Z., Piskunov S. Z. Clinical rhinology. M.: Miklos; 2006. (In Russ).
2. Shtok V. N. Headache. M.: Medical Information Agency; 2008. (In Russ.).
3. Zavadenko N. N., Nesterovsky Yu. E. Headaches in children and adolescents: clinical features and prevention. Current Pediatrics. 2011; 2(10):162-169. (In Russ.).
4. Osipova V. V., Tabeeva G. R. Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: practical guide. M.: Medical Information Agency; 2014. (In Russ.).
5. Danilov A. B., Danilov Al. B. Pain management. Biopsychosocial approach. Moscow: AMM PRESS; 2016. (In Russ.).
6. Korkmazov M. Yu., Kornova N. V., Chinkov N. A. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. Russian otorhinolaryngology. 2009;2(39):96–101. (In Russ.).
7. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short form health survey: 1. Conceptual framework and item selection. Med. Care. 1992;30:473–483. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002.
8. Baiardini I., Pasquali M., Giardini A., Specchia C., Passalacqua G., Venturi S. Rhinasthma a new specific Q o L, questionnaire for patients with rhinitis and asthma. Allergy. 2003;58(4):289–294. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079x.
9. Guryleva M. E., Zhuravleva M. V., Aleeva G. N. Criteria of quality of life in medicine and cardiology. News of medicine and pharmacy. 2006;16:4. (In Russ.).

10. Novik A. A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow; 2012. (In Russ.).
11. Zavadsky N. V., Zavadskaya E. A. Methodology for determining the quality of life in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2007;1:3-32. (In Russ.).
12. Zemlyanov S. A., Kradinova E. A., Hadjiev O. Ch., Kulik E. I., Derkach M. N. Quality of life of patients with diabetes mellitus at the stage of rehabilitation. *Vestnik Physioterapii i Kurortologii*. 2015;2:124-125. (In Russ.).
13. Novikova E. A., Mudrova O. A. Assessment of the quality of life of patients with tension headache. *Perm Medical Journal*. 2010;5(27):148-151. (In Russ.).
14. Belova A. N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery: a guide for doctors and researchers. M.: Practical Medicine; 2017. (In Russ.).

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

**Заривчацкий М. Ф.¹, Денисов С. А.¹, Блинов С. А.¹, Теплых Н. С.¹, Кравцова Т. Ю.¹,
Бутырский А. Г.²**

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера», 614990, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В. И. Вернадского, 259051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Alexandr G. Butyrskii, MD, PhD, Ass.-Prof. of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, e-mail: albut@rambler.ru

Информация об авторах:

Zarivchatskiy M. F., <http://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

Denisov S. A., <http://orcid.org/0000-0002-9420-3444>

Blinov S. A., <http://orcid.org/0000-0001-8242-4904>

Teplykh N. S., <http://orcid.org/0000-0002-3832-2019>

Kravtsova T. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3880-8489>

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

РЕЗЮМЕ

Цель работы: улучшение результатов лечения больных первичным и вторичным гиперпаратиреозом. Материал и методы. В работу включены результаты лечения 134 пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) в период с 2002 по 2022 гг.: 31 (с 2002 по 2015 гг.) и 103 (с 2016 по 2022 гг.), из них 106 женщин и 28 мужчин. За этот же период было обследовано 345 пациентов: 245 (с 2002 по 2015) и 100 (с 2016 по 2022 гг.), находившихся на программном гемодиализе. Вторичный гиперпаратиреоз выявлен у 114 (33%) пациентов в сроки от 4 до 8 лет с начала гемодиализа (6,0±3,4 года). У 121 (90%) пациента обнаружены односторонние аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ), размерами от 1,5 до 4 см, у одной был выявленный рак ОЩЖ. Всем пациентам с сочетанным поражением произведена гемитиреоидэктомия на стороне поражения. Рецидив гиперпаратиреоза выявлен в 3 (2,24%) случаях, в 2-х аденома не была найдена на первой операции, в одном отмечен аденоматоз ОЩЖ. Скрининговые исследования пациентов групп риска позволяют охватить большее количество населения и выявить патологические изменения, характерные для ПГПТ на ранних этапах развития заболевания. Двухэтапную сцинтиграфию околощитовидных желез с Tc99m-пертехнетатом и Tc99m-сестамиби с возможностью ОФЭКТ/КТ области шеи и грудной полости считаем обязательным методом предоперационного обследования больного с ПГПТ. Паратиреоидэктомия, выполняемая с учетом анатомических вариантов с возможностью использования интраоперационного УЗИ, позволяет снизить риск рецидива до минимума и сократить длительность операции.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, диагностика, паратиреоидэктомия

EXPERIENCE OF PRIMARY AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DIAGNOSIS AND TREATMENT

Zarivchatskiy M. F.¹, Denisov S. A.¹, Blinov S. A.¹, Teplykh N. S.¹, Kravtsova T. Yu.¹, Butyrskii A. G.²

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

²Institute "Medical Academy name after A. I. Georgievsky" of V. Vernadsky CFU, Simferopol

SUMMARY

Goal: to improve the results of treatment of patients with primary and secondary hyperparathyroidism. Material and methods. The study included the results of treatment of 134 patients with primary hyperparathyroidism in the period from 2002 to 2022. In the same period, 345 patients were examined undergoing programmed hemodialysis. Secondary hyperparathyroidism was detected in 114 (33%) patients within 4 to 8 years from the beginning of hemodialysis. Results. 121 (90%) patients had unilateral adenomas of the parathyroid glands, ranging in size from 1.5 to 4 cm. Colloidal proliferating goiter was verified in all patients. All patients with a combined lesion underwent hemithyroidectomy on the side of the lesion. Recurrence of hyperparathyroidism was detected in 3 (2.24%) cases, in 2 cases adenoma was not found at the first operation, in one adenomatosis of parathyroids was noted. Conclusion. Screening studies can detect pathological changes characteristic of PHPT in the early stages of the development of the disease. Scintigraphy of parathyroids and SPECT/CT image of the neck and thoracic cavity are considered the mandatory method of patients' preoperative examination. Parathyroidectomy, performed taking into account anatomical variants and intraoperative ultrasound, reduces the risk of recurrence to minimum and reduces the duration of the operation.

Key words: primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, diagnostics, parathyroidectomy

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – клинико-лабораторный синдром, обусловленный усилением секреции паратгормона (ПТГ), и характеризующийся выраженным нарушением обмена кальция и фосфора, что ведёт к хронической гиперкальциемии и ряду ассоциированных с ней нарушений. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, связанное с гиперплазией, аденомой или – реже – раком околощитовидных желёз (ОЩЖ). Частота ПГПТ среди взрослых составляет 0,05-0,1% [1; 5]. ПГПТ возникает при гиперплазии ОЩЖ – в 15-20%, при аденоме в 80-85% случаев, при карциноме в 0,5-2% случаев [2-4; 6]. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и третичный ГПТ чаще всего являются следствием хронической почечной недостаточности (ХПН) [7], коррегируемой гемодиализом. Частота ГПТ у больных с ХПН, получающих программный гемодиализ, составляет от 45% до 65% [2].

Несмотря на успехи последних лет, многие вопросы диагностики и хирургического лечения ГПТ нельзя считать решёнными [4; 5; 8,]. Таковы, в частности, вопросы предоперационного и интраоперационного определения локализации аденом.

Цель исследования – улучшение результатов диагностики и оперативного лечения больных с ПГПТ и ВГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2002 по 2022 годы нами оперировано 134 пациента (31 с 2002 по 2015 гг. и 103 с 2016 по 2022 гг.) с ПГПТ, из них 106 женщин и 28 мужчин (табл. 1). Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, информированное согласие пациента на участие в исследовании, возможность обратной связи; установленный диагноз ПГПТ или ВГПТ. Критерии исключения в исследование: отсутствие контакта и обратной

связи с пациентом. Средняя продолжительность заболевания составила $3,75 \pm 2,1$ года.

За этот же период было обследовано 345 пациентов, находившихся на гемодиализе (245 пациентов с 2002 по 2015 гг. и 100 пациентов с 2016 по 2022 гг.). ВГПТ выявлен у 114 пациентов (33%) в срок $6,0 \pm 3,4$ г от начала заболевания. Программа скринингового лабораторного исследования включала определение уровня ПТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора, кальцитонина, Инструментальные методы диагностики включали в себя радионуклидные (РН) исследования, УЗИ, КТ, МРТ. РН диагностика включала двухэтапную сцинтиграфию ОЩЖ с Tc^{99m} -пертехнетатом и Tc^{99m} -МИБИ с возможностью ОФЭКТ/КТ исследования области шеи и грудной полости; проводилась в Пермском КОД, оснащённом однофотонным эмиссионным компьютерным томографом, совмещённым с рентгеновским томографом «Discovery NM/CT 670» GE Healthcare. Оперировано 62 пациента с ВГПТ, из них 44 женщины и 18 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 28 до 68 лет.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Statistica 10. Бинарные данные (типа «имеется/отсутствует») представлены в виде частот встречаемости, выраженных в процентах. Оценка достоверности в результатах проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) и непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении показателей, характеризующих функции ОЩЖ при ПГПТ, за время наблюдения достоверных изменений не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов с ПГПТ

Показатели	Норма	2002- 2015 гг. (n=31)	2016-2022 гг. (n=103)	p
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,12-1,32	$1,48 \pm 0,2$	$1,39 \pm 0,3$	0,623
Паратгормон, пг/мл	12-95	$290,4 \pm 12,2$	$265,2 \pm 14,8$	0,761
Гиперфосфатемия, мг/дл	2,7-4,5	$5,43 \pm 1,5$	$4,44 \pm 1,8$	0,621
Общий кальций, ммоль/л	2,2-2,65	$2,96 \pm 0,3$	$2,84 \pm 0,4$	0,573

Наиболее информативными методами инструментальной топической диагностики считаем РН методы и УЗИ как скрининговые, КТ и МРТ органов – по показаниям. УЗИ позволило обнаружить гиперплазию ОЩЖ у 62%, а аденому – у 79% пациентов. Сцинтиграфия выявила накопления ра-

диофармпрепарата в патологически изменённых ОЩЖ у 100% обследованных.

Для лечения ПГПТ использовали хирургический метод. Показанием к операции считали наличие верифицированной патологии ОЩЖ. Нами была разработана схема предварительной

топической диагностики возвратных гортанных нервов и ОЩЖ. Для этого обозначали ориентиры и строили воображаемую «трапецию безопасности», внутри которой располагались искомые анатомические образования (рис.1). Нижние полюса долей ЩЖ были углами основания воображаемой трапеции (точки А и В). Нижние ОЩЖ располагаются в зоне 15-20 мм от точек А и В соответственно стороне. Из точки А (нижний полюс правой доли) проводили вертикальную линию вверх к месту перехода верхней границы перешейка в правую долю (точка D). Аналогично проводили вертикальную линию вверх слева из точки В к месту перехода верхней границы перешейка в левую долю, создавая точку С. Верхние ОЩЖ располагаются в зоне 15-20 мм от этих точек. Разделив вертикальные линии на 3 равные части, на границе их средней и нижней трети с обеих сторон отмечали точки E1 и E2, которые являлись ориентиром связки Берри – места прохождения нижнего гортанного нерва (рац. предложение №2826 от 12.05.2021 г., рег. ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера).

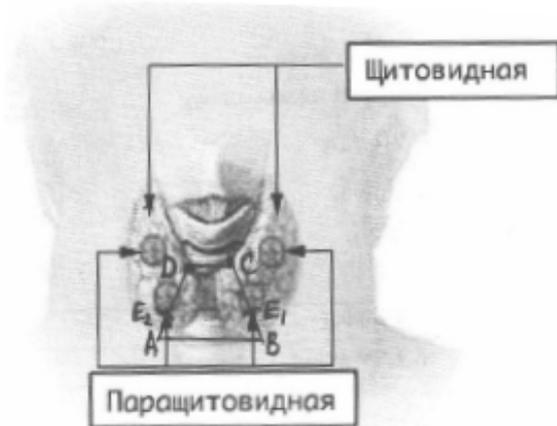


Рис.1. Схема «трапеции безопасности».

В случаях затруднений в 14 (10,7%) случаях использовали интраоперационное УЗИ. После обнаружения пораженной ОЩЖ проводили её мобилизацию и удаление. При злокачественном характере патологии ОЩЖ удаляли одним блоком с окружающими тканями, включая ЩЖ, и выполняли шейную лимфодиссекцию на стороне поражения. Метод минидоступной паратиреоидэктомии применен у 9 (6,72%) пациентов, для чего в проекции ОЩЖ, маркированной под УЗИ, выполняли переменный разрез параллельно линиям Лангера длиной 1,5-2 см и удаляли ОЩЖ.

У 118 (88,06%) пациентов на операции обнаружены односторонние аденомы ОЩЖ размера от 1,5 до 4 см, у 15 (11,19%) – аденоматоз и у одной (0,75%) был выявлен рак ОЩЖ. У 41 из

134 пациентов (30%) аденомы ОЩЖ сочетались с заболеваниями ЩЖ. У всех пациентов был верифицирован коллоидный пролиферирующий зоб, у 22 (53,6%) – многоузловой, у 19 (46,4%) – узловой (узлы 1-2 см). Всем пациентам с сочетанным поражением ЩЖ и ОЩЖ произведена гемитиреоидэктомия на стороне поражения. Больной с раком ОЩЖ произведена тиреоидэктомия. Рецидив ПГПТ выявлен в трех случаях (2,24%).

У больных с ПГПТ послеоперационных осложнений не было. Гипокальциемия наблюдалась у 82 из 134 пациентов (63%) и была компенсирована приемом препаратов кальция в течение 2-3 недель. В сроки до одного года уровень кальция и ПТГ в сыворотке крови был в пределах нормы. У пациентки с раком ОЩЖ через год обнаружены метастазы в плюсневые кости.

Хирургическое вмешательство при ВГПТ проводилось между сеансами гемодиализа, после окончания операции больные переводились в центр гемодиализа.

При анализе частота ВГПТ в 2016 – 2022 гг. снизилась по сравнению с 2002 – 2015 гг. с 56,5% до 29,9%, что мы связываем с совершенствованием методик гемодиализа. ВГПТ и ТГПТ выявлен у 114 пациентов, причём в 29 (25,4%) случаях гиперсекреция ПТГ была умеренной, у 39 (34,2%) пациентов – выраженной ($384,2 \pm 31,6$ пг/мл и $1342,4 \pm 102,3$ пг/мл соответственно).

У всех больных отмечалась гипокальциемия (уровень общего кальция составлял $2,03 \pm 0,12$ ммоль/л, ионизированного – $1,01 \pm 0,1$ ммоль/л); гиперфосфатемия выявлена в 50% случаев ($4,69 \pm 0,6$ мг/дл) на фоне гипофосфатной диеты. Чувствительность УЗИ составила 76%, КТ - 83%, МРТ - 87%. Самым чувствительным (100%) явился РН метод, он позволил определить функциональную активность и топическое расположение ОЩЖ, в том числе при аномалии количества и локализации.

Хирургический метод лечения ВГПТ – субтотальная/тотальная паратиреоидэктомия, она позволяет стабилизировать состояние пациента. Показаниями к хирургическому лечению явились наличие верифицированной патологии ОЩЖ в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткий контроль потребления фосфора, прогрессирующее поражение скелета, постоянный мучительный зуд, кальцифилаксия, стойкое многократное повышение ПТГ.

При выполнении тотальной паратиреоидэктомии в 2002–2015 гг. малоизменённую ткань одной из ОЩЖ имплантировали в большую грудную мышцу, так как в этой группе больных локтевые сгибы и предплечья заняты сосудистыми фистулами. Всего было выполнено 29 оперативных вмешательств. При морфологическом исследова-

нии у всех пациентов была выявлена гиперплазия ПЩЖ с аденоматозным ростом. В последующем мы установили низкую эффективность такой имплантации и отказались от нее.

Осложнений в раннем и отдалённом послеоперационном периодах не наблюдалось. После операции проводился мониторинг состояния пациента, который включал предупреждение и своевременную терапию паратиреоидной недостаточности. При ретроспективном исследовании стабилизация кальциевого обмена после операций достигалась в течение 3-4 недель. В сроке до одного года уровень кальция и ПТГ в сыворотке крови был в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития хирургии ОЩЖ предложено большое количество диагностических и лечебных технологий, что позволило улучшить результаты лечения. Наш опыт лечения 134 пациентов с ПППТ и 114 пациентов с ВППТ позволил выявить определенные закономерности в диагностике и лечении.

Следует подчеркнуть, что при диагностике ПППТ необходимо использовать определение уровня общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, ПТГ, УЗИ ЩЖ и ОЩЖ и РН диагностику, в сомнительных случаях можно использовать КТ и МРТ. Этот арсенал позволяет диагностировать наличие и локализацию измененных ОЩЖ. Исследования показали, что у 85-99% больных имеется нормокальциемический вариант течения заболевания. Скрининговые исследования позволяют выявить ПППТ на более ранних стадиях с меньшими изменениями уровня лабораторных параметров.

Успех операции зависит от результатов поиска локализации пораженных ОЩЖ как в предоперационном периоде, так и во время хирургического вмешательства. Это позволяет сократить время операции и предотвращать осложнения [4; 5].

Использование паратиреоидэктомии из минидоступа позволяет выйти на патологический очаг и удалить его с минимальной травмой окружающих тканей. Объём кровопотери при этом снизился на 25,3%.

С этой целью также применяются миниинвазивные и эндоскопически-ассистированные методики – они технически более сложные и требуют специальной аппаратуры [6]. Они обеспечивают хороший косметический эффект, но сопровождаются значительной травмой при диссекции тканей, что способствует увеличению продолжительности операции и не исключает развитие интраоперационных и послеоперационных осложнений, к которым можно отнести ацидоз, гиперкапнию, эмфизему различной локализации

и выраженности. Не исключается и газовая эмболия при инсуффляции газа для разделения тканей и поиска ЩЖ и ОЩЖ, гортанных нервов и других образований шеи [6; 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининговые исследования пациентов групп риска позволяют охватить большее количество населения и выявить патологические сдвиги, характерные для ПППТ и ВППТ на ранних этапах развития заболевания. Двухэтапную сцинтиграфию ОЩЖ с возможностью ОФЭКТ/КТ области шеи и грудной полости считаем обязательным методом предоперационного обследования при ПППТ. Паратиреоидэктомия, выполняемая с учетом анатомических вариантов с возможностью использования интраоперационного УЗИ, позволяет снизить интраоперационные и послеоперационные риски.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю. К., Орлов Д. В. Оценка факторов, влияющих на функциональную активность аденом околощитовидных желез. Таврический медико-биологический вестник. 2017;2(3-2):12-17.
2. Белоконев В. И., Галстян Н. Э., Пушкин С. Ю., Ковалева З. В., Селезнева Е. В. Особенности хирургического лечения пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом. Новости хирургии. 2017;25(3):242-249. doi:10.18484/2305-0047.2017.3.242.
3. Бутаева С. В., Ваненкова Н. С. Первичный гиперпаратиреоз с атипичным расположением. Инновационная медицина Кубани. 2017;7(3):65-68.
4. Калинин А. П., Котова И. В., Бритвин Т. А., Богатырёв О. П., Тишенина Р. С., Алаев Д. С., Колосков В. В., Молчанова Г. С. Хирургическое лечение и альтернативные (малоинвазивные) методы терапии первичного гиперпаратиреоза: пособие для врачей. Москва; 2015.
5. Киселева Т. А., Валеева Ф. В., Девицкая Е. В., Абакумова А. А. Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза. Практическая медицина. 2018;16(2,2): 136-138. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-8-136-138.
6. Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Копосов И. С., Хохлова Д. О. Опыт хирургического лечения больных с гиперпаратиреозом. Международный научно-исследовательский журнал. 2016;3(45):62-63.
7. Привалов В. А., Сергийко С. В., Рогозин Д. С., Азаров А. А. Гиперкальциемия и первич-

ный гиперпаратиреоз у больных мочекаменной болезнью. Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. Рязань. 2017;123-126.

8. Прокофьева Н. А., Макаров И. В., Галкин Р. А. Усовершенствование диагностики первичного гиперпаратиреоза. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(2):104-108. doi:10.37279/2070-8092-2021-24-2-104-108

9. Ромащенко П. Н., Фомин Н. Ф., Вшивцев Д. О., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Малеев Ю. В., Прядко А. С., Старчик Д. А. Обоснование минимальных инвазивных операций на околощитовидных железах. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(2):127-134. doi:10.37273/2070-8092-2021-24-2-127-134.

10. Ruhle B. C., Bryan A. F., Grogan R. H. Robot-Assisted Endocrine Surgery, Indications and Drawbacks. J. Laparoendosc. Adv Surg Tech. 2019;29(2):129-135. doi: 10.1089/lap. 20 18.0308

REFERENCES

1. Alexandrov Yu. K., Oralov D. V. Evaluation of factors affecting the functional activity of parathyroid adenomas. Tavrishesky medicobiologicheskii vestnik. 2017;20(3-2):12-17. (In Russ.).

2. Belokonev V. I., Galstyan N. E., Pushkin S. Yu., Kovaleva Z. V., Selezneva E. V. Features of surgical treatment of patients with primary and tertiary hyperparathyroidism. News of surgery. 2017;25(3):242-249. (In Russ.) doi:10.18484/2305-0047.2017.3.242.

3. Butaeva S. V., Vanenkova N. S. Primary hyperparathyroidism with atypical location. Innovative medicine of Kuban. 2017;7(3):65-68. (In Russ.)

4. Kalinin A. P., Kotova I. V., Britvin T. A., Bogatyrev O. P., Tishenina R. S., Alaev D. S., Koloskov V. V., Molchanova G. S. Surgical treatment and alternative (minimally invasive) methods of primary hyperparathyroidism therapy: manual for doctors. Moscow; 2015. (In Russ.).

5. Kiseleva T. A., Valeeva F. V., Devitskaya E. V., Abakumova A. A. Diagnostic features of primary hyperparathyroidism. Practical medicine. 2018;16(2,2):136-138. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-136-138.

6. Makarov I. V., Sidorov A. Yu., Koposov I. S., Khokhlova D. O. Experience of surgical treatment of patients with hyperparathyroidism. International Scientific Research Journal. 2016;3(45):62-63. (In Russ.).

7. Privalov V. A., Sergiyko S. V., Rogozin D. S., Azarov A. A. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism in patients with urolithiasis. Surgical correction of endocrine disorders: a collection of scientific papers dedicated to the 25th anniversary of the Department of surgical endocrinology / ed. MD Prof. V. G. Aristarkhov. Ryazan. 2017:123-126. (In Russ.).

8. Prokofieva N. A., Makarov I. V., Galkin R. A. Improving the diagnosis of primary hyperparathyroidism. Tavrishesky Medikobiologicheskii Vestnik. 2021;24(2):104-108. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-104-108. (In Russ.).

9. Romashchenko P. N., Fomin N. F., Vshivtsev D. D., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Maleev Yu. V., Pryadko A. S., Stachik D. A. Rationale for minimally invasive operations on the parathyroid glands. Tavrishesky Medikobiologicheskii Vestnik. 2021;24(2):127-134. doi: 10.37273/2070-8092-2021-24-2-127-134. (In Russ.).

10. Ruhle B. C., Bryan A. F., Grogan R. H. Robot-Assisted Endocrine Surgery, Indications and Drawbacks. J. Laparoendosc. Adv Surg Tech. 2019;29(2):129-135. doi: 10.1089/lap. 20 18.0308

ПОКАЗАТЕЛИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 БЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ КРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Захарьян Е. А.¹, Шрамко Ю. И.², Агеева Е. С.³, Гуртова А. К.³, Ибрагимова Р. Э.¹

¹Кафедра внутренней медицины №1, ²кафедра общей и клинической патофизиологии, ³кафедра биологии медицинской, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: locren@yandex.ru

For correspondence: Elena A. Zakharyan, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky CFU, e-mail: locren@yandex.ru

Information about authors:

Zakharyan E. A., <http://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Shramko Y. I., <http://orcid.org/0000-0003-4946-7317>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

Gurtovaya A. K., <http://orcid.org/0000-0001-8633-1166>

Ibragimova R. E., <http://orcid.org/0000-0003-0734-9400>

РЕЗЮМЕ

Поиск новых диагностических подходов и методик лечения пациентов с ишемической болезнью сердца является одной из ведущих задач современной кардиологии. Целью данного исследования явилось изучение уровня биомаркеров субклинического воспаления матриксной металлопротеиназы-9 и интерлейкина-1 бета у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины). Всем пациентам была выполнена коронароангиография и Эхо-КГ. Определение уровней интерлейкина-1 бета и матриксной металлопротеиназы-9 проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для количественного определения. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel» для Windows и «Statistica 10.0». В результате исследования отмечено повышение показателей интерлейкина-1 бета при прогрессировании тяжести артериальной гипертензии и нарастании явлений сердечной недостаточности. Достоверное увеличение значений матриксной металлопротеиназы-9 определено по мере нарастания коронарного атеросклероза. Проведенное исследование позволяет выделить особенности субклинического воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности поражения коронарных артерий. Полученные результаты полностью согласуются с актуальной сегодня концепцией субклинического воспаления, лежащей в основе ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание процессов и изучение специфических путей патогенеза даст возможность оказать влияние на основные его звенья и создать возможные подходы к ведению данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, субклиническое воспаление, интерлейкин-1 бета, матриксная металлопротеиназа-9.

MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND INTERLEUKIN-1 BETA PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH DIFFERENT SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Zakharyan E. A., Shramko Y. I., Ageeva E. S., Gurtovaya A. K., Ibragimova R. E.

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

SUMMARY

The search for new diagnostic approaches and methods of treatment of patients with coronary heart disease is playing a crucial role in modern cardiology. The aim of this investigation was to study the level of biomarkers of subclinical inflammation matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 beta in patients with coronary heart disease, depending on the severity of coronary atherosclerosis. The study included 88 people (55 men and 33 women). All patients underwent coronary angiography and Echo-KG. The levels of interleukin-1 beta and matrix metalloproteinase-9 were determined by the enzyme immunoassay (ELISA) using quantitative determination kits. Statistical processing of the obtained results was carried out using the software «Microsoft Office Excel» for Windows and «Statistica 10.0». As a result of the study, an increase in interleukin-1 beta indicators was noted with progressive severity of arterial hypertension and an increase in the manifestation of heart failure. A significant increase in the values of matrix metalloproteinase-9 was determined with the increase of coronary atherosclerosis. The study allows us to identify the features of subclinical inflammation in patients with coronary artery disease, depending on the severity of coronary artery damage. The results obtained are fully consistent with the current concept of subclinical inflammation underlying a number of cardiovascular diseases. Understanding the processes

and studying the specific pathways of pathogenesis will make it possible to influence its main links and create possible approaches to the management of this category of patients.

Key words: coronary heart disease, subclinical inflammation, interleukin-1 beta, matrix metalloproteinase-9.

В течение последних двух десятилетий активно изучается роль субклинического воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Это отражено во многих клинических исследованиях, которые подтвердили взаимосвязь между лабораторными маркерами воспаления, процессами ремоделирования сердечно-сосудистой системы и выраженностью поражения сосудистого русла. Была определена диагностическая значимость маркеров субклинического воспаления как предикторов неблагоприятного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что именно низкоинтенсивное воспаление является одним из механизмов, с помощью которого реализуются атерогенные эффекты ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. В многочисленных работах была изучена роль провоспалительных цитокинов и особенностей атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов [1].

Актуальность изучения состояния низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не подлежит сомнению, так как глубокое понимание процессов и изучение специфических путей патогенеза даст возможность оказать влияние на основные его звенья и создать возможные подходы к ведению данной категории пациентов.

В этой связи целью данного исследования явилось изучение уровня биомаркеров субклинического воспаления матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) и интрелейкина-1 бета (ИЛ-1 β) у пациентов с ИБС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины). Все испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330».

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили с помощью ультразвукового сканера «Samsung Accuvix A30» методом двухмерной эхокардиографии, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стан-

дартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

Определение уровней ИЛ-1 β и ММП-9 проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для количественного определения, согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel» для Windows и «Statistica 10.0». Для оценки статистической значимости различий двух групп по каким-либо параметрам при распределении признаков, отличном от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между двумя признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст исследуемых составил $60,87 \pm 12,3$ лет. Больные были разделены на следующие группы: 1 группа – без поражения коронарных артерий (9 человек); 2 группа – с выраженным атеросклеротическим поражением коронарного русла (69 человек). Группа 3 была представлена здоровыми добровольцами в количестве 10 человек (7 женщин и 3 мужчин) (Рис. 1).

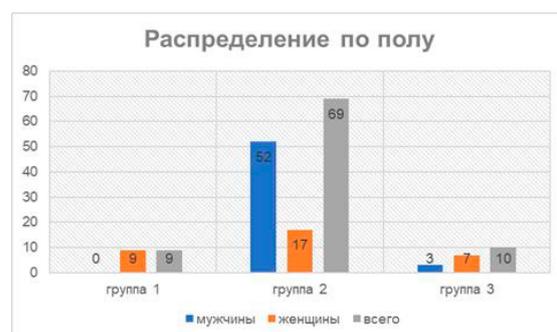


Рис. 1 Распределение исследуемых по полу в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-1 β и тяжестью артериальной гипертензии (АГ). Отмечено нарастание его значений по мере увеличения степени АГ ($r = 0,28$, $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень интерлейкина-1 бета в зависимости от тяжести артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Степень артериальной гипертензии	ИЛ-1 β (M \pm m)
1	171,1 \pm 104,1*
2	326,6 \pm 242,3**
3	358,4 \pm 146,6

Примечание: *p<0,05 в сравнении с группой 2 и 3; **p<0,05 в сравнении с группой 1 и 3.

Также обнаружено снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным ЭхоКГ по мере нарастания выраженности атеросклероза коронарных артерий. Так, в группе 1 средние значения ФВ ЛЖ составили 57,96 \pm 9,6, в то время как у пациентов 2 группы – 50,7 \pm 6,8 (p<0,05). При этом выявлена обратная корреляционная связь между значением ФВ ЛЖ и уровнем ИЛ-1 β (r= -0,26, p<0,05). Таким образом, у пациентов по мере нарастания явлений сердечной недостаточности и снижения ФВ ЛЖ отмечалось увеличение показателей ИЛ-1 β .

Отмечалось достоверное увеличение значений ММП-9 по мере нарастания коронарного атеросклероза. Так, в группе пациентов с интактными коронарными артериями (группа 1) средние значения ММП-9 составили 5,87 \pm 4,14 нг/мл. При этом у пациентов с гемодинамически выраженным поражением коронарного русла данные показатели составили 11,7 \pm 7,34 нг/мл, в то время как среди здоровых лиц были в пределах 4,91 \pm 2,57 нг/мл (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Значения ММП-9 и интерлейкина-1 бета при различной выраженности коронарного атеросклероза

Группа	ММП-9 (M \pm m), нг/мл	ИЛ-1 β (M \pm m), пг/мл
1	5,87 \pm 4,14*	281,33 \pm 178,37
2	11,7 \pm 7,34**	290,12 \pm 228,06
3	4,91 \pm 2,57	235,1 \pm 139,48

Примечание: *p<0,05 при сравнении с группой 2 **p<0,01 при сравнении с группой 3

Обращает на себя внимание четкая тенденция увеличение значений ИЛ-1 β во второй группе в сравнении с группой 1 и группой 3, однако не подтверждающаяся показателями достоверности. Если среди здоровых добровольцев его значения лежали в пределах 235,1 \pm 139,48 пг/мл, в группе с неизменными коронарными артериями – 281,33 \pm 178,37 пг/мл, то в группе с выраженным коронарным атеросклерозом составил 290,12 \pm 228,06 пг/мл. Отсутствие достоверности различий может быть обусловлено малой выборкой пациентов, в особенности, 1 и 3 групп (9 и 10 человек соответственно) и требует дальнейшего изучения (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлены общие черты патогенеза заболеваний, связанных с атеросклерозом, важную роль в котором играет субклиническое воспаление [2; 3].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – группа цинкзависимых эндопептидаз, регулирующих обмен белков соединительной ткани и оказывающих влияние на развитие и ремоделирование внеклеточного матрикса [4].

Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), или желатиназа В, оказывающая значительное влияние на деградацию внеклеточного матрикса как в норме, так и при патологических состояниях, подразумевающих процессы ремоделирования. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST и сахарным диабетом 2 типа регистрируются достоверно более высокие концентрации ММП-3 и -9 в сравнении с таковыми у пациентов без нарушений углеводного обмена. Имеется также корреляция уровней ММП-1, -3, -9, и глюкозы крови, HbA1c [5].

В работе Л. М. Василец установлено возрастание риска развития и прогрессирования ИБС с повышением концентрации ММП-9, что согласуется с полученными нами данными, демонстрирующими увеличение значений ММП-9 в группе пациентов с гемодинамически выраженным атеросклерозом в сравнении с группой с интактными коронарными артериями [6].

Известно, что металлопротеиназы освобождаются из клеток под действием разных факторов, в том числе и цитокинов. Так, исследованиями последних лет установлены связи между секрецией ИЛ-1 β и ММП-9. Р. Thornton и соавт. установили,

что IL-1 β индуцирует высвобождение астроцитами про-ММР-9 [7]. Также известно, что активированные эозинофилы продуцируют ММР-9, который вызывает высвобождение IL-1 β независимым от инфламмосомы/каспазы-1 образом [8].

IL-1 β играет ключевую роль в атерогенезе за счет влияния на функцию эндотелия, систему гемостаза, стимулирования продукции других провоспалительных цитокинов и экспрессии адгезивных молекул, а также путем непосредственного влияния на липидный профиль [9].

Полученные в нашей работе данные, демонстрирующие нарастание уровня ИЛ-1 β по мере увеличения тяжести АГ, согласуются с работами ряда авторов. Так, З. Ф. Хараевой и соавторами продемонстрировано увеличение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β у больных с АГ и ИБС в сравнении с показателями здоровых лиц [10]. И. И. Чукаевой и соавторами выявлена взаимосвязь цитокинового профиля с длительностью АГ и показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД) [11].

Большое количество данных свидетельствует о наличии взаимосвязи сердечной недостаточности с многоуровневой активацией воспалительных сигнальных путей. Доказано влияние миокардиального стресса на стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов, который, в свою очередь, направлен на восстановление функции клеток миокарда. Однако длительное воздействие цитокинов может привести к процессам, которые в конечном итоге могут лежать в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Более того, при сердечной недостаточности высокие значения воспалительных цитокинов, в т.ч. IL-1 β , коррелируют с неблагоприятным прогнозом [12].

Обнаружение увеличения уровня IL-1 β при нарастании явлений сердечной недостаточности, выявленные в нашей работе, подтверждаются данными литературы о повышении активности провоспалительной системы интерлейкинов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, более выраженное при высоком функциональном классе [13].

Отмеченное увеличение значений IL-1 β по мере прогрессирования коронарного атеросклероза, выявленное на уровне тенденции, но не имеющее должной достоверности ($p > 0,05$), согласуется с данными С.М. Халмухамедовой и соавт., описавших большую выраженность экспрессии ИЛ-1 β при увеличении функционального класса стенокардии и требует дальнейшего изучения на больших выборках [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет выделить особенности показателей субклинического

воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. Выявлено повышение уровня циркулирующих маркеров IL-1 β и ММР-9 по мере увеличения тяжести как атеросклеротического поражения коронарных артерий, так и АГ. Также отмечена обратная корреляционная связь между значениями IL-1 β и ФВ ЛЖ. Полученные результаты полностью согласуются с актуальной сегодня концепцией субклинического воспаления, лежащей в основе ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение и понимание специфических путей даст возможность управлять процессами, лежащими в основе воспалительной реакции, и внедрить новые методы лечения и профилактики данной патологии.

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

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Funding. The research was funded by a grant from the Russian Science Foundation № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генкель В. В., Никушкина К. В., Никонова Т. И., Шапошник И. И. Атеросклероз периферических артерий и показатели низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2018; 21(3):178-185. doi:10.14341/DM9392.
2. Yang C., Deng Z., Li J., Ren Z., Liu F. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:2690. doi:10.6061/clinics/2021/e2690.
3. Yu J., Hong K., Wang B., Wang Z., Yang Y., Zhang B. S. Association of oxidized high-density lipoprotein, interleukin-1 β and coronary heart disease in the elderly. Applied Geriatric Medicine. 2020;034(003):263–265.
4. Шумаков Д. В., Зыбин Д. И., Попов М. А. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. Русский Медицинский Журнал. 2020;10:17-19.
5. Печерина Т. Б., Кашталап В. В., Груздева О. В., Герман А. И., Велиева Р. М., Петрова Т. С., Барбараш О. Л. Динамика и корреляция уровней матриксных металлопротеиназ сыворотки крови и показателей гликемического статуса у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и

сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(6):17-22.

6. Василец Л. М., Хлынова О. В., Радионов Р. А. Новые предикторы прогрессирования ишемической болезни сердца при сочетании с гипертонической болезнью и нарушениями ритма сердца. Современный мир, актуальные вопросы биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины. 2019; 4:43-49.

7. Thornton P., Pinteaux E., Allan S. M., Rothwell N. J. Matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator mediate interleukin-1-induced neurotoxicity. *Molecular and cellular neurosciences*. 2008;37(1):135–142. doi: 10.1016/j.mcn.2007.09.002.

8. Esnault S., Kelly E. A., Johnson S. H., DeLain L. P., Haedt M. J., Noll A. L., Sandbo N., Jarjour N. N. Matrix Metalloproteinase-9-Dependent Release of IL-1 β by Human Eosinophils. *Mediators of inflammation*. 2019:7479107-7479118. doi: 10.1155/2019/7479107.

9. Гордеева Е. К., Каде А. Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;1:15-21.

10. Хараева З. Ф., Хоконова Т. М., Ксанаев И. И., Хамизова М. М. Исследование показателей интерлейкина-1 β и интерлейкина-10 у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Медицинская иммунология*. 2017;19:209.

11. Чукаева И. И., Ганковская Л. В., Орлова Н. В., Хавка Н. Н., Горайнова С. В., Хорева М. В., Спирыкина Я. Г. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(7):439-444. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444.

12. Коротаева А. А., Самойлова Е. В., Миндзаев Д. Р., Насонова С. Н., Жиров И. В., Терещенко С. Н. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389-1394. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201170.

13. Васильева Л. В., Гостева Е. В., Латышева М. Н., Толстых Е. М., Сулова Е. М. Роль маркеров воспаления в прогрессировании сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Научный диалог: Вопросы медицины: Сборник научных трудов по материалам XXIV международной научной конференции*. 2020;2:7-10. doi:10.18411/sciencepublic-15-06-2020-02.

14. Халмухамедова С. М. Содержание маркеров воспаления у пациентов с разными функциональными классами ишемической болезни сердца. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2):80-81.

REFERENCES

1. Genkel V. V., Nikushkina K. V., Nikonova T. I., Shaposhnik I. I. Peripheral arteries disease and indicators of low-intensity inflammation in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):178-185 (In Russ.). doi: 10.14341/DM9392.

2. Yang C., Deng Z., Li J., Ren Z., Liu F. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2690. doi:10.6061/clinics/2021/e2690.

3. Yu J., Hong K., Wang B., Wang Z., Yang Y., Zhang B. S. Association of oxidized high-density lipoprotein, interleukin-1 β and coronary heart disease in the elderly. *Applied Geriatric Medicine*. 2020;034(003):263–265.

4. Shumakov D. V., Zybin D. I., Popov M. A. Matrix metalloproteinase 9 in the left ventricular remodeling. *RMJ*. 2020;10:17-19. (In Russ.).

5. Pecherina T. B., Kashtalap V. V., Gruzdeva O. V., German A. I., Velieva R. M., Petrova T. S., Barbarash O. L. Dynamics and correlation of matrix metalloproteinases in serum and glycemic status indices in patients with ST-elevation myocardial infarction, and type 2 diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2019;6:17-22 (In Russ.).

6. Vasilets L. M., Khlynova O. V., Radionov R. A. New predictors of progression of coronary heart disease associated with cardiac arrhythmias and arterial hypertension. *Modern world, topical issues of bioethics, molecular and personalized medicine*. 2019;4:43-49.(In Russ.).

7. Thornton P., Pinteaux E., Allan S. M., Rothwell N. J. Matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator mediate interleukin-1-induced neurotoxicity. *Molecular and cellular neurosciences*. 2008;37(1):135–142. doi: 10.1016/j.mcn.2007.09.002.

8. Esnault S., Kelly E. A., Johnson S. H., DeLain L. P., Haedt M. J., Noll A. L., Sandbo N., Jarjour N. N. Matrix Metalloproteinase-9-Dependent Release of IL-1 β by Human Eosinophils. *Mediators of inflammation*. 2019;2019:7479107-7479118. doi:10.1155/2019/7479107.

9. Gordeeva E. K., Kade A. H. Changes in cytokine status in stable angina. *Medical Bulletin of Southern Russia*. 2016;1:15-21. (In Russ.).

10. Kharaeva Z. F., Khokonova T. M., Xanaev I. I., Khamizova M. M. A study of interleukin-1 β and interleukin-10 parameters in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Medical Immunology. Medical immunology*. 2017;19(Immunology of cardiovascular disease):209. (In Russ.).

11. Chukaeva I. I., Gankovskaya L. V., Orlova N.V., Khavka N.N., Goryainova S. V., Horeva M. V., Spiryakina Ya. G. Study of cytokine profile in

men with arterial hypertension. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018; 63(7): 439-444 (In Russ). doi:10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444.

12. Korotaeva A. A., Samoiloa E. V., Mindzaev D. R., Nasonova S. N., Zhirov I. V., Tereschenko S.N. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 3(11):1389-1394 (In Russ). doi:10.26442/00403660.2021.11.201170.

13. Vasilyeva L. V., Gosteva E. V., Latysheva M. N., Tolstykh E. M., Suslova E. M. The role

of inflammatory markers in the progression of heart failure in patients with coronary heart disease. *Scientific dialogue: Questions of medicine: collection of scientific papers on materials of XXIV international scientific conference*.2020;2:7-10 (In Russ). doi:10.18411/sciencepublic-15-06-2020-02.

14. Halmukhamedova S. M. Contents of inflammatory markers in patients with different functional classes of coronary heart disease. *Preventive Medicine*. 2016;19(2):80-81 (In Russ).

МОНИТОРИНГ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОСЛОЖНЕННОГО РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА СТОПЫ ДИАБЕТИКА

Калиниченко А. П.^{1,2}, Гривенко С. Г.², Умеров Э. Э.²

¹ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6», Симферополь, Россия

²Кафедра хирургии №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Калиниченко Алексей Павлович, главный врач ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6», e-mail: zleonov40@yandex.ru

For correspondence: Aleksey P. Kalinichenko, Doctor-in-Chief Physician Simferopol Clinical Emergency Hospital No.6, e-mail: zleonov40@yandex.ru

Information about authors:

Kalinichenko A. P., <https://orcid.org/0000-0003-2355-6805>;

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

Umerov E. E., <http://orcid.org/0000-0003-1888-6818>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты мониторинга некоторых молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении синдрома стопы диабетика. Исследование проведено у 70 больных в двух группах. В первых для местной терапии применялся сульфатиазол серебра, а в вторых применяли стандартную терапию. Уровень фактора Виллебранда и концентрацию тромбоцитарного фактора роста в плазме крови определяли в 1, 7 и 14 сутки после начала лечения. Показано, что включение в программу комплексного лечения трофических язв и гнойно-некротических ран сульфатиазола серебра для местной терапии у пациентов с синдромом стопы диабетика оказывает протективное действие на показатели дисфункции эндотелия, сокращая активность фактора Виллебранда и процессов ангио- и васкулогенеза, уменьшая уровни тромбоцитарного фактора роста. Применение сульфатиазола серебра позволило уже к 7 суткам снизить чрезмерные фоновые уровни фактора Виллебранда на 20% при смешанной форме синдрома стопы диабетика ($1,55 \pm 0,12$ против $1,24 \pm 0,09$ U/ml) и на 17% при ишемической форме синдрома стопы диабетика ($1,61 \pm 0,12$ против $1,34 \pm 0,10$ U/ml), в сравнении с группой сравнения – около 13% как при смешанной форме синдрома стопы диабетика ($1,57 \pm 0,11$ против $1,37 \pm 0,09$ U/ml), так и при ишемической форме синдрома стопы диабетика ($1,59 \pm 0,12$ против $1,38 \pm 0,09$ U/ml), а также снизить уровни тромбоцитарного фактора роста по отношению к начальному фоновому на 20% при смешанной форме синдрома стопы диабетика (18933 ± 1514 против 15087 ± 1101 пг/мг) и на 18% при ишемической форме синдрома стопы диабетика (18432 ± 1327 против 15187 ± 1154 пг/мг), в сравнении с группой сравнения, где это снижение составило: около 16% при смешанной форме синдрома стопы диабетика (18356 ± 1395 против 15428 ± 1095 пг/мг), и 14% при ишемической форме синдрома стопы диабетика (17768 ± 1297 против 15236 ± 1096 пг/мг).

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, сульфатиазол серебра, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста

MONITORING OF MOLECULAR MECHANISMS OF A COMPLICATED REPARATIVE PROCESS DURING LOCAL TREATMENT OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME

Kalinichenko A. P.^{1,2}, Grivenko S. G.², Umerov E. E.²

¹Simferopol Clinical Emergency Hospital No.6, Simferopol, Russia

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

SUMMARY

The article presents the results of monitoring some molecular mechanisms of the complicated reparative process in the local treatment of diabetic foot syndrome. The study was conducted among 70 patients in two groups. In the first, silver sulfathiazole was used for local therapy, and in the second, standard therapy was used. The level of von Willebrand factor and the concentration of platelet growth factor in blood plasma were determined at admission, on the 7th and 14th day after the start of treatment. It has been shown that the inclusion of silver sulfathiazole for local therapy in patients with diabetic foot syndrome in the complex treatment program for trophic ulcers and purulent-necrotic wounds has a protective effect on endothelial dysfunction indicators, reducing the activity of the von Willebrand factor and the processes of angiogenesis and vasculogenesis, reducing the levels of platelet growth factor. The use of silver sulfathiazole allowed, by day 7, to reduce excessive background levels of von Willebrand factor by 20% in the mixed form of the diabetic foot syndrome (1.55 ± 0.12 vs 1.24 ± 0.09 U/ml) and by 17% in the ischemic form diabetic foot syndrome (1.61 ± 0.12 vs 1.34 ± 0.10 U/ml), in comparison with the comparison group - about 13% as in the mixed form of diabetic foot syndrome (1.57 ± 0.11 vs 1.37 ± 0.09 U/ml), and in the ischemic form of diabetic foot syndrome (1.59 ± 0.12 vs 1.38 ± 0.09 U/ml), as well as to reduce the levels of platelet growth factor in relation to the initial background level by 20% in the mixed form of the diabetic foot syndrome (18933 ± 1514 vs. 15087 ± 1101 pg/mg) and by 18% in the ischemic form of the diabetic

foot syndrome (18432 ± 1327 vs. 1154 pg/mg), in comparison with the comparison group, where this decrease was: about 16% in the mixed form of diabetic foot syndrome (18356 ± 1395 vs. 15428 ± 1095 pg/mg), and 14% in the ischemic form of diabetic foot syndrome (17768 ± 1297 vs. pg/mg).

Key words: diabetic foot syndrome, silver sulfathiazole, von Willebrand factor, platelet growth factor

Несмотря на то, что проблеме синдрома диабетической стопы (СДС) посвящено значительное количество научных исследований, остается ряд нерешенных и дискуссионных вопросов патогенетических механизмов формирования и течения СДС. Согласно современным научным позициям, ведущими патогенетическими звеньями развития СДС являются ишемия, нейропатия и инфекция [1-5]. Появились убедительные данные о нарушениях в системе гемостаза у больных с СДС [6]. При СДС, осложненным гнойно-некротическим поражением тканей стоп, установлена дисфункция эндотелиальной системы, которая повышается с увеличением тяжести заболевания [7-11]. Наиболее информативным способом исследования эндотелиальной дисфункции в настоящее время считают мониторинг фактора Виллебранда (ФВ), обладающего высокой клеточной специфичностью [12-14]. Поэтому представляет определенный интерес изучение особенностей гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС.

В многокомпонентной системе клеточной регуляции процессов репарации тканей организма, в том числе и при СДС, важная роль принадлежит факторам роста [15]. В начальных стадиях ренераторных процессов тромбоцитарному фактору роста (PDGF) отводится ведущее значение за счет стимуляции макрофагов [16-20]. Этот фактор роста активизирует пролиферативные процессы в первую очередь в эпителиальных и эпидермальных клетках, а также стимулирует ангиогенез [15; 21-23]. Поэтому изучение данного фактора роста при СДС и его мониторинг на этапах лечения также представляет определенный интерес.

Цель исследования: изучить особенности молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лабораторный мониторинг проведен у 70 пациентов с СДС, пребывающих на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 ГБУЗ РК «Симферопольская КБСП №6» в период 2019–2021 гг., из которых были сформированы две клинические группы. Смешанная (нейроишемическая) форма (СФ) СДС имела место у пациентов первой клинической группы ($n=38$), а у больных второй группы ($n=32$) – ишемическая форма (ИФ) СДС. При осуществлении курса

лечения эти пациенты были разделены на четыре подгруппы: IA ($n=22$), IB ($n=16$), IIА ($n=18$), IIБ ($n=14$). В подгруппах IA и IIА для местной терапии применялся сульфатиазол серебра (СТС). В подгруппах IB и IIБ использовалась стандартная местная терапия. Контролем служила группа практически здоровых лиц ($n=14$).

Критериями включения были: пациенты с гнойно-некротическими формами СДС со средними и тяжелыми степенями сахарного диабета. Критериями исключения были: больные с прогрессирующей ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью IIБ–III ст., хроническими болезнями почек III–V ст., изолированным облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, хроническими заболеваниями легких в стадии обострения, онкологическими заболеваниями различной локализации.

Уровень ФВ в плазме крови определяли иммуноферментным методом тест-системой «TECHNOZYME® vWF:Ag ELISA» (Technoclone GmbH, Austria), в 1, 7 и 14 сутки после начала лечения. Концентрацию PDGF определяли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сендвич» наборами «Quantikine® Human PDGF-AB Immunoassay» (R&D Systems, Inc., USA) в аналогичные сроки.

Для осуществления статистических расчетов использовались общепринятые принципы и рекомендации статистического анализа [24]. Анализ и обработка статистических данных проведенных исследований проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.0, MS Excel XP.

Комиссией по биоэтике Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского установлено, что проведенное исследование не противоречит основным биоэтическим нормам (протокол №7 от 23.06.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов обеих клинических групп исходные фоновые уровни ФВ значительно превышали контрольные показатели. Причем различия в исследуемых группах находились в пределах статистической погрешности. Данное обстоятельство позволяло предположить единый механизм микроциркуляторной дисфункции в трофических язвах (ТЯ) и гнойно-некротических ранах при различных формах СДС, обусловленный участием ФВ (Табл. 1).

Таблица 1

Мониторинг уровней ФВ у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание ФВ, U/ml
СФ СДС	IA	22	1 сутки	1,610±0,120
			7 сутки	1,340±0,100
			14 сутки	1,080±0,080
	IB	16	1 сутки	1,570±0,110
			7 сутки	1,370±0,090
			14 сутки	1,130±0,080
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	1,550±0,120
			7 сутки	1,240±0,090
			14 сутки	1,040±0,080
	IIB	14	1 сутки	1,590±0,120
			7 сутки	1,380±0,090
			14 сутки	1,180±0,090
Контроль		14		0,700±0,200

Примечание. В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями первых суток ($p < 0,05$).

В первые сутки превышение уровней показателей ФВ по отношению к контролю составило более 2,2-2,3 раза, как при СФ СДС (1,610±0,120 против 0,700±0,200), так и при ИФ СДС (1,590±0,120 против 0,700±0,200). При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней ФВ во всех четырех подгруппах пациентов. Вместе с тем, динамика снижения уровня ФВ в исследуемых подгруппах имела различия. У больных IB и IIB подгрупп при использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня ФВ носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах. Так к 7 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 20% при СФ СДС (1,240±0,090 против 1,550±0,120) и 17% при ИФ СДС (1,340±0,100 против 1,610±0,120). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили около 13% как при СФ СДС (1,370±0,090 против 1,570±0,110), так и при ИФ СДС (1,380±0,090 против 1,590±0,120).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 33% как при СФ СДС (1,080±0,080 против 1,610±0,120), так и при ИФ СДС (1,040±0,080 против 1,550±0,120). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили 28%

при СФ СДС (1,130±0,080 против 1,570±0,110), и около 26% при ИФ СДС (1,180±0,090 против 1,590±0,120).

Исходные фоновые уровни Human PDGF-AB также значительно превышали контрольные показатели. Их динамика в исследуемые сроки наблюдения отображена в таблице 2.

В первые сутки превышение уровней показателей Human PDGF-AB по отношению к контролю составило 1,7 раза при СФ СДС (18933±1514 против 11283±981) и 1,6 раза при ИФ СДС (18432±1327 против 11283±981). При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней Human PDGF-AB во всех четырех подгруппах пациентов. Вместе с тем, динамика снижения уровня Human PDGF-AB в исследуемых подгруппах также имела различия. У больных IB и IIB подгрупп при использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня Human PDGF-AB носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах. Так к 7 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 20% при СФ СДС (15087±1101 против 18933±1514) и 18% при ИФ СДС (15187±1154 против 18432±1327). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили около 16% при СФ СДС (15428±1095 против 18356±1395), и 14% при ИФ СДС (15236±1096 против 17768±1297).

Таблица 2

Мониторинг уровней Human PDGF-AB у пациентов с СДС на фоне местного лечения (M±m)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание Human PDGF-AB, пг/мл
СФ СДС	IA	22	1 сутки	18933±1514
			7 сутки	15087±1101
			14 сутки	12554 ±916
	IB	16	1 сутки	18356±1395
			7 сутки	15428±1095
			14 сутки	13327±998
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	18432±1327
			7 сутки	15187±1154
			14 сутки	12723±1005
	IIB	14	1 сутки	17768±1297
			7 сутки	15236±1096
			14 сутки	13191±949
Контроль		14		11283±981

Примечание. В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями первых суток ($p < 0,05$).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 34% при СФ СДС (12554±916 против 18933±1514), и 31% при ИФ СДС (12723±1005 против 18432±1327). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили 27% при СФ СДС (13327±998 против 18356±1395), и около 26% при ИФ СДС (13191±949 против 17768±1297).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты во всех подгруппах пациентов можно утверждать, что, не смотря на проводимое комплексное лечение, изучаемые показатели ФВ и Human PDGF-AB даже на 14 сутки исследования были далеки от уровней контроля. По всей видимости, данное обстоятельство связано с дезадаптивным васкулогенезом, приводящем к нарушению адаптивных возможностей, что в конечном итоге пролонгирует течение трофических процессов. Однако, использование в местном лечении СТС у больных IA и IIA подгрупп содействовало статистически значимому снижению содержания в крови как ФВ, так и Human PDGF-AB, и это обстоятельство способствовало ускорению выздоровления больных и уменьшению затрат на их лечение.

Полученные результаты коррелируют с изменениями уровней ФВ и PDGF-AB у пациентов с

ТЯ при хронической венозной недостаточности [25]. Такая корреляция с изменениями уровней ФВ может трактоваться тем, что дисфункция эндотелия является важным патогенетическим звеном микроангиопатии всех хронических ран, к коим, в том числе относятся и ТЯ при СДС. Известно, что гипоксия вызывает секрецию из эндотелия ФВ, белка участвующего в процессах гемостаза и тромбообразования [12-14]. Корреляция изменений уровней PDGF-AB также может объясняться едиными механизмами репаративных процессов всех хронических ран, к которым в том числе относятся и ТЯ при СДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение СТС в комплексном лечении пациентов с СДС способствует уменьшению чрезмерных фоновых уровней ФВ уже к 7 суткам: на 20% при СФ СДС (1,240±0,090 против 1,550±0,120 U/ml) и на 17% при ИФ СДС (1,340±0,100 против 1,610±0,120 U/ml), при сопоставлении с группой сравнения – около 13% как при СФ СДС (1,370±0,090 против 1,570±0,110 U/ml), так и при ИФ СДС (1,380±0,090 против 1,590±0,120 U/ml), а также и уменьшению уровней Human PDGF-AB по отношению к начальному фоновому: на 20% при СФ СДС (15087±1101 против 18933±1514 пг/мг) и на 18% при ИФ СДС (15187±1154 против 18432±1327 пг/мг), при сопоставлении с группой сравнения, где это снижение составило: около 16% при СФ СДС

(15428±1095 против 18356±1395 пг/мг), и 14% при ИФ СДС (15236±1096 против 17768±1297 против пг/мг).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимханов О. О. Патогенез, современные методы диагностики и лечения различных форм синдрома диабетической стопы. Евразийский вестник педиатрии. 2021;3(10):91–97.
2. Белозерцева Ю. П., Курлаев П. П., Гриценко В. А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;1:69-78.
3. Берстнева С. В., Дубинина И. И., Урясьев О. М. Патология ангиогенеза в развитии и прогрессировании диабетических микроангиопатий. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021;16(3):273-277. doi:10.14300/mnnc.2021.16064
4. Земляной А. Б., Зеленина Т. А., Салухов В. В. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2020;4(15):45-51. doi: 10.25881/ВРNMSC.2020.12.99.009
5. Ndosu M., Wright-Hughes A., Brown S., Backhouse M., Lipsky B.A., Bhogal M., Reynolds C., Vowden P., Jude E.B., Nixon J., Nelson E.A. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. Diabet Med. 2018;35(1):78-88. doi:10.1111/dme.13537.
6. Шапкин Ю. Г., Ефимов Е. В., Хорошкевич А. В. Состояние системы гемостаза у больных с синдромом диабетической стопы на фоне хирургического лечения. Клиническая медицина. 2014;8:41-45.
7. Герасимчук П. А., Кисиль П. В., Власенко В. Г., Павлышин А. В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы. Вестник РАМН. 2014;5(6):107-110.
8. Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А. Взаимосвязь полиморфизма генов синтазы азота и эндотелина-1 с факторами регуляции сосудистого тонуса при синдроме диабетической стопы. Дальневосточный медицинский журнал. 2021;2:28-32. doi:10.35177/1994-5191-2021-2-28-32
9. Antonopoulos A.S., Siasos G., Konsola T., Oikonomou E., Tentolouris N., Kollia C., Gouliopoulos N., Zografos T., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Arterial Wall Elastic Properties and Endothelial Dysfunction in the Diabetic Foot Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(11):e180-181. doi: 10.2337/dc15-1042.
10. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:511-540. doi:10.1007/5584_2016_90.
11. Erdogan M., Kulaksizoglu M., Tetik A., Solmaz S., Kucukaslan A.S., Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers. Foot (Edinb). 2018;37:5-10. doi: 10.1016/j.foot.2018.06.006.
12. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013;4(1):122-127.
13. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Сухорукова Е. Г., Алексеева О. С., Шайдаков Е. В. Фактор Виллебранда эндотелиоцитов кровеносных сосудов и его использование в иммуноморфологических исследованиях. Медицинский академический журнал. 2017;17(1):34-40. doi:10.17816/MAJ17134-4
14. Чернова Е. В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018;10(4):73-80. doi: 10.17816/mechnikov201810473-8.
15. Мельничук Ю. М. Тромбоцитарный фактор росту, як діагностично важливий маркер фізіологічних процесів в організмі людини (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2014;1(110)-3:217-221.
16. Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б. Факторы роста в терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. Сахарный диабет. 2019;22(4):377-383. doi:10.14341/DM1013.
17. Зайцева Е. Л., Доронина Л. П., Молчков Р. В., Воронкова И. А., Токмакова А. Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у лиц с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2015;18(4):66-71. doi: 10.14341/DM7587
18. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Мжаванадзе Н. Д., Крылов А. А., Исаев А. А., Плакса И. Л., Деев Р. В. Регенеративные технологии в лечении

синдрома диабетической стопы. *Гены & клетки*. 2017;12(1):15-26. doi: 10.23868/201703002

19. Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Ciminska M., Gabig-Cimińska M., Olszewski P., Węgrzyn A., Jakóbkiewicz-Banecka J. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(4):507-513.

20. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chin J Traumatol*. 2017;20(4):189-193. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.06.001.

21. Шамитова Е. Н., Сымулова И. С., Леванова М. М., Кашеварова Э. А. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;9:30-34.

22. Никонорова, В. Г., Криштоп В. В., Румянцева Т. А. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022;12(1):101-112. doi: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-102-112

23. Конторщикова К. Н., Алейник Д. Я., Эрастов Е. Р., Булат В. В., Булат А. В., Конторщиков М. М., Булат А. А. Содержание факторов роста тромбоцитов в плазме и их влияние на диплоидные фибробласты в культуре. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2021;4-2(55):147-153. doi: 10.24412/2500-1000-2021-4-2-147-153

24. Lang T. A., Altman D. G. *Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines*. Medical Writing. 2016;25(3):31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4

25. Изосимов В. В., Умеров Э. Э., Гривенко С. Г. Роль некоторых показателей дисфункции эндотелия и системы гемостаза в оценке эффективности комплексного лечения осложнённых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017;7(4):35-42.

REFERENCE

1. Alimkhanov O. O. Pathogenesis, modern methods of diagnosis and treatment of various forms of diabetic foot syndrome. *Evrazijskij vestnik pediatrii*. 2021;3(10):91-97. (In Russ.).

2. Belozertseva Y. P., Kurlayev P. P., Gritsenko V. A. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classifications and treatment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2016;1:69-78. (In Russ.).

3. Berstneva S. V., Dubinina I. I., Uryasev O. M. Pathology of angiogenesis in development and progression of diabetic microangiopathy. *Medical*

News of North Caucasus. 2021;16(3):273-277. (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2021.16064

4. Zemlyanov A. B., Zelenina T. A., Saluhov V. V. Parallels of the features of diabetic foot syndrome infections at the inpatient and outpatient stages of treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;4(15):45-51. (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.12.99.009

5. Ndosi M., Wright-Hughes A., Brown S., Backhouse M., Lipsky B. A., Bhogal M., Reynolds C., Vowden P., Jude E. B., Nixon J., Nelson E. A. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018;35(1):78-88. doi:10.1111/dme.13537.

6. Shapkin Yu. G., Efimov E. V., Khoroshkevich A. V. The system of hemostasis in patients with diabetic foot syndrome undergoing surgical treatment. *Klinicheskaya medicina*. 2014;8:41-45. (In Russ.).

7. Gerasymchuk P. A., Kisil P. V., Vlasenko V. G., Pavlyshyn A. V. Endothelial Dysfunction Indicators in Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Vestnik RAMN*. 2014;5(6):107-110. (In Russ.).

8. Troiystskaya N. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A. Interconnection between genes polymorphism of nitric oxide synthase and endothelin-1 with the factors regulating vascular tonus in diabetic foot syndrome. *Far Eastern Medical Journal*. 2021;2:28-32. (In Russ.). doi: 10.35177/1994-5191-2021-2-28-32.

9. Antonopoulos A. S., Siasos G., Konsola T., Oikonomou E., Tentolouris N., Kollia C., Gouliopoulos N., Zografos T., Papavassiliou A. G., Tousoulis D. Arterial Wall Elastic Properties and Endothelial Dysfunction in the Diabetic Foot Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):e180-181. doi:10.2337/dc15-1042.

10. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540. doi:10.1007/5584_2016_90.

11. Erdogan M., Kulaksizoglu M., Tetik A., Solmaz S., Kucukaslan A.S., Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers. *Foot (Edinb)*. 2018;37:5-10. doi: 10.1016/j.foot.2018.06.006.

12. Babichev A. V. The role of endothelium in hemostasis mechanisms. *Pediatr*. 2013;4(1):122-127. (In Russ.).

13. Korzhevskii D. E., Kirik O. V., Sukhorukova E. G., Alekseeva O. S., Shaydakov E. V. Von Willebrand factor of endotheliocytes of blood vessels and its use in the course of immunomorphological researches. *Medical academic journal*. 2017;17(1):34-40. (In Russ.) doi: 10.17816/MAJ17134-40.

14. Chernova Y. V. Von Willebrand factor. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2018;10(4):73-80. (In Russ.). doi: 10.17816/mechnikov201810473-80
15. Melnychuk Yu. N. Platelet-Derived Growth Factor as an Important Diagnostic Marker of Physiological Processes in the Human Body (a literature review). Bulletin of problems biology and medicine. 2014;1(110)-3:217-221. (In Ukrain.).
16. Komelyagina E. Y., Antsiferov M. B. Growth factors in the treatment of diabetic foot syndrome. Diabetes Mellitus. 2019;22(4):377-383. (In Russ.). doi: 10.14341/DM10130.
17. Zaytseva E. L., Doronina L. P., Molchkov R. V., Voronkova I. A., Tokmakova A. Y. The morphological characteristic of tissue repair in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome. Diabetes Mellitus. 2015;18(4):66-71. (In Russ.). doi: 10.14341/DM7587.
18. Kalinin R. E., Suchkov I. A., Mzhavanadze N. D., Krylov A. A., Isaev A. A., Plaksa I. L., Deev R. V. Regenerative technologies in treatment of diabetic foot ulcers. Genes and Cells. 2017;12(1):15-26. (In Russ.). doi:10.23868/201703002.
19. Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Ciminska M., Gabig-Cimińska M., Olszewski P., Węgrzyn A., Jakóbkiewicz-Banecka J. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. Acta Biochim Pol. 2012;59(4):507-513.
20. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. Chin J Traumatol. 2017;20(4):189-193. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.06.001.
21. Shamitova E. N., Symulova I. S., Levanova M. M., Kashevarova E. A. Mechanisms and factors of angiogenesis. International journal of applied and fundamental research. 2019;9:30-34 (In Russ.).
22. Nikonorova V. G., Chrishtop V. V., Rumyantseva T. A. Growth factors in the restoration and formation of skin scars. Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2022;12(1):101-112. (In Russ.). doi:10.37279/2224-6444-2022-12-1-102-112
23. Kontorshchikova K. N., Aleinik D. Ya., Erastov E. R., Bulat V. V., Bulat A. V., Kontorshchikov M. M., Bulat A. A. Content of plate growth factors in plasma and their influence on diploid fibroblasts in culture. International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2021;4-2(55):147-153. (In Russ.). doi:10.24412/2500-1000-2021-4-2-147-153
24. Lang T. A., Altman D. G. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines. Medical Writing. 2016;25(3):31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4
25. Izosimov V. V., Umerov E. E., Grivenko S. G. The role of certain indicators of endothelia dysfunction and hemostasis system in assessing efficiency of complex treatment of complicated forms of chronic venous insufficiency of lower extremities. Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2017;7(4):35-42. (In Russ.).

РЕГИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИФИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Кальфа М. А.¹, Грицкевич О. Ю.², Макалиш Т. П.², Голубинская Е. П.², Кубышкин А. В.³, Фомочкина И. И.³, Зяблицкая Е. Ю.², Беренштейн М. В.², Крамарь Т. П.², Архипенко А. Л.², Моцарь В. В.⁴

¹Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Центральная научно-исследовательская лаборатория, Зкафедра общей и клинической патофизиологии, Акафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кальфа Маргарита Алексеевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторных исследований, клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: rita.kalfa@mail.ru

For correspondence: Kalfa M.A., PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Laboratory Research, Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke of Vernadsky CFU, e-mail: rita.kalfa@mail.ru

Information about authors:

Kalfa M. A., <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Gritskevich O. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0312-9972>

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

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

Kubyshkin A. V., <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

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

Berenshteyn M. V., <https://orcid.org/0000-0002-4569-513>

Archipenko A. L., <https://orcid.org/0000-0002-0738-7936>

Kramar T. P., <https://orcid.org/0000-0003-2632-0451>

Motsar V. V., <https://orcid.org/0000-0001-7458-7121>

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из основных злокачественных неопластических процессов по распространенности среди лиц мужского пола в большинстве стран мира. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации частота встречаемости локализованного рака предстательной железы при наличии мутации BRCA1 и BRCA2 составляет 19%, и 23% при метастатической его форме. Для определения максимально эффективной терапевтической стратегии необходимо выявление новых биомаркеров, указывающих на агрессивность либо индолентное течение опухолевого процесса. Одним из потенциальных биомаркеров агрессивного течения РПЖ может являться экспрессия молекул белка PD-L1. Целями нашей работы было определение уровня экспрессии PD-L1 тенденцию встречаемости герминальных и спорадических мутаций на территории Республики Крым среди коренного населения полуострова. Предметом исследования являлись венозная кровь и опухолевая ткань пациентов с РПЖ. Полученные результаты позволяют утверждать, что позитивный PD-L1-статус чаще определяется у пациентов с распространенным опухолевым процессом, в Республике Крым у коренных жителей региона спорадический тип мутаций при РПЖ преобладает над герминальным и необходимо более углубленное исследование экспрессии маркеров PDL-1 с тщательным подбором групп пациентов в зависимости от стадии и наличия либо отсутствия гормональной резистентности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, PD-L1, BRCA2, прогностические биомаркеры

REGIONAL SPECIFICITY OF MOLECULAR GENETIC SIGNS OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Kalfa M. A.¹, Gritskevich O. Yu.², Makalish T. P.², Golubinskaya E. P.², Kubyshkin A. V.², Fomochkina I. I.², Zyablitskaya E. Yu.², Berenshteyn M. V.², Archipenko A. L.², Kramar T. P.², Motsar V. V.²

¹Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

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

SUMMARY

Prostate cancer (PC) is currently one of the main malignant neoplastic processes in terms of prevalence among males in most countries of the world. According to the Ministry of Health of the Russian Federation, the incidence of localized prostate cancer in the presence of BRCA1 and BRCA2 mutations is 19%, and 23% in its

metastatic form. To determine the most effective therapeutic strategy, it is necessary to identify new biomarkers that indicate the aggressiveness or indolent course of the tumor process. One of the potential biomarkers of the aggressive course of prostate cancer may be the expression of PD-L1 protein molecules. The aim of our work was to determine the level of expression of PD-L1, the trend in the occurrence of germline and sporadic mutations in the territory of the Republic of Crimea among the indigenous population of the peninsula. The subject of the study was venous blood and tumor tissue of patients with prostate cancer. The results obtained allow us to state that a positive PD-L1 status is more often determined in patients with a widespread tumor process, in the Republic of Crimea, in the indigenous inhabitants of the region, the sporadic type of mutations in prostate cancer prevails over the germinal type, and a more in-depth study of the expression of PDL-1 markers with careful selection of groups is needed. patients depending on the stage and the presence or absence of hormonal resistance.

Key words: prostate cancer, PD-L1, BRCA2, prognostic biomarkers.

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из основных злокачественных неопластических процессов по распространенности среди лиц мужского пола в большинстве стран мира [1]. В тоже, время РПЖ является достаточно противоречивой патологией. Учитывая частоту встречаемости данной нозологии, многие страны на государственном уровне проводят дорогостоящие скрининги мужского населения с целью ранней выявляемости РПЖ, что в последующем приводит к еще большим затратам на лечение. Отличительной чертой медицинского менеджмента РПЖ является гипердиагностика и агрессивное лечение, однако, более 70% мужчин в возрасте старше 70 лет имеют гистологические признаки РПЖ [2]. Необходимо отметить, что у значительной части данной когорты пациентов неопластический процесс будет иметь латентное течение, медленную либо умеренно быструю скорость роста. Пятилетняя выживаемость мужчин с верифицированным заболеванием при местных формах превышает 99%, а при метастатическом РПЖ (мРПЖ) – 31%, общий показатель выживаемости достигает 98%. Многие пациенты, особенно с локализованными формами РПЖ, не нуждаются в агрессивной терапии, т.к. данные опухоли не имеют выраженного летального потенциала и зачастую являются клинически неактивными [3]. Однако у части пациентов РПЖ имеет агрессивное течение и именно данным пациентам необходима не только своевременная диагностика, но и подбор оптимальной терапии [5].

Оптимальная стратегия наблюдения за мужчинами, получающими лечение от рака предстательной железы, не определена. Необходимо выявление пациентов с потенциально агрессивными формами РПЖ. Критериями, позволяющими оценить агрессивность течения опухолевого процесса, являются уровень простатспецифического антигена (ПСА) в периферической крови, дифференцировка опухоли, оцененная по шкале Глиссон, прогностические группы по классификации ISUP (International Society of Urologist). Однако, данные показатели не всегда позволяют оценить агрессивность РПЖ, что может приво-

дить либо к неоправданно агрессивной тактике лечения, либо наоборот – недооценке тяжести заболевания [6].

При оценке эффективности лечения, раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания, использование суррогатных контрольных точек для принятия клинических решений является спорным вопросом, и доказательства того, что изменение тактики ведения пациентов на основе данных показателей приводит к клинической пользе, слабы. Часто считается, что повышение уровня ПСА в периферической крови является маркером прогрессирования опухоли. Однако даже если повышение онкомаркера может ассоциироваться с высоким риском прогрессирования рака предстательной железы, он может являться очень плохим предиктором и иметь очень ограниченную полезность при принятии терапевтических решений [7].

Сегодня пациентам с агрессивными формами РПЖ предлагают различные варианты лечения, включая радикальную простатэктомию, лучевую терапию с гормональной андрогендепривационной терапией (АДТ), брахитерапию и гормональную терапию. В течение многих лет лучевая терапия была основным методом лечения данной группы пациентов, но современные тенденции все больше смещаются в сторону радикального хирургического лечения. Часто радикальная простатэктомия является начальным этапом лечебного протокола. Необходимо отметить, что данный вид лечения имеет немалое количество осложнений, которые могут привести к снижению качества жизни [8].

АДТ приводит к быстрому терапевтическому эффекту, который, однако, всегда ограничен по времени и обычно длится 24-36 месяцев. По истечению данного времени неопластические клетки теряют чувствительность к проводимой терапии, что приводит к росту опухоли с частым развитием кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [9].

Иными словами, для определения максимальной эффективной терапевтической стратегии необходимо выявление новых биомаркеров, указывающих на агрессивность либо индолентное течение опухолевого процесса.

Одним из потенциальных биомаркеров агрессивного течения РПЖ может являться экспрессия молекул белка PD-L1. Данный маркер, в соответствии с клиническими рекомендациями, ассоциирован с низкими показателями эффективности терапии и снижением выживаемости у больных с меланомой, уротелиальных карциномах мочевого пузыря, карциномами поджелудочной железы и т.д. Его прогностическое значение для карцинома ПЖ на сегодняшний день до конца не изучено [10; 11].

Проводится много исследований, направленных на изучение экспрессии PDL-1 как с целью подбора иммунноонкологической терапии, так и с целью определения прогностического значения данного маркера [12]. Однако эти исследования продемонстрировали и объективные трудности при тестировании статуса PD-L1 у больных РПЖ. На сегодняшний день не определены протоколы, регламентирующие оценку PD-L1- статуса для данной когорты больных, способы оценки наличия положительной реакции. Часть исследований указывает на эффективность применения пембролизумаба у пациентов с метастатическим КРПЖ, однако проведение оценки PD-L1 статуса не рекомендуется [14].

Последние исследования указывают на то, что генетические мутации также играют важную роль в развитии РПЖ, о чем свидетельствуют более 60 локусов, связанных примерно с 30% семейного РПЖ. Гены BRCA1 и BRCA2 относятся к группе генов-супрессоров, которые кодируют ядерные фосфобелки. Неудивительно, что в данных генах наблюдаются мутации чаще, чем в других, так как ген BRCA1 включает в свой состав 43 тысячи пар нуклеотидов, а BRCA2 - 32 тысячи пар, что открывает большое количество вариаций среди их полиморфных областей [15]. Белки, которые кодируют гены BRCA1 и 2 участвуют в репарации разрывов ДНК, запуская процесс перераспределения нуклеотидов или гомологичную рекомбинацию, вследствие чего происходит обмен между двумя хромосомами [16]. Кроме того, данные гены способствуют контролю клеточного цикла, регулируя размножение клеток, и в тех случаях, когда произошли поломки и разрывы ДНК, поступает сигнал тормозящий процесс деления и клетка находится в процессе «ожидания» репарации [17]. В свою очередь, при возникновении двуниевых разрывов, ген репарации СНЕК2 запускает процесс апоптоза, что также не даёт вступать клеткам в митоз [18]. Возникновение мутаций в этих генах приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, процессов дифференцировки и апоптоза, а также к нарастанию хромосомной нестабильности, приводящей к повышению риска возникновения различных злокачественных

новообразований, в том числе и предстательной железы.

Исследование для выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2, СНЕК2 и PALB2, помогает определить наиболее эффективный алгоритм лечения как PARP-ингибиторами (группой таргетных препаратов), так и выстроить рациональный режим применения химиотерапии, кроме того, определение мутаций является основополагающим в тактике прогнозирования течения заболевания.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации частота встречаемости локализованного рака предстательной железы при наличии мутации BRCA1 и BRCA2 составляет 19%, и 23% при метастатической его форме. При этом доля соматических мутаций в гене BRCA2 при РПЖ значительно выше, так же, как и встречаемость герминальной мутации выше по сравнению со спорадическим вариантом возникновения РПЖ. Однако, Национальная сеть по борьбе с раком (NCCN) в 2018 году опубликовали обновлённые рекомендации, в которых призвали проводить тестирование на наличие мутаций в генах репарации ДНК BRCA 1 и 2 всех пациентов с диагностированным метастатическим раком предстательной железы независимо от наследственного анамнеза заболевших [19].

Целями нашей работы было: определить уровень экспрессии PD-L1 у пациентов с РПЖ; определить тенденцию встречаемости герминальных и спорадических мутаций на территории Республики Крым среди коренного населения полуострова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели были использованы следующие критерии включения пациентов в исследование.

1. Впервые выявленное онкологическое заболевание с абсолютными показаниями для радикальной простатэктомии (клиническая стадия заболевания не менее cT2b).
2. Возраст пациентов от 40 лет до 60 лет.
3. Отсутствие иммунодефицитных состояний (ВИЧ/СПИД, туберкулез) и аутоиммунных заболеваний.
4. Верификация первичного диагноза путем междисциплинарного комплексного подхода, регламентированного Клиническими рекомендациями по ведению пациентов с РПЖ.
5. Отсутствие редких гистологических вариантов РПЖ, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом.
6. Коренные жители Крымского региона.

Степень дифференцировки опухоли была различной. Из исследования исключались лица

старше 60 лет и при наличии коморбидной патологии.

Для определения PDL-1 статуса было исследовано 30 образцов ткани, полученных в результате радикальной простатэктомии по поводу РПЖ, выполненных в клиническом медицинском многопрофильном центре Святителя Луки ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского.

Предметом морфологического исследования являлись парафиновые блоки с достаточным количеством материала для рутинного гистологического исследования и определения экспрессии PD-L1 иммуногистохимическим методом (ИГХ) с использованием негативного и позитивного контролей. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом с использованием набора PD-L1 IHC 73-10 производства Leica. В качестве контроля при ИГХ-исследовании применяли стекла с образцами ткани плаценты.

Просмотр и получение цифровых фотографий микропрепаратов осуществляли с помощью цитоморфометрического комплекса Olympus CX-31, включающего в себя: микроскоп Olympus CX-31 с объективами: Plan 4x да/-, Plan 10x x/0,25, Plan 40x x/0,65, x/0,17, цифровой фотоаппарат Olympus C 5050Z.

Для определения мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 в лабораторных условиях было проведено исследование методом мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени с детекцией кривых плавления в пробах геномной ДНК человека, выделенных из периферической крови пациентов.

Исследования проведены на оборудовании ЦКП «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского»: термоциклер CFX96 Touch Real Time с флуоресцентной детекцией в комплексе с русифицированным ПО, Bio-Rad; центрифуга 5810R с охлаждением для микрообъемов, Eppendorf; микроцентрифуга MiniSpin, Eppendorf; термостат твердотельный «Гном», ДНК-технологии.

Материалы, используемые для проведения ПЦР: 96-луночные, планшеты для проведения ПЦР с оптической прозрачной пленкой, Rosh; микроцентрифужные пробирки типа Eppendorf; одноразовые стерильные наконечники с аэрозольным барьером до 1000 мкл, 200 мкл, 20 мкл и 10 мкл, Ахуген; магнитный штатив; набор реагентов для выделения нуклеиновых кислот из крови «ДНК-кровь-М», Тест Ген; набор реагентов для качественного выявления мутаций в генах системы HRR, Тест Ген.

Целевому анализу подвергались мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, которые являются генами системы HRR ответственных

за репарацию ДНК и ассоциированы с развитием наследственных и приобретенных опухолевых синдромов - BRCA1 (с.5266dupC, с.181T>G, с.5251C>T, с.4035delA, с.5161C>T, с.4675G>A, с.68_69del, с.3700_3704del, с.1961delA); BRCA2 (с.3749dupA, с.961_962insAA); CHEK2 (с.470>T, с.1100delC, с.444+1G>A, с.893_897del); PALB2 (с.1592delT).

Всеми пациентами было предоставлено информированное согласие на проведение данных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были в возрасте от 41 до 60 лет (54,9±3,78). Каждый случай был простатирован в соответствии с клинической классификацией TNM и распределены следующим образом: T2a – 2 случая (6,7%), T2b – 4 (13,3%), T2c – 8 (26,7%), T3a – 7 (23,3%) и T3b – 9 случаев (30%). В 4 случаях отмечалось наличие метастатического поражения региональных паховых лимфатических узлов.

При рутинном гистологическом исследовании аденокарцинома предстательной железы, в зависимости от дифференцировки, имела разное гистологическое строение и была представлена железисто-тубулярными, криброзными структурами либо солидными полями опухолевой ткани из округлых клеток с эозинофильной либо оптически пустой цитоплазмой с тонкими клеточными мембранами, округлыми базофильными ядрами с визуализирующимися ядрышками. В соответствии с шкалой Глиссон, нами были выделены следующие степени дифференцировки опухолей: к 6 баллам было отнесено 6 (20%) образцов, к 7 (3+4) – 5 (16,6%), к 7 (4+3) – 6 (20%), к 8 – 7 (23,3%), к 9 – 4 (13,3%) и 2 (6,7%) случая были оценены, как 10 баллов.

На первом этапе анализа оценивалась правильность окрашивания негативного и позитивного тканевого контроля, после чего проводили анализ реакций непосредственно на опухолевой ткани. Оценка ИГХ реакции проводилась визуально (Manual Scoring), PD-L1-статус опухоли оценивали по пороговому значению (cut-off). Нами оценивалось отношение количества позитивно окрашенных опухолевых клеток ко всем жизнеспособным опухолевым клеткам, как позитивно, так и негативно окрашенным, в образце, умноженное на 100 (TPS). Пороговое значение (cut-off) $\geq 1\%$.

Позитивным окрашиванием считалось заметное мембранное окрашивание любой степени интенсивности.

Визуальная оценка гистологических препаратов проводилась двумя патоморфологами. При расхождении в оценке препаратов специалисты принимали консенсусное решение.

При использовании cut-off в 1% экспрессии на ОК было выявлено 3 позитивных образца (27 — негативных). Выраженность экспрессии антитела

PD-L1 была различной от слабой до выраженной и определялась как частичное либо полное мембранное окрашивание опухолевых клеток (рис. 1).

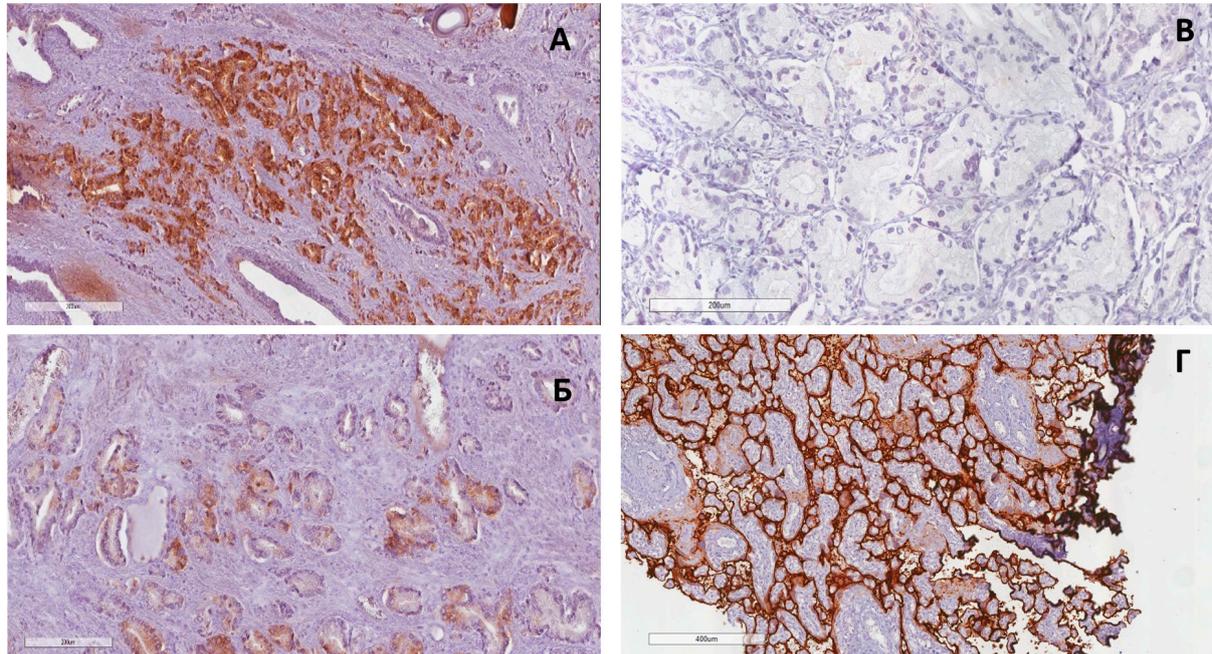


Рис. 1. Экспрессия маркера PD-L1 в ткани предстательной железы и контрольных тканях. А – выраженное позитивное мембранное окрашивание в опухолевых клетках. ИГХИ. Ув. х 300. Б – умеренное и слабое позитивное мембранное окрашивание в опухолевых клетках. ИГХИ. Ув. х 200. В – негативный контроль (ткань предстательной железы). ИГХИ. Ув. х 200. Г – позитивный контроль (ткань плаценты). ИГХИ. Ув. х 400.

Позитивный PD-L1-статус был определен у следующих пациентов: 1) возраст 42 года, сумма баллов по шкале Глиссон 8 (4+4), сТ3b N0; 2) возраст 53 года, сумма баллов по шкале Глиссон 7 (4+3), сТ3b N1; 3) возраст 58 лет, сумма баллов по шкале Глиссон 8 (5+3), сТ3a N0.

Для выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 у больных РПЖ методом ПЦР было исследовано 40 образцов периферической крови. Из них 10 пациентам был установлен диагноз – гиперплазия предстательной железы, которые составили контрольную группу, и оставшиеся 30 пациентов имели различные стадии рака предстательной железы.

Выделение ДНК из образцов осуществлялось с использованием магнитных частиц. С пробами ДНК проводилась реакция амплификации участков генов при помощи специфичных к этим участкам ДНК праймеров в реакционном буфере. В состав ПЦР-буфера входили все основные реагенты, включая термостабильную ДНК-полимеразу, смесь dNTP, ионы магния и оптимизированный буфер. В составе праймер-микса присутствовали флуоресцентномеченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизировались с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени. По окончании ПЦР проводился этап температур-

ного плавления дуплексов, вследствие чего происходило изменение уровня флуоресценции, который фиксировался программным обеспечением прибора и представлялся в виде графиков кривых плавления (рис. 2).

Анализ результатов показал, что среди исследуемых образцов только у одного пациента 42 лет с ацинарной аденокарциномой ПЖ (сумма баллов по шкале Глиссона 4+4=8), была выявлена мутация в виде инсерции двух нуклеотидов AA между 961 и 962 нуклеотидом кДНК в гене BRCA2. Это говорит о том, что в Республике Крым у коренных жителей региона, у которых было выявлено злокачественное новообразование предстательной железы, спорадический тип мутаций при РПЖ преобладает над герминальным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение оптимальной терапевтической стратегии ведения пациентов с РПЖ является важным вопросом современной онкоурологии. Распространенность РПЖ высока, в том числе и на территории Республики Крым. По нашему мнению, учитывая тенденции развития персонализированной медицины, необходим поиск новых прогностических биомаркеров, направленных непосредственно на определение агрессив-

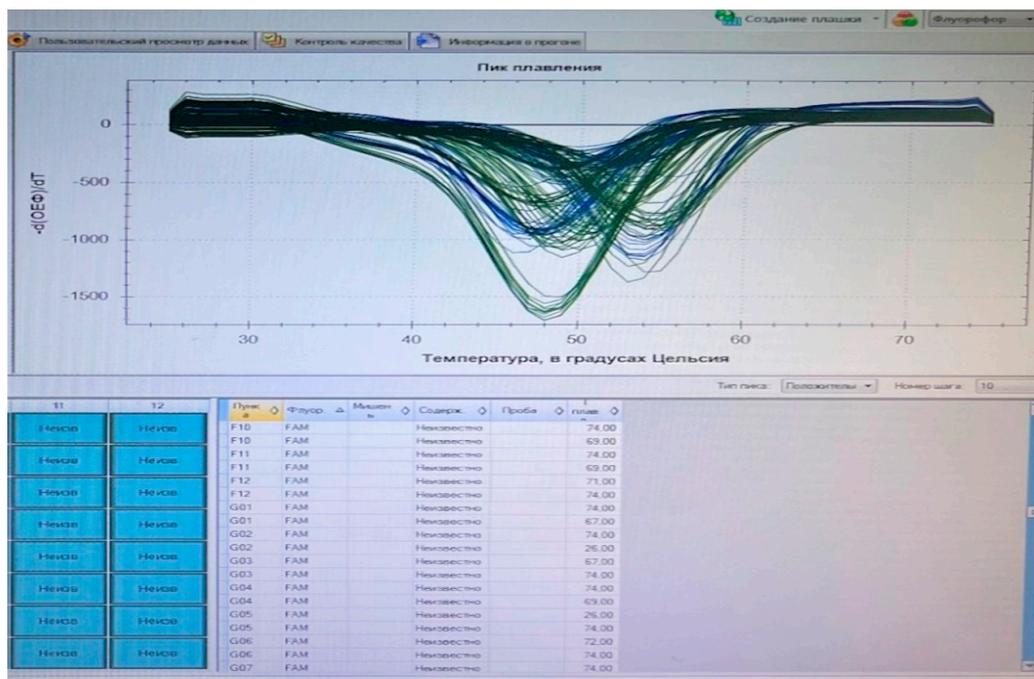


Рис.2. График ПЦР с кривыми плавления.

ности опухолевого процесса и эффективности терапевтического лечения. По нашему мнению, подобным маркером может являться определение PD-L1-статуса. Учитывая позитивный PD-L1-статус, выявленный у пациентов с распространенным опухолевым процессом, в том числе и у пациента с мутацией в гене BRCA2, необходимо более углубленное исследование экспрессии маркеров PDL-1 с тщательным подбором групп пациентов в зависимости от стадии и наличии либо отсутствии гормональной резистентности.

ВЫВОДЫ

1. Позитивный PD-L1-статус был выявлен у пациентов с распространенным опухолевым процессом.
2. В Республике Крым у коренных жителей региона, у которых было выявлено злокачественное новообразование предстательной железы, спорадический тип мутаций при РПЖ преобладает над герминальным.
3. Необходимо более углубленное исследование экспрессии маркеров PDL-1 с тщательным подбором групп пациентов в зависимости от стадии и наличии либо отсутствии гормональной резистентности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного

задания номер 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».

Funding. The work was financially supported within the framework of the state order No FZEG-2020-0060 by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the field of scientific activity on the topic «Algorithms for the molecular genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to targeted therapy using cellular and genetic technologies.»

ЛИТЕРАТУРА

1. Trock B. J., Han M., Freedland S. J., Humphreys E. B., DeWeese T. L., Partin A. W., Walsh P. C. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008;299(23):2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760.
2. Jansson K. F., Akre O., Garmo H., Bill-Axelsson A., Adolfsson J., Stattin P., Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;62(4):656-61. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.032.
3. Thompson I. M., Goodman P. J., Tangen C. M., Lucia M. S., Miller G. J., Ford L. G., Lieber M. M., Cespedes R. D., Atkins J. N., Lippman S. M., Carlin S. M., Ryan A., Szczepanek C. M., Crowley J. J., Coltman C. A. Jr. The influence of finasteride on

- the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24. doi:10.1056/NEJMoa030660.
4. Zhou C. K., Levine P. H., Cleary S. D., Hoffman H. J., Graubard B. I., Cook M. B. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(3):210-7. doi: 10.1093/aje/kwv190.
 5. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. J. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.10032.x.
 6. Loeb S., Sanda M. G., Broyles D. L., Shin S. S., Bangma C. H., Wei J. T., Partin A. W., Klee G. G., Slawin K. M., Marks L. S., van Schaik R. H., Chan D. W., Sokoll L. J., Cruz A. B., Mizrahi I. A., Catalona W. J. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2015;193(4):1163-9. doi:10.1016/j.juro.2014.10.121.
 7. Hu J. C., Nguyen P., Mao J., Halpern J., Shoag J., Wright J. D. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):705-707. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5465.
 8. Tyson M. D. 2nd, Koyama T., Lee D., Hoffman K. E., Resnick M. J., Wu X. C., Cooperberg MR, et al. Effect of Prostate Cancer Severity on Functional Outcomes After Localized Treatment: Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation Study Results. *Eur Urol.* 2018;74:26-33. doi:10.1016/j.eururo.2018.02.012.
 9. Ledermann J. A., Drew Y., Kristeleit R. S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2016;60:49-58. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.005.
 10. Messing E. M., Manola J., Sarosdy M., Wilding G., Crawford E. D., Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1781-88. doi:10.1056/NEJM199912093412401.
 11. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N., Smith D. C., McDermott D. F., Powderly J. D., Carvajal R. D., Sosman J. A., Atkins M. B., Leming P. D., Spigel D. R., Antonia S. J., Horn L., Drake C. G., Pardoll D. M., Chen L., Sharfman W. H., Anders R. A., Taube J. M., McMiller T. L., Xu H., Korman A. J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G. D., Gupta A., Wigginton J. M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
 12. Ness N., Andersen S., Khanehkenari M. R., Nordbakken C. V., Valkov A., Paulsen E. E., Nordby Y., Bremnes R. M., Donnem T., Busund L. T., Richardsen E. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. *Oncotarget.* 2017;8(16):26789-26801. doi:10.18632/oncotarget.15817.
 13. Chang K., Qin X. J., Zhang H. L., Dai B., Zhu Y., Shi G. H., Shen Y. J., Zhu Y. Y., Ye D. W. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl.* 2016;18(3):452-5. doi: 10.4103/1008-682X.160884.
 14. Roy R., Chun J., Powell S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68-78. doi: 10.1038/nrc3181.
 15. Gorodetska I., Kozeretska I., Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109-2127. doi: 10.7150/jca.30410.
 16. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004;95(11):866-71. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x.
 17. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1175-82. doi:10.1086/421251.
 18. Mohler J. L., Antonarakis E. S., Armstrong A. J., D'Amico A. V., Davis B. J., Dorff T., Eastham J. A., Enke C. A., Farrington T. A., Higano C. S., Horwitz E. M., Hurwitz M., Ippolito J. E., Kane C. J., Kuettel M. R., Lang J. M., McKenney J., Netto G., Penson D. F., Plimack E. R., Pow-Sang J. M., Pugh T. J., Richey S., Roach M., Rosenfeld S., Schaeffer E., Shabsigh A., Small E. J., Spratt D. E., Srinivas S., Tward J., Sheard D. A., Freedman-Cass D. A. NCCN Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479-505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.

REFERENCES

1. Trock B. J., Han M., Freedland S. J., Humphreys E. B., DeWeese T. L., Partin A. W., Walsh P. C. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299(23):2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760.
2. Jansson K. F., Akre O., Garmo H., Bill-Axelsson A., Adolfsson J., Stattin P., Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers

- with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;62(4):656-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.032.
3. Thompson I. M., Goodman P. J., Tangen C. M., Lucia M. S., Miller G. J., Ford L. G., Lieber M. M., Cespedes R. D., Atkins J. N., Lippman S. M., Carlin S. M., Ryan A., Szczepanek C. M., Crowley J. J., Coltman C. A. Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24. doi: 10.1056/NEJMoa030660.
 4. Zhou C. K., Levine P. H., Cleary S. D., Hoffman H. J., Graubard B. I., Cook M. B. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(3):210-7. doi: 10.1093/aje/kwv190.
 5. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. J. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10032.x.
 6. Loeb S., Sanda M. G., Broyles D. L., Shin S. S., Bangma C. H., Wei J. T., Partin A. W., Klee G. G., Slawin K. M., Marks L. S., van Schaik R. H., Chan D. W., Sokoll L. J., Cruz A. B., Mizrahi I. A., Catalona W. J. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2015;193(4):1163-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.121.
 7. Hu J. C., Nguyen P., Mao J., Halpern J., Shoag J., Wright J. D. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):705-707. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5465.
 8. Tyson M. D. 2nd, Koyama T., Lee D., Hoffman K. E., Resnick M. J., Wu X. C., Cooperberg MR, et al. Effect of Prostate Cancer Severity on Functional Outcomes After Localized Treatment: Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation Study Results. *Eur Urol.* 2018;74:26-33. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.012.
 9. Ledermann J. A., Drew Y., Kristeleit R. S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2016;60:49-58. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.005.
 10. Messing E. M., Manola J., Sarosdy M., Wilding G., Crawford E. D., Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1781-88. doi: 10.1056/NEJM199912093412401.
 11. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N., Smith D. C., McDermott D. F., Powderly J. D., Carvajal R. D., Sosman J. A., Atkins M. B., Leming P. D., Spigel D. R., Antonia S. J., Horn L., Drake C. G., Pardoll D. M., Chen L., Sharfman W. H., Anders R. A., Taube J. M., McMiller T. L., Xu H., Korman A. J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G. D., Gupta A., Wigginton J. M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
 12. Ness N., Andersen S., Khanehkenari M. R., Nordbakken C. V., Valkov A., Paulsen E. E., Nordby Y., Bremnes R. M., Donnem T., Busund L. T., Richardsen E. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. *Oncotarget.* 2017;8(16):26789-26801. doi: 10.18632/oncotarget.15817.
 13. Chang K., Qin X. J., Zhang H. L., Dai B., Zhu Y., Shi G. H., Shen Y. J., Zhu Y. Y., Ye D. W. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl.* 2016;18(3):452-5. doi: 10.4103/1008-682X.160884.
 14. Roy R., Chun J., Powell S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68-78. doi: 10.1038/nrc3181.
 15. Gorodetska I., Kozeretska I., Dubrovska A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109-2127. doi: 10.7150/jca.30410.
 16. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004;95(11):866-71. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x.
 17. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1175-82. doi: 10.1086/421251.
 18. Mohler J. L., Antonarakis E. S., Armstrong A. J., D'Amico A. V., Davis B. J., Dorff T., Eastham J. A., Enke C. A., Farrington T. A., Higano C. S., Horwitz E. M., Hurwitz M., Ippolito J. E., Kane C. J., Kuettel M. R., Lang J. M., McKenney J., Netto G., Penson D. F., Plimack E. R., Pow-Sang J. M., Pugh T. J., Richey S., Roach M., Rosenfeld S., Schaeffer E., Shabsigh A., Small E. J., Spratt D. E., Srinivas S., Tward J., Sheard D. A., Freedman-Cass D. A. NCCN Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479-505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНОВИДНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Линёв К. А.^{1,2}, Торба А. В.¹, Тананакина Т. П.¹, Долгополов В. В.¹

¹Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» 91045, Ленинский район, квартал 50 лет Оборона Луганска, 1г, Луганск, Луганская Народная Республика

²Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» 91047, улица Краснодонская, 8, Луганск, Луганская Народная Республика

Для корреспонденции: Линёв Константин Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии и онкологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», e-mail: k_linev@mail.ru

For correspondence: Konstantin A. Linyov, PhD, associate professor of the department of hospital surgery, urology and oncology, State Establishment of Lugansk People's Republic Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: k_linev@mail.ru

Information about authors:

Linyov K. A., <https://orcid.org/0000-0001-6863-0736>

Torba A. V., <https://orcid.org/0000-0001-6341-5746>

Tananakina T. P., <https://orcid.org/0000-0002-0978-6009>

Dolgoplov V. V., <https://orcid.org/0000-0002-2897-817X>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявить предикторы неблагоприятного прогноза у больных колоректальным раком методом анализа структурных элементов высохшей капли сыворотки крови (фации). Материал и методы. Исследованы фации сыворотки крови 137 пациентов с колоректальным раком, которые ретроспективно были разделены на две группы. В группу № 1 отнесены 105 пациентов, у которых в течение года по данным канцер-регистра не отмечалось летального исхода, группу № 2 составили 32 больных, которые в течение года умерли по причине прогрессирования заболевания и раковой интоксикации. Больные, умершие от ранних послеоперационных осложнений и конкурирующих заболеваний, в исследование не входили. Фации сыворотки крови получали методом клиновидной дегидратации по С. Н. Шатохиной, который заключается в высушивании капли сыворотки крови на предметном стекле. Морфологические элементы изучали путём световой микроскопии микроскопом УМ-401П. Для документирования изображений использовали фотосъёмку через микроскоп. В фациях выделяли центральную, промежуточную и краевую зоны, радиальные трещины, псевдотрещины. Результаты. Выявлено три качественных признака, отличающих фации пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, а именно - трёхлучевые трещины, разрушение центральной зоны, отсутствие языковых структур краевой зоны. Обсуждение. Указанные изменения связываем с гипоальбуминемией, качественными изменениями альбумина за счёт связывания его активных центров с токсинами. Заключение. Клиновидная дегидратация позволяет выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания. С помощью полиномиальной логистической регрессии получена формула определения вероятности наступления летального исхода в течение года.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогноз заболевания, эндогенная интоксикация, клиновидная дегидратация, фация сыворотки крови.

WEDGE-SHAPED DEHYDRATION APPLICATION FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS PROGNOSIS

Linyov K. A.^{1,2}, Torba A. V.¹, Tananakina T. P.¹, Dolgoplov V. V.¹

¹State Establishment of Lugansk People's Republic Saint Luka Lugansk State Medical University.

²State Establishment of Lugansk People's Republic Lugansk Republic Clinic Oncology Center.

SUMMARY

The purpose of the study was to identify poor prognosis predictors in colorectal cancer patients by analyzing the structural elements of a dried blood serum drop (facies). Material and Methods. The blood serum facies of 137 colorectal cancer patients were studied, which were retrospectively divided into two groups. Group No. 1 included 105 patients who did not have a lethal outcome during the year according to the cancer registry, group No. 2 consisted of 32 patients who died during the year due to disease progression and cancer intoxication. Patients who died from early postoperative complications and competing diseases were not included in the study. Serum facies were obtained by the method of wedge dehydration according to S. N. Shatokhina, which consists in drying a drop of blood serum on a glass slide. Morphological elements were studied by light microscopy with a UM-401P microscope. Microscopic photography was used to document the images. In facies central, intermediate and marginal zones, radial cracks, pseudocracks were distinguished. Results. Three qualitative features were identified that distinguish the facies of patients with an unfavorable outcome of the disease, namely, three-ray cracks, central zone destruction, and the absence of flame structures in the marginal zone. Discussion. These changes

are associated with hypoalbuminemia, qualitative changes in albumin due to the binding of its active centers with toxins. Conclusion. Wedge-shaped dehydration makes it possible to identify patients with an unfavorable prognosis of the disease. Using polynomial logistic regression, a formula was obtained for determining the probability of a fatal outcome during the year.

Key words: colorectal cancer, disease prognosis, endogenous intoxication, wedge-shaped dehydration, blood serum facies.

По данным канцер-регистра в Луганской Народной Республике в 2020 г. заболеваемость раком ободочной кишки составила 24,0, раком прямой кишки – 19,1 на 100 тысяч населения. При сложении этих показателей колоректальный рак (КРР) занял первое место в структуре онкологической заболеваемости. В Российской Федерации сформированы и регулярно обновляются клинические протоколы диагностики и лечения КРР [1; 2], но актуальной задачей является стратификация пациентов в зависимости от тяжести состояния для определения возможности проведения оперативного лечения, лучевой и химиотерапии. Выработка тактики лечения конкретного пациента осуществляется комиссионно в зависимости от стадии заболевания, наличия осложнений, сопутствующей патологии, клинико-биохимических показателей, возраста пациента, возможностей лечебного учреждения и, наконец, личного опыта врача. Необходим объективный, легко воспроизводимый и документируемый метод оценки тяжести состояния пациента, его возможности перенести агрессивные методы лечения.

Тяжесть состояния пациента – вероятность наступления летального исхода [3]. Для оценки тяжести состояния пациента в анестезиологии используется шкала анестезиологического риска ASA. В онкологии используются шкала ECOG и аналогичная шкала Карновского. Все указанные классификаторы имеют большое практическое значение, но достаточно условны. Так шкала анестезиологического риска классифицирует в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии, что для пациентов пожилого и старческого возраста является очень расплывчатым. Шкалы ECOG и Карновского определяются способностью больного выполнять работу, его способностью к самообслуживанию и длительностью пребывания в постели в течение суток, что зависит от многих факторов, не только от раковой интоксикации.

Эндогенная интоксикация по своей сущности заключается в повышении концентрации в крови молекул средней массы [4]. При этом отмечено изменение функциональных свойств альбумина, в частности, при онкологических заболеваниях [5]. Клиновидная дегидратация изучает морфологические свойства кристаллопротеомы – сухого остатка высохшей капли биологических жидкостей [6]. Клиновидная дегидратация сыворотки

крови, желчи и других биологических жидкостей позволяет установить признаки наличия злокачественного новообразования [7]. Выражаясь более точно, клиновидная дегидратация устанавливает признаки эндогенной интоксикации [8], которая сопровождает онкологическое заболевание, определяет тяжесть состояния пациента, приводит к летальному исходу.

Целью исследования было выявление предикторов летального исхода больных КРР в структурных элементах фации сыворотки крови (ФСК) путём их сравнительного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Забор крови для получения ФСК у больных КРР производили при их поступлении в стационар – проктологическое отделение Луганского республиканского клинического онкологического диспансера. Для дальнейшего ретроспективного анализа были сформированы группы пациентов с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения: 1) наличие КРР (аденокарцинома); 2) на момент получения фации пациент был опухоленосителем, т.е. подлежал специфическому или симптоматическому лечению; 3) тяжесть состояния больных определялась раковой интоксикацией, конкурирующих заболеваний не было, сопутствующие – были в стадии компенсации или ремиссии. Критерии исключения – умершие от ранних послеоперационных осложнений, умершие от осложнений инфекции COVID-19, нековидной пневмонии.

Согласно цели исследования пациенты, включенные в ретроспективное исследование, были разделены на две группы. Группу № 1 составили 105 больных (50 мужчин и 55 женщин, средний возраст $67,8 \pm 2,8$ лет), у которых по данным канцер-регистра в течение последующего года не произошло летального исхода. В группу № 2 вошло 32 пациента (16 мужчин и 16 женщин, средний возраст $64,3 \pm 3,5$ лет), которые умерли в течение года, причина смерти – раковая интоксикация на фоне КРР.

ФСК готовились по С. Н. Шатохиной [9]. Забор крови из вены в количестве 5 мл выполняли утром натощак. Образцы крови центрифугировали с частотой 1000 оборотов в минуту (450g) в течение 10 минут для получения сыворотки. При помощи пипетки сыворотку крови наносили на новое предметное стекло таким образом, чтобы

получилась капля диаметром 5-7 мм. Из одного образца сыворотки выполнялось 3 капли. Предметные стёкла помещались в сушильный шкаф на время высыхания капли (3-5 часов) при температуре 22-25 С и относительной влажности воздуха 65-75% без выраженных воздушных потоков. Структура полученных фаций изучалась при помощи светового микроскопа УМ-401П с увеличением 20х-160х, выполнялись фотографии фотоаппаратом "Olympus".

Анализировались следующие признаки – сохранение/разрушение центральной зоны, наличие/отсутствие трёхлучевых трещин, наличие/отсутствие токсических бляшек, наличие/отсутствие расщепления краевой конкреции в виде языковых структур. Все указанные признаки были качественными. Определялась достоверность отличия процента качественного признака в группах с определением χ^2 Пирсона. Данные, полученные при анализе ФСК пациентов группы № 1 и группы № 2, были использованы как группы обучения, с помощью полиномиальной логистической регрессии выведена формула определения prognosis letalis, то есть вероятность принадлежности пациента к группе № 2:

$$p = \frac{1}{1 + 2,71^{-z}} \times 100 \%$$

$$Z = B + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots + b_n x_n,$$

где p – вероятность наступления события в интервале от 0 до 100%; e – основание натуральных логарифмов – 2,71; b – канонические коэффициенты; x – независимые переменные; B – свободный член. Коэффициенты B и b вычисляются программой в зависимости от распределения качественных признаков x в группах обучения.

Определение χ^2 и полиномиальная логистическая регрессия выполнены при помощи пакета программ «SPSS Statistics».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Три фации одного образца сыворотки имели сходный вид, одинаковые структурные элементы. В исследовании учитывалась одна фация от одного больного.

В группе № 1 у 86 (81,9%) больных отмечался радиальный тип строения фации с сохранением её центральной зоны. При этом радиальные трещины сходились к центру или в центральной зоне (рис. 1а), разделяя фацию на отдельные. Внутри отдельностей имелись псевдотрещины, образующие поперечную исчерченность, гранулярные, глобулярные структуры. Псевдотрещины были уже радиальных трещин, поэтому не нарушали радиальный скелет фации.

В группе № 2 центральная зона фаций была разрушена у 30 (93,75%) пациентов (рис. 1б), представлена грубым узором с трёхлучевым типом растрескивания. Трёхлучевой узор располагался на однородном фоне или определялись «случайные» пятна, не зависящие от ячеек (рис. 4б). При разрушении центральной зоны псевдотрещины в ней отсутствовали. Радиальные трещины сохранялись в краевой и промежуточной зонах фации.



Рис. 1. а) ФСК с сохранённой центральной зоной; б) ФСК с разрушенной центральной зоной. Ув.х40.

Трёхлучевые трещины в группе № 1 встречались только в 19 случаях (18,1%) в промежуточной зоне фации, у большинства больных – не встречались (рис. 2б). В группе № 2 трёхлучевые трещины встречались в 27 (90,0%) случаев, подменяли промежуточную и центральную зону фации, многие заканчивались слепо (рис. 2а).

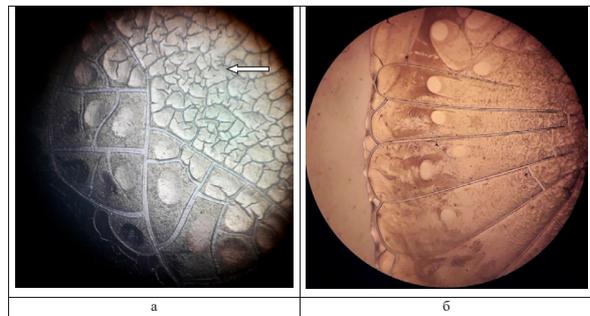


Рис. 2. а) наличие трёхлучевых трещин; б) трёхлучевые трещины отсутствуют. Ув.х40.

В краевой зоне фации определялись токсические бляшки – дугообразные или волнистые растрескивания из одной точки. Токсические бляшки связаны с периферическим кольцом фации (рис. 3а). В нашем исследовании токсические бляшки не оправдали своего названия. В группе № 2 более тяжёлых пациентов они встречались реже, чем в группе № 1, без статистической достоверности (табл.).

Краевые конкреции расщеплялись на языковые структуры – языки Арнольда, ковры Сер-

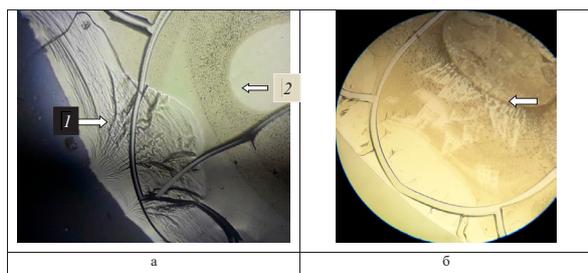


Рис. 3. а) 1 - токсические бляшки (линии Валнера), 2 - краевая конкреция не расщеплена Ув.х100; б) расщепление краевой конкреции с образованием фрактальных языковых структур. Ув.х80.

пинского, перевёрнутые языковые структуры, языковые структуры в форме короны. Между указанными структурами мы не делали различия, поскольку встречались разные языковые структуры в пределах одной фации и даже в пределах одной отдельности. Существенным является то, что они идентифицируются как производные краевой конкреции (рис. 3б).

Языковые структуры были у 94 (89,5%) больных группы № 1 (рис. 4а). Тогда как у большинства больных (26 – 81,25%) группы № 2 – языковые структуры отсутствовали (рис. 4б).

Сопоставление числовых значений частоты изучаемых признаков в исследуемых группах представлено в табл. 1.

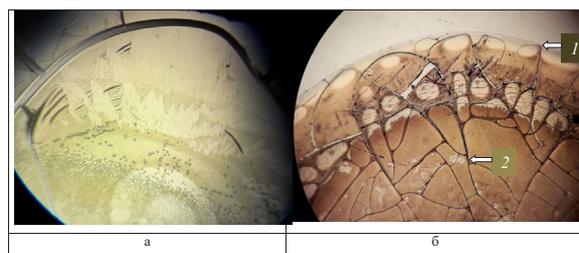


Рис. 4. а) наличие языковых структур, ув.х100; б) 1 - языковые структуры отсутствуют; 2 – разрушенная центральная зона, «случайные» пятна, псевдотрещины отсутствуют, ув.х20.

Из четырех приведенных в таблице качественных признаков - три статистически значимо чаще отмечались у пациентов группы № 2. Наличие токсических бляшек было выражено одинаково в обеих группах. Следовательно, можно утверждать, что разрушение центральной зоны, наличие трёхлучевых трещин, отсутствие языковых структур могут служить кристаллографическими признаками эндогенной интоксикации.

Используя функцию полиномиальной логистической регрессии в программе “SPSS Statistics”, для определения вероятности летального исхода в течение года больного КРР по его ФСК получили следующую формулу:

Таблица 1

Частота структурных признаков ФСК в исследуемых группах

Название признака	Группа № 1 – абс. (%), n=105	Группа № 2 – абс. (%), n=32	χ^2	p
Разрушение центральной зоны	19 (18,1%)	30 (93,75%)	61,108	<0,001
Трёхлучевые трещины	19 (18,1%)	27 (90,0%)	48,308	<0,001
Токсические бляшки	20 (19,0%)	4 (12,5%)	0,728	0,394
Отсутствие языковых структур	11 (10,5%)	26 (81,25%)	62,317	<0,001

$$p = \frac{1}{1 + 2,71^{-z}} \times 100 \%$$

$Z = -1,621 + 2,134 \text{ДЦР} + 1,754 \text{ТТ} + 2,78 \text{ОЯС}$, где ДЦР – деструкция центральной зоны, ТТ – трёхлучевые трещины, ОЯС – отсутствие языковых структур. При наличии признака присваивали значение «1», при его отсутствии – «0», слабое выпадало.

Пример 1.

У больного КРР в ФСК имеются языковые структуры, сохранена центральная зона, трёхлучевые трещины отсутствуют. $Z = -1,621 + 2,134 \cdot 0 + 1,754 \cdot 0 + 2,78 \cdot 0$. Вероятность летального исхода в течение года $p = 16,6\%$.

Пример 2.

У больного КРР в ФСК разрушена центральная зона, имеются трёхлучевые трещины и отсутствуют языковые структуры. $Z = -1,621 + 2,134 \cdot 1 + 1,754 \cdot 1 + 2,78 \cdot 1$. В таком случае вероятность летального исхода в течение года $p = 99,35\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Матрикс ФСК представляет собой кристаллопротеому, макроскопический портрет которой зависит от свойств агрегатов, состоящих из белковых молекул. Изменением конформации белковых молекул и связыванием активных центров альбумина молекулами средней массы можно объяс-

нить трёхлучевое растрескивание. Этими же феноменами объясняют появление токсических бляшек, при котором конгломераты из изменённого альбумина образуют трещины перпендикулярно основному фронту сжатия-растрескивания [9].

Относительно происхождения языковых структур результат данного исследования несколько противоречит устоявшейся концепции. Общепринятым считается тот факт, что языки Арнольда и ковры Серпинского являются признаками воспаления [9; 10]. В нашем исследовании, наоборот, их отсутствие было характерно для больных группы № 2 при тяжёлом состоянии пациента. Данное явление предположительно связано с диспротеинемией и гипоальбуминемией при выраженной эндогенной интоксикации [11]. Очевидно, при низком содержании сывороточного альбумина языковые структуры не образуются, также не образуются и токсические бляшки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По структурным элементам ФСК можно судить о тяжести состояния пациента как вероятности летального исхода. Кристаллографическими предикторами неблагоприятного прогноза заболевания больных КРР были трёхлучевые трещины, разрушение центральной зоны, отсутствие языковых структур краевой зоны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришко П. Ю., Балясникова С. С., Самсонов Д. В., Мищенко А. В., Карачун А. М., Правосудов И. В. Современный взгляд на принципы диагностики и лечения рака прямой кишки по данным МРТ (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2019;2:7-26. doi:10.24835/1607-0763-2019-2-7-26.

2. Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Мункуев А. В., Расулов Р. И., Радостев С. И., Зубков Р. А. Лечение рака прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненных опухолевым кровотечением, методом рентген-эндоваскулярного гемостаза. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(5):55-59. doi:10.21294/1814-4861-2016-15-5-55-59.

3. Пчелинцева Ф. А., Петрова М. В., Шмыр И. С., Миронов К. А., Гамеева Е. В. Объективные методы оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации онкохирургического профиля. Исследования и практика в медицине. 2020;7(2): 116-128. doi:10.17709/2409-2231-2020-7-2-11.

4. Акименко М. А., Колмакова Т. С., Оксенок О. С., Калмыкова Ю. А., Смирнова О. Б. Осо-

бенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019;23(3):297-307. doi:10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.

5. Schnurr K., Waterstradt K., Matthes G., Дмитриев П. Н. Применение метода эр-спектроскопии для диагностики и прогноза онкологических заболеваний. Морская медицина. 2017;3(4):95-103. doi:10.22328/2413-5747-2017-3-4-95-103.

6. Высоцкая А. Г., Щербатюк Т. Г. Свободно-радикальная активность и морфология слюнной жидкости студентов разных этнических групп в условиях психоэмоционального стресса. Экология человека. 2016;23(6):21-25. doi:10.33396/1728-0869-2016-6-21-25

7. Обухова Л. М., Алясова А. В., Конторщикова К. Н., Терентьев И. Г., Горшкова Т. Н., Никифорова О. Н. Структурные и биохимические характеристики плазмы крови человека при эпителиальных злокачественных опухолях. Вестник новых медицинских технологий. 2011;13(4):27-30.

8. Маркевич В. Э., Кириленко Е. А., Петрашенок В. А., Заблоцкая Т. Ю., Билоконь М. А. Методы клиновидной дегидратации биологических жидкостей. Morphologia. 2014;8(1):113-117.

9. Шатохина С. Н., Шабалин В. Н. Морфология биологических жидкостей – новое направление в клинической медицине. Альманах клинической медицины. 2003;6:404-420.

10. Шихлярова А. И., Шейко Е. А., Куркина Т. А., Розенко Л. Я., Крохмаль Ю. Н. Морфологические маркеры патологических процессов сыворотки крови больных раком полости рта. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;9:409-413.

11. Забелин А. С., Брылев И. А., Семёнов С. А. Синдром эндогенной интоксикации у больных флегмонами лица и шеи. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012;2(5):398-400.

REFERENCES

1. Grishko P. Yu., Balyasnikova S. S., Samsonov D. V., Mishchenko A. V., Karachun A. M., Pravosudov I. V. Contemporary view to the principles of rectal cancer diagnostics and treatment according to MRI (literature review). Medical Visualization. 2019;2:7-26. (In Russ.). doi:10.24835/1607-0763-2019-2-7-26.

2. Shelekhov A. V., Dvornichenko V. V., Munkuev A. V., Rasulov R. I., Radostev S. I., Zubkov R. A. Treatment of rectal and rectosigmoid cancer complicated by tumor bleeding using the method of x-ray-endovascular hemostasis. Siberian journal of oncology. 2016;15(5):55-59. (In Russ.). doi:10.21294/1814-4861-2016-15-5-55-59.

3. Pchelintseva F. A., Petrova M. V., Shmyr I. S., Mironov K. A., Gameeva E. V. Objective methods for assessing the severity of patients condition in a surgical intensive care unit. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(2):116-128. (In Russ.). doi:10.17709/2409-2231-2020-7-2-11.
4. Akimenko M. A., Kolmakova T. S., Oksenjuk O. S., Kalmykova Yu. A., Smirnova O. B. Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(3):297-07. (In Russ.). doi:10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.
5. Schnurr K., Waterstradt K., Matthes G., Dmitriev P. N. Application of ESR-spectroscopy for diagnosis and prognosis of cancer. *Marine Medicine*. 2017;3(4):95-103. (In Russ.). doi:10.22328/2413-5747-2017-3-4-95-103.
6. Vysotskaya A. G., Shcherbatyuk T. G. Free radical activity and morphology of the salivary fluid in students from different ethnic groups in emotional stress conditions. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(6):21-25. (In Russ.). doi:10.33396/1728-0869-2016-6-21-25.
7. Obuhova L. M., Aljasova A. V., Kontorschikova K. N., Terentjev I. G., Gorshkova T. N., Nikiforova O. N. Structural and biochemical characteristics of human blood plasma in epithelial malignant tumors. *Journal of new medical technologies*. 2011;18(4):27-30. (In Russ.).
8. Markevich V. E., Kirilenko E. A., Petrashenko V. A., Zablotskaya T. U., Bilokon T. A. Methods of wedge dehydration of biological fluids. *Morphologia*. 2014;8(1):113-7. (In Russ.).
9. Shatohina S. N., Shabalin V. N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey – novoye napravleniye v klinicheskoy medicine. *Almanac of Clinical Medicine*. 2003;6:404-420. (In Russ.).
10. Shihlyarova A. I., Sheiko E. A., Kurkina T. A., Rozenko L. J., Krokmal Yu. N. Morphological markers of pathological processes of the blood serum of patients with cancer of the oral cavity. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;9:409-413. (In Russ.).
11. Zabelin A. S., Brilev I. A., Semenov S. A. Endogenic intoxication syndrome in patients with phlygmons. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2012;2(5):398-400. (In Russ.).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ГЕЛЯ РЕФОРМ ПОСЛЕ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИХ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Сулима А. Н.^{1,2}, Румянцева З. С.¹, Беглицэ Д. А.^{1,2}, Коваленко Е. П.¹, Фомочкина И. И.¹,
Сизова О. А.¹

¹Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Симферопольский клинический родильный дом № 1», 295006, ул. Воровского, 8, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

For correspondence: Anna N. Sulima, MD, DmedSc, Professor, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1 of the Institute "Medical academy named after S. I. Georgievsky", Vernadsky CFU. e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about authors:

Sulima A. N., <https://orcid.org/0000-0002-8830-8485>

Rumyantseva Z. S., <http://orcid.org/0001-0002-5845-588X>

Beglitse D. A., <http://orcid.org/0000-0003-1278-0393>

Kovalenko E., <https://orcid.org/0000-0002-8899-0031>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Sizova O. A., <https://orcid.org/0000-0001-6410-7139>

РЕЗЮМЕ

В статье представлен проспективный анализ 60 органосохраняющих эндохирургических операций по поводу прогрессирующей трубной беременности. Первую группу (основную) составили 30 пациенток, которым для профилактики послеоперационного спаечного процесса в области малого таза применялся противоспаечный гель Реформ. Вторую (контрольную) группу составили также 30 пациенток, которым противоспаечный гель не применялся. Результаты проведенного исследования показали, что дополнительное интраоперационное использование противоспаечного геля Реформ при органосохраняющих эндохирургических операциях, в том числе и экстренных, по поводу прогрессирующей трубной беременности эффективно и оказывает положительное влияние на динамику восстановления проходимости оперированной маточной трубы, что можно считать перспективным в плане сохранения репродуктивной функции женщин после эндоскопического лечения трубной беременности.

Ключевые слова: анализ, эффективность, противоспаечный гель, лапароскопия, туботомия, эктопическая беременность

ANALYSIS OF APPLICATION EFFICIENCY OF ANTIADHESIVE GEL REFORM AFTER ENDOSCOPIC ORGAN-PRESERVING SURGERIES IN TUBE PREGNANCY

Sulima A. N., Rumyantseva Z. S., Beglitse D. A., Kovalenko E., Fomochkina I. I., Sizova O. A.

SUMMARY

The article presents a prospective analysis of 60 organ-preserving endosurgical operations for progressive tubal pregnancy. The first group (main group) consisted of 30 patients who were used an anti-adhesive Reform gel to prevent postoperative adhesions in the pelvic region. The second (control) group also consisted of 30 patients who did not be used anti-adhesive gel. The results of the study showed that the additional intraoperative use of anti-adhesive gel Reform during organ-preserving endosurgical operations, including emergency ones, for progressive tubal pregnancy is effective and has a positive effect on the dynamics of restoring patency of the operated fallopian tube, which can be considered promising in terms of preserving the reproductive function of women after endoscopic treatment of tubal pregnancy.

Key words: analysis, efficacy, anti-adhesive gel, laparoscopy, tubotomy, ectopic pregnancy

Проблема диагностики и лечения пациенток с эктопической беременностью (ЭБ) по-прежнему остается актуальной. Качество неотложной помощи при ЭБ зависит от того, насколько быстро врач ориентируется в диагностике и оказании неотложной помощи, связанной с внутренним кровотечением, шоком [1; 2; 3].

Эктопическая беременность (ЭБ) характеризуется имплантацией плодного яйца вне полости матки и происходит от греческого слова *ektoros* – «неуместный», «не на своем месте».

По мировой статистике, материнская смертность при данной патологии занимает второе место, что обусловлено быстро развивающимся кро-

вотечением и шоком. Риск смерти матери при ЭБ в 10 раз выше, чем при спонтанных родах, и в 50 раз выше, чем при индуцированном аборте [3; 4].

Описанная впервые в XI веке, ЭБ до середины XVIII века являлась заболеванием, обычно приводившим к смертельному исходу. В XIX веке выживаемость женщин при ЭБ оставалась очень низкой (выживали только 5 из 30 оперированных больных). В первой половине XX века наблюдалось 200-400 случаев смерти от ЭБ на 10000 больных.

Во многих развитых странах ЭБ является одной из ведущих причин смерти, связанной с беременностью в течение первого триместра и составляет 0,11% [3; 5; 6].

В последние 20-30 лет отмечается рост частоты ЭБ во Франции почти в 2,0 раза, в Финляндии – в 3,0 раза, в Германии – в 4,6 раза. В России ЭБ составляет 1,13 случаев на 100 беременностей, а частота смерти женщин в первом триместре беременности от ЭБ составляет 0,4%, что в 3 раза выше, чем в США [4; 6; 7].

Исходя из того, что основным моментом в патогенезе возникновения ЭБ является спаечный процесс органов малого таза, применение противоспаечных барьеров в ходе оперативного лечения пациенток репродуктивного возраста может иметь первостепенное значение с позиции профилактики развития послеоперационного спаечного процесса и сохранения и восстановления репродуктивной функции.

Цель исследования – проанализировать эффективность применения противоспаечного геля Реформ в профилактике развития послеоперационного спаечного процесса органов малого таза и сохранения проходимости маточных труб после эндохирургических органосохраняющих операций при трубной беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проводилось на базе гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Симферопольский клинический родильный дом № 1» с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н [8].

В исследование вошли 60 пациенток с диагнозом прогрессирующая трубная беременность, которые были разделены на две группы.

Критериями исключения из данного исследования были пациентки с перенесенными труб-

ными беременностями, диагностированный во время операции спаечный процесс ОМТ III-IV степени (по классификации AFS), отказ от участия в исследовании.

Все пациентки были ознакомлены с этапами исследования и дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Средний возраст пациенток обеих групп составил $24 \pm 0,8$ лет (от 21 до 35 лет). Первую группу (основную) составили 30 пациенток, у которых при проведении хирургического лечения прогрессирующей трубной беременности использовали стерильный противоспаечный гель Реформ, содержащий немодифицированную натриевую соль гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозы. Во вторую группу (контрольную) были включены 30 пациенток, которым применялась общепринятая методика согласно клиническим рекомендациям «Внематочная (эктопическая) беременность» МЗ РФ (2021) [9, 10]. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, генитальной и экстрагенитальной патологии. В основной и контрольной группах наблюдения 25 (41,6%) пациенток имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), у 26 (43,3%) - были инструментальные аборт. У 29 (48,3%) пациенток обеих групп было указание в анамнезе на перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости (кесарево сечение, сальпингонеостомия, сальпингоадгезиолизис, аппендэктомия, холецистэктомия и т. д.). Повторная ЭБ диагностирована у 11 пациенток (18,3%). Несответствие количества наблюдений числу пациенток в обеих группах свидетельствует о наличии у одной пациентки нескольких предрасполагающих факторов развития ЭБ.

Пациенткам обеих групп с диагнозом прогрессирующая трубная беременность было выполнено экстренное эндохирургическое вмешательство в объеме туботомии и удаления плодного яйца с последующей гистологической верификацией интраоперационного материала. Операции выполнялись при использовании эндохирургического оборудования и инструментария научно-производственной фирмы «Крыло» (г. Казань).

Техника операции включала в себя рассечение маточной трубы над проекцией плодного яйца с помощью коагулирующего электрода типа «Крючок «L» (Рис. 1, 2), удаление плодного яйца и введение противоспаечного геля Реформ (Рис. 3). Дополнительную электрохирургическую коагуляцию в месте имплантации плодного яйца и области краев маточной трубы в месте разреза по возможности не проводили с целью профилактики развития послеоперационного спаечного процесса.

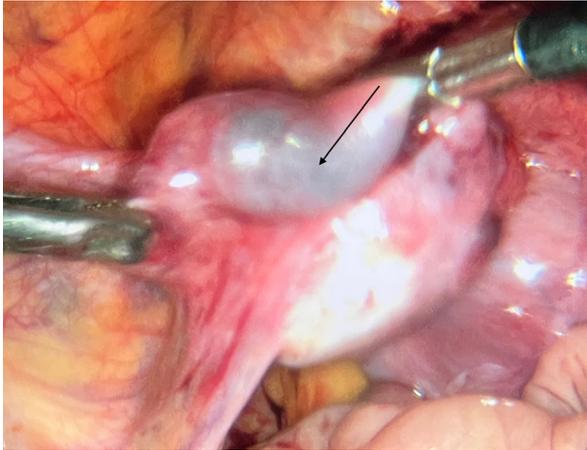


Рис. 1. Эндохирургическая картина прогрессирующей левосторонней трубной беременности (стрелкой указана локализация плодного яйца в ампулярной части маточной трубы и места предполагаемой туботомии)



Рис. 2. Этап рассечения маточной трубы над проекцией плодного яйца с помощью коагулирующего электрода типа «Крючок «L»

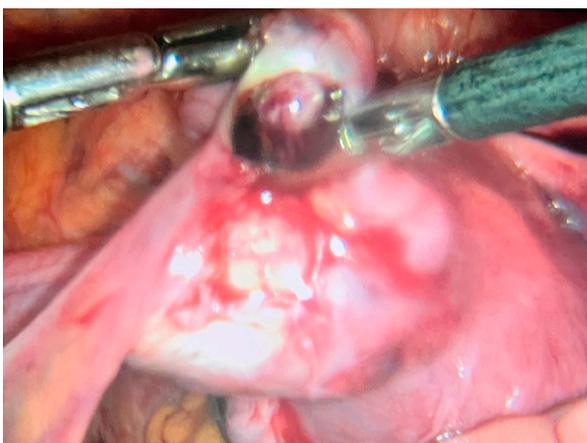


Рис. 3. Этап удаления плодного яйца и введения противоспаечного геля

В основной группе пациенток интраоперационно применялся противоспаечный гель Реформ. После достижения гемостаза и максимальной аспирации жидкости из брюшной полости путем

выдавливания геля из шприца в объеме 5,0 мл через аппликационный катетер проводили распределение его тонким слоем непосредственно в области проведенной туботомии и участках прилежащих тканей и смежных органов с целью профилактики развития послеоперационного спаечного процесса. Шприц и гель, оставшиеся после манипуляции, утилизировались.

Пациенткам обеих групп в послеоперационном периоде назначалась анальгезирующая терапия (кеторолак 10–30 мг внутримышечно по требованию пациентки, в зависимости от тяжести болевого синдрома), антибактериальная терапия (офлоксацин или норфлоксацин перорально в дозе 800 мг в сутки) и применялась ранняя активация пациенток через 6 часов после операции как дополнительный профилактический метод спайкообразования. Всем пациенткам на 3–4 сутки после эндохирургического лечения проводили ультразвуковое исследование органов малого таза на аппарате «Samsung, SONOACE R7-RUS» (Южная Корея) с применением трансвагинального датчика с частотой 4–9 МГц с целью верификации нахождения геля в брюшной полости.

Через 3 месяца после операции 48 пациенткам обеих групп была проведена оценка проходимости маточных труб методом соносальпингографии (СоноСГ). Исследование проводилось на аппарате «Samsung, SONOACE R7-RUS» (Южная Корея) с применением контрастного водного вещества, которое вводилось в цервикальный канал, и при попадании его в брюшную полость можно было констатировать факт проходимости маточных труб. СоноСГ была выполнена 25 (83,3%) пациенток основной группы, и у 23 (76,7%) - контрольной группы. Исследование проводилось в различных плоскостях влагалищным и абдоминальным датчиками, что позволяло достоверно определить проходимость оперированной маточной трубы.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 согласно общим рекомендациям для медико-биологических исследований. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (в %) показателей. Для оценки статистически значимых различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток основной группы при трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза на 3–4 сутки после операции визуализировалось анэхогенное содержимое с гиперэхогенными включениями (введенный эндохирургическим путем в брюшную полость проти-

воспаечный гель Реформ), что на наш взгляд является достаточным и оптимальным для восстановления мезотелия брюшины, исходя из патогенеза формирования спаек. Длительность обнаружения геля по данным ультразвука в динамике зависела от всасывающей способности брюшины малого таза и реактивности организма.

По данным СоноСГ признаки проходимости маточных труб после проведенной операции (наличие анэхогенной жидкости в позадиматочном пространстве) имелись у 21 (84,0%) женщин основной группы и у 14 (60,9%) женщин контрольной группы (Рис. 4).

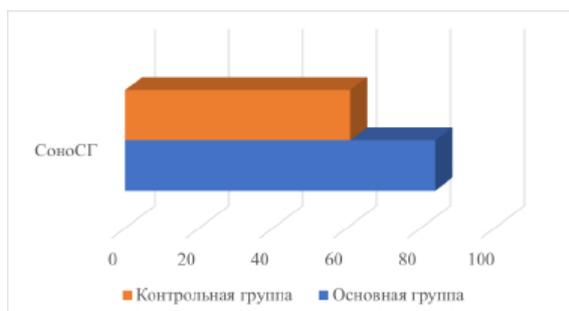


Рис. 4. Частота восстановления проходимости маточных труб через 3 месяца после проведенной эндохирургической операции у пациенток исследованных групп по данным соносальпингографии (в %)

Таким образом, частота восстановления проходимости маточных труб в первой группе в 1,38 раза превысила таковую во второй.

Одним из критериев эффективности предложенной методики является показатель наступления маточной беременности. В течение 12 месяцев после эндохирургических операций маточные беременности наступили у 7 (23,3%) пациенток основной группы и 2 (6,73%) пациенток контрольной группы; эктопические беременности у 1 (3,3%) пациентки

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного проспективного исследования указывают на то, что дополнительное интраоперационное введение противоспаечного геля Реформ в сочетании с органосохраняющими эндохирургическими методиками у пациенток с прогрессирующей трубной беременностью является одним из эффективных методов профилактики развития послеоперационного спаечного процесса в области малого таза, непроходимости маточных труб и обусловленных этим патологическим процессом повышения частоты трубно-перитонеальных форм бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Частота восстановления проходимости маточных труб в основной группе в 1,38 раза выше, чем в кон-

Таблица 1

Частота наступления беременности у пациенток исследуемых групп в течение периода наблюдения (12 месяцев) (n, %)

Период наступления беременности	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До 6 месяцев	5 (16,7%)*	1 (3,3%)
6 – 12 месяцев	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Эктопическая беременность	1 (3,3%)	3 (10,0%)*

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

трольной, что обусловило значимое повышение уровня фертильности данных пациенток: маточная беременность в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства наступила у 23,3% пациенток основной группы и только у 6,7% - в контрольной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительное интраоперационное использование противоспаечного геля Реформ при эндохирургических операциях, в том числе и экстренных, по поводу прогрессирующей трубной беременности эффективно и оказывает положительное влияние на динамику восстановления проходимости оперированной маточной трубы, что можно считать перспективным в плане сохра-

нения репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения трубной беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Манухин И. Б. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. М. : ГЭОТАР- Медиа; 2017.
2. Фетищева Л. Е., Ушакова Г. А., Петрич Л. Е. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. Обзор. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2017;1(68):16-24.
3. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy (Green-top Guideline No. 21): RCOG/AEPU Joint Guideline; 2016.
4. Li P. C., Lin W. Y., Ding D. C. Risk factors and clinical characteristics associated with a ruptured ectopic pregnancy: A 19-year retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(24):e29514. doi:10.1097/MD.00000000000029514.
5. Alkatout I., Honemeyer U., Noé G. K., Eckmann-Scholz C., Maass N., Elessawy M., Mettler. Diagnostic and treatment modalities for all localizations of ectopic pregnancy *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(2):82-89. doi:10.15296/ijwhr.2017.16
6. Elson C. J., Salim R., Potdar N., Chetty M., Ross J. A., Kirk E. J. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG*. 2016;123:e15–e55. doi.org/10.1111/1471-0528.14189
7. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Kirk E., Ankum P., Jakab A., Le Clef N., Ludwin A., Small R., Tellum T., Töyli M., Van den Bosch T., Jurkovic D. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open*. 2020;(4). doi: 10.1093/hropen/hoaa055.
8. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/?ysclid=19pb2u042z631978038>. Ссылка активна на 25.10.2022.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://base.garant.ru/74840123/?ysclid=19pb1kl1cp832708964>. Ссылка активна на 25.10.2022.
10. Клинические рекомендации «Внематочная (эктопическая) беременность». 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/642_1?ysclid=19pb46x8zu699763318. Ссылка активна на 25.10.2022.

REFERENCES

1. Savelyeva G. M., Sukhoi G. T., Manukhin I. B. *Gynecology. National leadership. Brief edition*. M. : GEOTAR- Media; 2017. (In Russ.).
2. Fetishcheva L. E., Ushakova G. A., Petrich L. E. Ectopic pregnancy: risk factors, problems of diagnosis, treatment, fertility restoration. Review. *Mother and Child in Kuzbass*. 2017;1(68):16-24. (In Russ.).
3. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy (Green-top Guideline No. 21): RCOG/AEPU Joint Guideline; 2016.
4. Li P. C., Lin W. Y., Ding D. C. Risk factors and clinical characteristics associated with a ruptured ectopic pregnancy: A 19-year retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(24):e29514. doi: 10.1097/MD.00000000000029514.
5. Alkatout I., Honemeyer U., Noé G. K., Eckmann-Scholz C., Maass N., Elessawy M., Mettler. Diagnostic and treatment modalities for all localizations of ectopic pregnancy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(2):82-89. doi:10.15296/ijwhr.2017.16
6. Elson C. J., Salim R., Potdar N., Chetty M., Ross J. A., Kirk E. J. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG*. 2016;123:e15–e55. doi.org/10.1111/1471-0528.14189
7. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Kirk E., Ankum P., Jakab A., Le Clef N., Ludwin A., Small R., Tellum T., Töyli M., Van den Bosch T., Jurkovic D. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open*. 2020; (4). doi: 10.1093/hropen/hoaa055.
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200n dated 01.04.2016 «On approval of the rules of good clinical practice». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/?ysclid=19pb2u042z631978038>. Accessed October 25, 2022.
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated 10/20/2020 «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile «obstetrics and gynecology». Available at: <https://base.garant.ru/74840123/?ysclid=19pb1kl1cp832708964>. Accessed October 25, 2022.
10. Clinical recommendations «Ectopic (ectopic) pregnancy». 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/642_1?ysclid=19pb46x8zu699763318. Accessed October 25, 2022.

ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ: СИСТЕМНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА НА ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИНЫ

Украинец Р. В.^{1,2}, Корнева Ю. С.^{2,3,4}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, ул. Крупской, 28, Смоленск, Россия

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», 214020, пр. Гагарина, 27, Смоленск, Россия

³СПб ГБУЗ «Городская больница №26», 196247, ул. Костюшко, 2, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», 195067, Пискаревский проспект, 47, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Корнева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Городская больница №26», e-mail: ksu1546@yandex.ru

For correspondence: Yulia S. Korneva, PhD, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, pathologist in Saint-Petersburg Budget City Hospital N 26, e-mail: ksu1546@yandex.ru

Information about authors:

Ukrainets R. V., <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Korneva Yu. S., <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

РЕЗЮМЕ

В проведенных ранее исследованиях продемонстрированы изменение ряда показателей общего анализа крови (ОАК) у пациенток с эндометриозом, что, вероятно, может способствовать прогрессированию данной патологии и развитию осложнений, однако нет информации о зависимости данного влияния от ее функционального состояния, которое определяется длительностью ее существования. В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». На основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые» эндометриоидные кисты. В стенке эндометриоидной кисты (отдельно в маточном эпителии; строге эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойке) подсчитывались клетки воспалительного инфильтрата. Ретроспективно в историях болезни фиксировали показатели общего анализа крови до операции. В группе «молодых» эндометриоидных кист корреляционные связи между клеточным инфильтратом в стенке и параметрами ОАК не формировались. Наибольшее количество корреляционных связей выявлено для «зрелой» кисты: нарастающая гипоксия приводит к нарушению ее гомеостаза и тем самым провоцирует переход эндометриальной выстилки (максимально приближенной к физиологическому эндометрию на этапе «молодой» эндометриоидной кисты яичника) к эндометриоидному фенотипу. Макрофаги, инфильтрирующие ткань эндометриоидной гетеротопии имеют ключевое значение в формировании эндометриоидного фенотипа. С этого момента эндометриоидная киста способна оказывать системный эффект на организм, что подтверждается наличием ряда обнаруженных корреляционных связей между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК. Вслед за серьезными нарушениями гомеостаза ткани эндометриоидной кисты яичника в условиях нарастающей гипоксии и реперфузионных повреждений, которые не корректируются даже посредством функциональных особенностей эндометриоидного фенотипа, количество корреляционных связей уменьшается, и корреляционные связи между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК в «старой» кисте характеризуют лишь течение воспалительной реакции, но не системное влияние эндометриоидной гетеротопии на организм.

Ключевые слова: эндометриоз, общий анализ крови, системное влияние, клеточное микроокружение.

ENDOMETRIOID DISEASE: SYSTEMIC EFFECT OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYST ON THE HOMEOSTASIS OF A FEMALE ORGANISM

Ukrainets R. V.^{1,2}, Korneva Yu. S.^{2,3}

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

³St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Previous studies have demonstrated a change in a number of indicators of the common blood analysis (CBA) in patients with endometriosis, which probably can contribute to the progression of this pathology and the development of complications, but there is no information about the dependence of this effect on its functional state, which is determined by the duration of its existence. The study included 57 patients with a histologically verified diagnosis of «endometrioid ovarian cyst». Based on a number of morphological features, all endometrioid cysts studied were divided into «young», «mature» and «old» endometrioid cysts. Inflammatory

infiltrate cells were counted in the wall of the endometrioid cyst (separately in the uterine epithelium; stroma of the endometrioid lining and the underlying fibrous layer). Retrospectively, the indicators of the general blood test before the operation were recorded in the case histories. In the group of «young» endometrioid cysts, correlations between the cellular infiltrate in the cyst wall and the parameters of the CBA were not formed. The greatest number of correlational relationships were revealed for the «mature» cyst: increasing hypoxia leads to a violation of its homeostasis and thereby provokes the transition of the endometrial lining (as close as possible to the physiological endometrium at the stage of the «young» endometrioid ovarian cyst) to the endometrioid phenotype. Macrophages infiltrating endometrioid heterotopy tissue are of key importance in the formation of the endometrioid phenotype. From this moment on, the endometrioid cyst is able to have a systemic effect on the body, which is confirmed by the presence of a number of detected correlations between endometrioid heterotopy cell populations and CBA parameters. Following serious violations of the homeostasis of the tissue of the endometrioid ovarian cyst in conditions of increasing hypoxia and reperfusion injuries, which are not corrected even by the functional features of the endometrioid phenotype, the number of correlations decreases, and correlations between the cell populations of endometrioid heterotopia and CBA parameters in the «old» cyst characterize only inflammatory reaction, but not the systemic effect of endometrioid heterotopia on the body.

Key words: endometriosis, common blood analysis, systemic influence, cellular microenvironment.

Понятие эндометриоз подразумевает под собой наличие жизнеспособной ткани эктопического эндометрия в различных анатомических локализациях за пределами полости матки. Эндометриоидная гетеротопия наиболее часто локализуется в ткани яичника, что неблагоприятно сказывается на репродуктивном здоровье женщин, делая данное заболевание социально значимой проблемой. Учитывая тот факт, что эндометриоидная гетеротопия васкуляризирована и имеет связь с общим кровотоком, вырабатываемые ей биологически активные вещества при попадании в кровь могут оказывать системный эффект, вызывая субклиническое нарушение гомеостаза организма. В проведенных ранее исследованиях продемонстрированы изменение ряда показателей общего анализа крови (ОАК) у пациенток с эндометриозом [1; 2], что, вероятно, может способствовать прогрессированию данной патологии и развитию осложнений. В литературе практически отсутствует информация о том, какое влияние способна оказать эндометриоидная гетеротопия на организм в зависимости от ее функционального состояния, которое определяется длительностью ее существования.

Цель исследования: показать системное влияние (на показатели ОАК) микроокружения ткани эндометриоидной гетеротопии (на примере эндометриоидных кист яичника) с учетом этапов ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» (средний возраст – 33,5 лет в возрастном интервале от 19 до 47 лет), находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 году. Гистологическое исследование операционного материала проводилось на базе отделения клинической патологии №2 имени профессора В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Предварительно на основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые» эндометриоидные кисты (рис. 1). Морфологически «молодая» эндометриоидная киста имеет наиболее сохраненную гистоархитектонику сво-

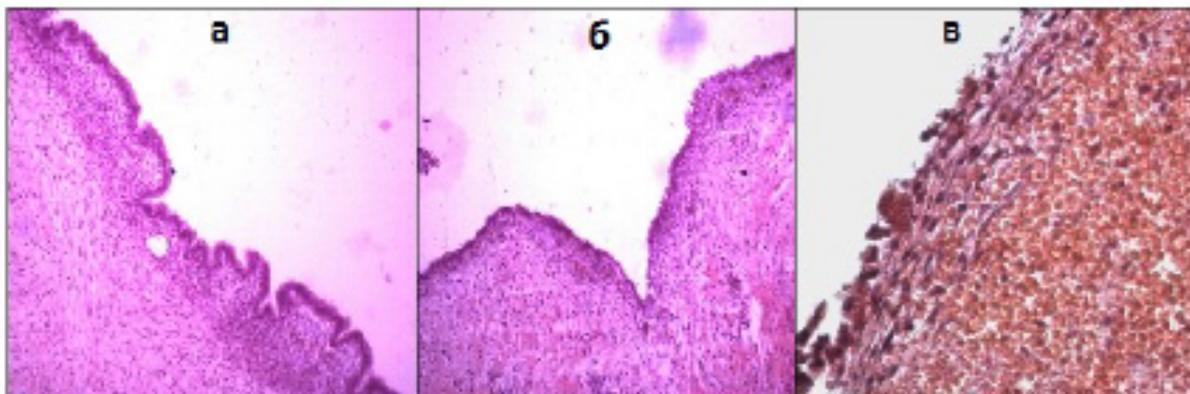


Рис. 1. Типы эндометриоидных кист яичника: а – «молодая» эндометриоидная киста; б – «зрелая» эндометриоидная киста; в – «старая» эндометриоидная киста.

ей выстилки: покровный маточный эпителий высокий с вытянутыми гиперхромными ядрами, в строме эндометриоидной выстилки можно встретить маточные железы. Строма эндометриоидной выстилки преимущественно инфильтрирована макрофагами и лимфоцитами с примесью небольшого количества нейтрофилов и единичных эозинофилов. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая эндометриоидную гетеротопию от тека-стромы яичника, представлена рыхлой соединительной тканью с неравномерно выраженными очагами уплотнения за счет склерозирования. В «зрелой» эндометриоидной кисте поверхностный отдел эндометриоидной выстилки становится ровным, без сосочковых выростов. Покровный маточный эпителий уплощен, гиперхромность ядер эпителиоцитов менее выражена; внутриэпителиально располагается множество макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Строма эндометриоидной выстилки имеет более выраженную полиморфноклеточную инфильтрацию; преимущественно вокруг сосудов имеются группы сидерофагов, возрастает плотность инфильтрации нейтрофилами и эозинофилами. Маточные железы в строме эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая эндометриоидную гетеротопию от тека-стромы яичника представлена исключительно плотной соединительной тканью. В ходе эволюции «старая» эндометриоидная киста также приобретает ряд морфологических особенностей. Поверхностный отдел эндометриоидной выстилки остается ровным и не имеет сосочкообразных выростов; покровный маточный эпителий также уплощен, однако в части полей зрения уже отсутствует; внутриэпителиально по-прежнему можно встретить макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, однако количество их существенно меньше, чем в других типах кист. Строма эндометриоидной выстилки в сравнении со «зрелой» кистой истончена, имеет схожую по плотности полиморфноклеточную инфильтрацию; сидерофаги теперь располагаются не только вокруг сосудов микроциркуляторного русла, но и в более отдаленных участках стромы, в том числе и в подлежащей фиброзной прослойке. Маточные железы в пределах стромы эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая эндометриоидную гетеротопию от тека-стромы яичника представлена плотной соединительной тканью.

В стенке эндометриоидной кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и количество сосудов в 10 полях зрения в следующих гистологических областях: зона 1 – маточный эпителий;

зона 2 – строма эндометриоидной выстилки; зона 3 – подлежащая фиброзная прослойка (рис. 2). Ретроспективно в историях болезни в общем анализе крови (ОАК) фиксировали количество эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (Hb), количество тромбоцитов (PLT), абсолютное количество лейкоцитов (WBC); абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#; NEUT%), базофилов (BASO#; BASO%), эозинофилов (EOS#; EOS%) и лимфоцитов (LYMPH#; LYMPH%), моноцитов (MONO#; MONO%). Все гематологические показатели учитывались до проведения радикального оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0. Поиск корреляционных связей между морфометрическими показателями и показателями ОАК проведен с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (R) с оценкой результатов по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа был получен ряд статистически значимых корреляционных связей между морфологическими параметрами в стенке эндометриоидной кисты и показателями ОАК для «зрелой» и «старой» эндометриоидных кист (табл. 1), при этом в «молодых» эндометриоидных кистах корреляционные связи не формировались. Помимо этого, некоторые параметры ОАК (BASO#; BASO%, EOS#; EOS%, LYMPH%, MONO# и MONO%) не формировали корреляционных связей с клеточными популяциями ни в одном типе эндометриоидных кист яичника.

Для наглядности статистически значимые корреляционные связи приведены в виде схемы (рис.3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам статистического анализа для «молодой» эндометриоидной кисты корреляци-

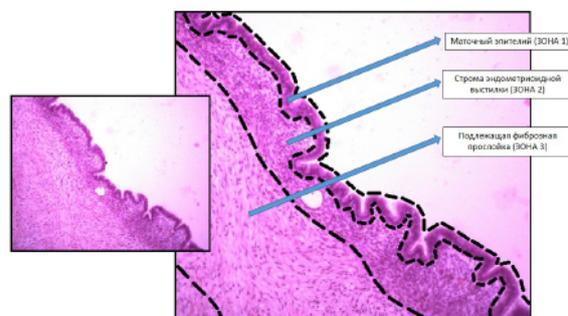


Рис. 2. Условные обозначения исследуемых гистологических областей стенки эндометриоидной кисты яичника.

Таблица 1

Статистически значимые корреляционные связи между морфологическими показателями в стенке различных типов эндометриoidных кист и показателями ОАК

Вид эндометриoidной кисты	Морфологические показатели в стенке эндометриoidной кисты яичника	Показатели ОАК	R
«Молодая»	-//-	-//-	-//-
«Зрелая»	Макрофаги (зона 1)	PLT	+0,7563
	Эозинофилы (зона 2)	RBC	-0,7325
	Количество сосудов (зона 2)	WBC	+0,7229
		NEUT#	+0,8669
	Лимфоциты (зона 2)	LYMPH#	+0,7637
	Макрофаги (зона 3)	LYMPH#	+0,8728
		NEUT%	-0,7425
Лимфоциты (зона 3)	LYMPH#	+0,8183	
«Старая»	Лимфоциты (зона 1)	PLT	-0,8196
	Нейтрофилы (зона 2)	Hb	-0,8857
	Количество сосудов (зона 2)	Hb	-0,8451
		NEUT#	+0,9000
	Лимфоциты (зона 3)	NEUT%	+0,8285

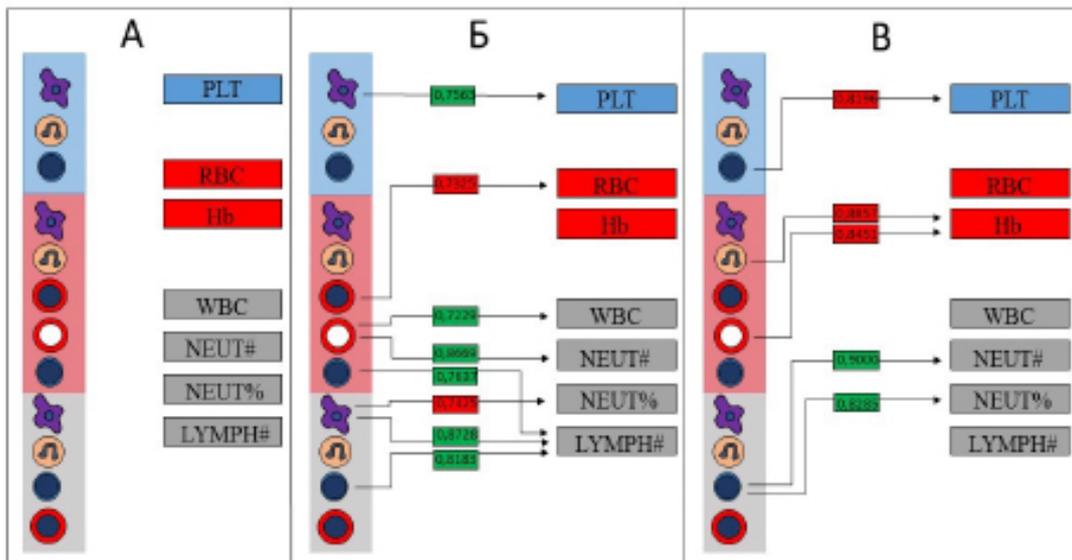


Рис. 3. Направление и сила статистически значимых корреляционных связей между морфологическими параметрами и показателями ОАК в различных типах эндометриoidных кист яичника: а – «молодая» эндометриoidная киста; б – «зрелая» эндометриoidная киста; в – «старая» эндометриoidная киста.

Примечание: Условные обозначения для встречающихся далее по тексту схематических изображений структур корреляционных связей в тканях эндометриoidных кист.



онные связи между морфологическими показателями в ее стенке и показателями ОАК полностью отсутствуют (рис 4-А). Вероятнее всего, это связано с особенностями васкуляризации эндометриоидной гетеротопии на данном этапе ее развития [3]. Поскольку морфологическая картина не демонстрирует признаков повреждения или атрофии, васкуляризация ткани «молодой» эндометриоидной кисты достаточна, так как при трансформации ткани эндометрия в эндометриоидный фенотип наблюдается локальный синтез большого количества эндотелиального фактора роста (VEGF), что требуется для выживания ткани эндометрия в неприспособленных для его существования условиях. Следовательно, нет необходимости синтезировать биологически активные вещества для корректировки гомеостаза организма для обеспечения метаболизма гетеротопии, из-за чего системное влияние отсутствует.

По мере созревания эндометриоидной кисты значительно меняется не только ее морфология, но и появляется ряд корреляционных связей между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК (рис. 4-Б). Наибольший интерес представляют особенности корреляционных связей макрофагов с показателями ОАК, так как по мнению ряда авторов именно благодаря макрофагам ткань ретроградно заброшенного эндометрия обладает аномальной выживаемостью [4]. В литературе даже встречается мнение, что эндометриоз – это болезнь макрофагов [5]. Обнаружена положительная корреляционная связь между макрофагами маточного эпителия (зона 1) и PLT. Известно, что макрофаги в составе эндометриоидных гетеротопий активно синтезируют фактор роста тромбоцитов, способный активировать пролиферативную активность стромальных клеток эндометрия [6], что приводит к увеличению количества тромбоцитов в периферической крови за счет системного воздействия. Также ткань эндометрия способна синтезировать активаторы тромбоцитов, направленные на поддержание будущего патологического очага путем синтеза трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который также обладает иммуносупрессивными свойствами в отношении НК-клеток, снижая их цитотоксичность [7; 8; 9]. Подобные изменения необходимы для выживания эндометриоидной гетеротопии в неблагоприятных для нее условиях.

Макрофаги в строме эндометриоидной выстилки (зона 2) не образуют корреляционных связей, однако макрофаги зоны 3 формируют 2 корреляционные связи с показателями ОАК. Отрицательная корреляционная связь с NEUT% вполне очевидна, так как макрофаги в эндометриоидных гетеротопиях относятся к противовоспалительной

субпопуляции (M2) и направлены на регенерацию поврежденных тканей, а также участвуют в поддержании хронического воспаления [10], тогда как нейтрофилы – клеточная популяция, поддерживающая течение острого воспаления, неблагоприятного для формирования эндометриоидной гетеротопии [11]. Положительная корреляционная связь макрофагов и LYMPH# также понятна в виду наличия изменений функциональной активности лимфоцитов у пациенток с эндометриозом [12], необходимых для поддержания гомеостаза эндометриоидной гетеротопии. С LYMPH# также формируют положительные корреляционные связи и лимфоциты 2 и 3 зон стенки эндометриоидной кисты.

Обнаружена отрицательная корреляционная связь между эозинофилами стромы эндометриоидной выстилки (зона 2) и RBC. Ранее в одном из исследований нами было показано системное влияние эндометриоидных гетеротопий на эритропоэз в виде его стимуляции [1]. Увеличение плотности гранулоцитарного инфильтрата, наблюдаемое морфологически, сочетается с уплотнением подлежащей фиброзной прослойки, приводящее к нарушению кровоснабжения ткани эндометриоидной выстилки, что вызывает гипоксию, активирующую синтез VEGF. Данный процесс косвенно подтверждается результатами данного исследования: увеличение количества сосудов в зоне 2 положительно коррелирует с WBC и NEUT#.

Таким образом, нарастающая гипоксия ткани эндометриоидной кисты яичника приводит к нарушению ее гомеостаза и тем самым провоцирует переход эндометриальной выстилки (максимально приближенной к физиологическому эндометрию на этапе «молодой» эндометриоидной кисты яичника) к эндометриоидному фенотипу. Макрофаги, инфильтрирующие ткань эндометриоидной гетеротопии имеют ключевое значение в формировании эндометриоидного фенотипа. С этого момента эндометриоидная киста становится «зрелой» и способна оказывать системный эффект на организм, что подтверждается наличием ряда обнаруженных корреляционных связей между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК.

В ходе эволюции «старая» эндометриоидная киста также приобретает ряд морфологических особенностей, что отражается на особенностях корреляционных связей между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК (рис. 4-В). К моменту формирования «старой» эндометриоидной кисты макрофаги больше не формируют корреляционных связей с показателями ОАК. Из-за прогрессирования гипоксии макрофагальное звено вынуждено бороться

ся с последствиями нарушениями кровоснабжения в стенке кисты путем активации фагоцитарной активности и образования пула сидерофагов. Лимфоциты подлежащей фиброзной прослойки (зона 3) теперь образуют положительные корреляционные связи лишь с NEUT# и NEUT%, что косвенно свидетельствует об изменении их функциональной активности с поддержания гомеостаза эндометриоидной гетеротопии на поддерживающие реакции воспаления. Лимфоциты сохранных участков маточного эпителия (зона 1) формируют отрицательную корреляционную связь с PLT. Наиболее вероятно, функция лимфоцитов на данном этапе – это управление апоптозом эндометриоидной выстилки по мере усугубления гипоксии и реперфузионных повреждений, обусловленных нарушением кровоснабжения данной области [13]. Гранулоциты продолжают сохранять связь с показателями ОАК, однако на данном этапе в формировании отрицательной корреляционной связи принимают участие нейтрофилы стромы эндометриоидной выстилки (зона 2) и Hb.

Таким образом, вслед за серьезными нарушениями гомеостаза ткани эндометриоидной кисты яичника в условиях нарастающей гипоксии и реперфузионных повреждений, которые не корректируются даже посредством функциональных особенностей эндометриоидного фенотипа, формирование корреляционных связей между клеточными популяциями эндометриоидной гетеротопии и показателями ОАК характеризуют лишь течение воспалительной реакции, но не системное влияние эндометриоидной гетеротопии на организм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует некоторые особенности системного влияния эндометриоидной кисты яичника на организм на разных этапах своего развития. Из предложенного и морфологически обоснованного деления эндометриоидных кист яичника на «молодые», «зрелые» и «старые» лишь «зрелые» эндометриоидные кисты способны оказывать системный эффект на организм, что позволяет охарактеризовать этап «зрелой» эндометриоидной кисты как эндометриоидную болезнь. Вероятнее всего, именно на этом этапе проявляется такое значимое клиническое проявление эндометриоза как эндометриоз-ассоциированное бесплодие, что делает классификацию эндометриоидных кист на «молодые», «зрелые» и «старые» клинически значимым.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Влияние эндометриоидной гетеротопии на показатели красной крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(7):424-427. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427.
2. Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Изменения в периферической крови как отражение нарушений в системе мононуклеарных фагоцитов и тромбоцитов при эндометриозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2020;27(6):71-79. doi:10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79.
3. Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения? (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):12–18. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18.
4. Dmowski W. P., Gebel H., Braun D. P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. Hum Reprod Update. 1998;4(5):696-701.
5. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. Front Immunol. 2013;28(4):9. doi:10.3389/fimmu.2013.00009
6. Jang H. Y., Myoung S. M., Choe J. M. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. Yonsei Med J. 2017;58(6):1195-1203. doi:10.3349/ymj.2017.58.6.1195
7. Guo S. W., Du Y., Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation. Reprod Sci. 2016; 23(8): 1044-52. doi: 10.1177/1933719116630428
8. Du Y., Liu X., Guo S.W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. Hum Reprod. 2017; 32(4): 794-810. doi: 10.1093/humrep/dex014
9. Guo S. W., Du Y., Liu X. Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. Hum Reprod. 2016;31(7): 1462-74. doi:10.1093/humrep/dew057
10. Smith K. A., Pearson C. B., Hachey A. M., Xia D. L., Wachtman L. M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. Comp Med. 2012;62(4):303-10.
11. Nowak N. M., Fischer O. M., Gust T. C., Fuhrmann U., Habenicht U. F., Schmidt A. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model. Hum Reprod. 2008;23(11):2466-74. doi:10.1093/humrep/den189

12. Попов А. А., Чантурия Т. З., Слободянюк Б. А., Мананникова Т. Н., Рамазанов М. Р., Федоров А. А., Будыкина Т. С., Витушко С. А. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(6):13-18.

13. Kim J. S., Choi Y. S., Park J. H., Yun J., Kim S., Lee J. H., Yun B. H., Park J. H., Seo S.K., Cho S., Kim H.S., Lee B.S. Role of B-Cell Translocation Gene 1 in the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3372. doi:10.3390/ijms20133372

REFERENCES

1. Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. The influence of endometrioid heterotopias on the red blood parameters. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020;65(7):424-427 (in Russ.). doi:10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427

2. Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. Changes in Peripheral Blood as Manifestation of Disorders in the Mononuclear Phagocyte and Platelet System in Endometriosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(6):71-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79>

3. Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. Vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity – the most important link in the pathogenesis of endometriosis or its vulnerable spot in terms of treatment? (review of literature). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):12-18. (In Russ.) doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18.

4. Dmowski W. P., Gebel H., Braun D. P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):696-701.

5. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013;28(4):9. doi:10.3389/fimmu.2013.00009.

6. Jang H. Y., Myoung S. M., Choe J. M. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei Med J*. 2017;58(6):1195-1203. doi:10.3349/ymj.2017.58.6.1195.

7. Guo S. W., Du Y., Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation. *Reprod Sci*. 2016; 23(8):1044-52. doi:10.1177/19337191166630428.

8. Du Y., Liu X., Guo S.W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum Reprod*. 2017;32(4):794-810. doi: 10.1093/humrep/dex014.

9. Guo S. W., Du Y., Liu X. Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2016;31(7): 1462-74. doi:10.1093/humrep/dew057.

10. Smith K. A., Pearson C. B., Hachey A. M., Xia D. L., Wachtman L. M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp Med*. 2012;62(4):303-10.

11. Nowak N. M., Fischer O. M., Gust T. C., Fuhrmann U., Habenicht U. F., Schmidt A. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2466-74. doi:10.1093/humrep/den189.

12. Попов А. А., Чантурия Т. З., Слободянюк Б. А., Мананникова Т. Н., Рамазанов М. Р., Федоров А. А., Будыкина Т. С., Витушко С. А. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(6):13-18.

13. Kim J. S., Choi Y. S., Park J. H., Yun J., Kim S., Lee J. H., Yun B. H., Park J. H., Seo S.K., Cho S., Kim H.S., Lee B.S. Role of B-Cell Translocation Gene 1 in the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3372. doi:10.3390/ijms20133372.

АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗНОГО ЭНЦЕФАЛИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Чуприна Л. А., Пилипенко Е. Б., Вербенко П. С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Институт «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, Институт «Медицинская академия 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, Institute «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>

Pilipenko E. B., <https://orcid.org/0000-0002-6027-4682>

Verbenko P. S., <https://orcid.org/0000-0003-2128-0737>

РЕЗЮМЕ

Клещевой боррелиоз - инфекционное полиорганное природноочаговое трансмиссивное заболевание, возбудителем которого является спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносчиком - иксодовые клещи. Боррелиоз встречается повсеместно, более актуален для стран северного полушария, в том числе и Республики Крым. Лайм-боррелиоз отличается стадийным течением и полисистемностью проявлений. Мишенями при ЛБ являются кожа, опорно-двигательный аппарат, нервная и сердечно-сосудистая системы. Нейроборрелиоз развивается у 47 - 60 % пациентов с Лайм-боррелиозом, может быть моносиндромом или в сочетании с проявлениями со стороны других органов-мишеней, манифестирует на различных стадиях заболевания, что обусловлено генными особенностями боррелий, их способностью к диссеминации и длительной внутриклеточной персистенции. Лайм-боррелиоз может имитировать многие неврологические заболевания, одним из которых является рассеянный склероз. Хронический прогрессирующий лайм-энцефалит (энцефаломиелит) клинически может быть неотличим от рассеянного склероза, имитируя как ремитирующую форму, так и прогрессирующие варианты течения. Провести достоверный дифференциальный диагноз боррелиозного энцефаломиелита и рассеянного склероза позволяет только полноценная серологическая диагностика. Именно поэтому современные клинические алгоритмы ведения пациентов с рассеянным склерозом содержат рекомендации к обязательному скринингу на боррелиоз. В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики нейроборрелиоза и рассеянного склероза, а также приведен собственный клинический случай.

Ключевые слова: лайм-боррелиоз, рассеянный склероз, дифференциальная диагностика.

ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LYME-BORRELIOSIS ENCEPHALITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

Chuprina L. A., Pilipenko E. B., Verbenko P. S.

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

SUMMARY

Borreliosis is an infectious multi-organ naturally occurring transmissible disease, the causative agent of which is the spirochete of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, and the vector is ixodic ticks. Borreliosis is found everywhere, it is more relevant for the countries of the northern hemisphere, including the Republic of Crimea. Lyme-borreliosis is characterized by a stage course and polysystemic manifestations. The targets for LB are the skin, musculoskeletal system, nervous and cardiovascular systems. Neuroborreliosis develops in 47-60% of patients with Lyme-borreliosis, may be a monosyndrome or in combination with manifestations from other target organons, manifests at various stages of the disease, due to the genetic characteristics of borrelia, their ability to dissemination and long-term intracellular persistence. Lyme-borreliosis can mimic many neurological diseases, one of which is multiple sclerosis. Chronic progressive lyme-encephalitis (encephalomyelitis) can be clinically indistinguishable from multiple sclerosis, simulating both the remitting form and progressive variants of the course. To carry out a reliable differential diagnosis of borrelious encephalomyelitis and multiple sclerosis, only a full-fledged serological diagnosis allows. That is why modern clinical algorithms for the management of patients with multiple sclerosis contain recommendations for mandatory screening for borreliosis. The article presents the main aspects of the differential diagnosis of neuroborreliosis and multiple sclerosis, as well as its own clinical case.

Keywords: lajм-borrelioz, multiple sclerosis, differential diagnosis.

Ранняя дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) - сложная задача в работе клинического невролога, успех выполнения которой напрямую зависит от умения коррелировать данные нейровизуализации с клиническими.

Достаточно часто демиелинизирующий процесс ЦНС обусловлен рассеянным склерозом (РС), однако характерен и для других нозологических групп, таких как системные воспалительные заболевания с аутоиммунным генезом (антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена, болезнь Бехчета, системная красная волчанка), инфекционные заболевания с развитием аутоиммунного компонента, некоторые наследственные заболевания (CADASIL, MELAS), ряд сосудистых, дисметаболических заболеваний и токсических экзогенных воздействий [1]. К сожалению, нет утвержденных международных критериев, позволяющих проводить достоверную дифференциальную оценку предполагаемого рассеянного склероза с большинством из перечисленных патологических состояний, тем не менее эксперты в области РС при экспертизе демиелинизации соглашаются с необходимостью обязательного скрининга на некоторые инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекции, сифилиса и, в последние годы, - боррелиоза, нейроформа которого может иметь клинические черты РС.

Клещевой боррелиоз (Лайм-боррелиоз (ЛБ) - инфекционное полиорганное природноочаговое трансмиссивное заболевание, возбудителем которого является спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносчиком - иксодовые клещи. Боррелиоз встречается повсеместно, более актуален для стран северного полушария, в том числе и Республики Крым (РК). В течение 2021 года в лечебно-профилактические учреждения РК с жалобами на укусы клещей обратилось 16 тысяч 250 человек, зарегистрировано 193 случая ЛБ, среди них 68 случаев с поражением нервной системы (данные Роспотребнадзора, РК, 2021 г.). Заболевание отличается стадийным течением и полисистемностью проявлений, мишенями при ЛБ являются кожа, опорно-двигательный аппарат, нервная и сердечно-сосудистая системы (табл. 1) [2].

Нейроборрелиоз развивается у 47 - 60 % пациентов с ЛБ, может быть моносиндромом или в сочетании с проявлениями со стороны других органов-мишеней, манифестирует на различных стадиях заболевания, что обусловлено генными особенностями боррелий, их способностью к диссеминации и длительной внутриклеточной персистенции (табл. 2) [3 - 5]. Рассматриваются два патомеханизма боррелиозной нейроагрессии: на ранних стадиях - непосредственное поражение, в

более отсроченном периоде - инициация аутоиммунных механизмов посредством перекрёстного реагирования иммунной системы макроорганизма с широким спектром антигенных белков возбудителя, что патогистологически отражается в виде демиелинизации, васкулита и васкулопатии с окклюзией сосудов пролиферирующими клетками. Последний процесс в литературе описан как пост-или паралаймовый синдром и на сегодняшний день является предметом множества дискуссий [6 - 8].

Хронический прогрессирующий лайм-энцефалит (энцефаломиелит) клинически может быть неотличим от рассеянного склероза, имитируя как ремитирующую форму, так и прогрессирующие варианты течения.

Скрининг данных магнитной резонансной томографии (МРТ) также позволяет говорить о схожести очагов поражения белого вещества головного мозга при лайм-боррелиозном энцефаломиелите и рассеянном склерозе [9 - 11]. Однако при детальном изучении вопроса представляется возможным определить особенности МРТ-картины при нейроборрелиозе (табл. 3) [12; 13].

Провести достоверный дифференциальный диагноз боррелиозного энцефаломиелита и РС позволяет только полноценная серологическая диагностика. Поэтому проекты современных клинических алгоритмов ведения пациентов с рассеянным склерозом содержат рекомендации к обязательному скринингу на ЛБ.

При лабораторной верификации боррелиоза, в виду внутриклеточного паразитирования, предпочтительны серологические методы диагностики - качественная и количественная оценка наличия специфических IgG и IgM в сыворотке крови - РНИФ, ИФА. На первом этапе высока вероятность получения ложного результата, поэтому при положительных или субположительных титрах обязателен второй этап лабораторного скрининга - метод Western-blot, направленный на определение специфичности IgG или IgM к определенным белкам боррелий. В случае подтверждения пограничного или положительного результата - серологически диагноз достоверен. При условии получения отрицательного результата исключать ЛБ окончательно не стоит, так как заболевание на разных стадиях может протекать без пороговой выработки специфических АТ, ложноотрицательный результат также возможен при наличии иммунодепрессивных состояний и при использовании диагностических тест-систем с ограниченным набором АГ. Отрицательный результат необходимо повторно доказать с интервалом 1 - 3 - 6 месяцев. В случае отсутствия антител после полного повторного серологического мониторинга - результат исследования отрицательный. При нейроборрелиозе у 60 - 90% больных

специфические АТ могут определяться в ликворе, но нужно помнить, что АТ могут проникать в субарахноидальное пространство гематогенно,

что требует наличия лабораторных доказательств интратекального синтеза методом НРИФ и ИФА [14 - 16].

Таблица 1

Полисистемность клинической картины при Лайм-боррелиозе

Стадии	Система органов	Клинические симптомокомплексы	%
Первая (ранняя локализованная) - с 3-го до 30-го дня	Кожа	Мигрирующая эритема	70 %
	Интоксикационный синдром - 3-6 недель, 25% - острое течение; 75% - подострое	Головная боль, мигрирующие оссалгии, миалгии, артралгии, утомляемость, лихорадка от субфебрильной до 40°C. Менингизм	60 - 70%
Вторая (ранняя диссеминированная) - с 30-го до 90-го дня	Кожа	Множественные мигрирующие эритемы	10 %
		Боррелиозные лимфоцитомы	5 %
	Опорно-двигательный аппарат	Нестойкие мигрирующие артралгии преимущественно крупных суставов	3 - 15 %
	Сердечно-сосудистая система	Миокардит, миоперикардит	5 - 25 %
		Миокардит с нарушением ритма	20 - 25 %
	Нервная система	Когнитивные расстройства	30 %
		Синдром Баннварта	61 - 86 %
		Алгические нейропатические синдромы	30 - 75 %
		Полинейропатии	30 - 70 %
	Третья (поздняя) Хроническая форма. С 6-го месяца и далее	Нервная система	Мононейропатии
Энцефаломиелит			2 - 10 %
Церебральный васкулит			1 - 2 %
Когнитивные расстройства			17 - 76 %
Хроническая полирадикулопатия			30 - 91 %
Мононейропатия			30 - 60 %
Множественные мононейропатии			15 - 80 %
Полинейропатия		25 - 57 %	
Опорно-двигательный аппарат		Мигрирующие артралгии преимущественно крупных суставов	70 %
		Доброкачественный рецидивирующий артрит	10 %
	Хронический прогрессирующий артрит	10 - 20 %	
Кожа	Атрофический акродерматит	2 %	
Сердечно-сосудистая система	Миокардит	9,5 %	
	Миокардиодистрофия	30 %	

Пример собственного клинического случая.

Пациент С., 38 лет, проживает в степном районе Республики Крым. Занимается фермерским хозяйством.

К неврологу впервые обратился в октябре 2015 г. в возрасте 33 лет с жалобами на нарушение зрения в виде двоения, шаткость при ходьбе, периодическое повышение температуры до 37,1

-37,3°C, общую слабость, быструю утомляемость. Дебют изменения состояния четко обозначить не мог, отмечал постепенное нарастание симптомов в течении двух последних лет. На момент первичного обращения в неврологическом статусе рассеянная неврологическая симптоматика в виде мелкоразмашистого горизонтального нистагма при взгляде влево, неловкости при выполнении

Таблица 2

Полиморфизм неврологической симптоматики при нейроборрелиозе

Стадия	Клинические симптомокомплексы	Клинические акценты	%
Ранний нейроборрелиоз (до 6 мес.)	Асептический менингит	флюктуирующая менингеальная симптоматика: периодические умеренно выраженные головные боли без лихорадки, тошноты, рвоты, часто - неубедительные менингеальные знаки	73 %
	Радикулопатии	алгии по радикулярному типу	13 – 85 %
	Одно- или двусторонний неврит лицевого нерва	может быть рецидивирующим	1 – 10 %
	Менингоррадикуло неврит, синдром Баннварта	триада симптомов: корешковые боли, периферический парез (в том числе лицевого и отводящего нервов), менингит с лимфоцитарным плеоцитозом	65 – 75 %
Поздний нейроборрелиоз (от 3-6 мес.)	Изолированная миелопатия	умеренно выраженные проводниковые расстройства поверхностной и глубокой чувствительности, нарушение мочеиспускания по центральному типу	5 – 10 %
	Энцефалопатия	когнитивные расстройства, микроочаговая неврологическая симптоматика	15 – 76 %
	Церебральный васкулит	цефалгический синдром; острые нарушения кровообращения: ишемический, реже геморрагический инсульты на церебральном или спинальном уровне; медленно прогрессирующая субкортикальная деменция	1 – 2 %
	Нейропатия	чаще VII-VIII пары черепных нервов	50 %
	Прогрессирующий Лайм-энцефаломиелит	спастические пара- и тетрапарезы, атаксия, дисфункция тазовых органов, когнитивные расстройства	1 – 20 %
	Хроническая радикулопатия	корешковые стойкие алгии и симптомы выпадения в виде двигательных или чувствительных нарушений	30 – 60 %
	Хроническая полинейропатия	алгический компонент, двигательные и чувствительные симптомы выпадения (мозаично, симметрично или асимметрично), достигают умеренной степени	25 – 57 %

координаторных проб, пошатывания в позе Ромберга. Соматический статус: условно здоров. Проведено МРТ головного мозга (16.10.2015 г.): на фоне немногочисленных очагов (менее 10) в белом веществе больших полушарий (паравентрикулярно, субкортикально, единичные по типу пальцев Доусона) максимальными размерами 3*5 мм, в левом таламусе и базальных отделах левого полушария определяется зона неравномерного МР-сигнала 25*25*15 мм без масс-эффекта, неравномерно накапливающая контрастное вещество. Более вероятно, демиелинизирующий процесс с признаками активности. После исключения

ВИЧ-инфекции при отсутствии воспалительных изменений по данным стандартных лабораторных тестов, был заподозрен рассеянный склероз в активной фазе, пациент госпитализирован, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 5000 мг / курс со значимым положительным, по мнению пациента, эффектом в виде улучшения работоспособности, улучшения качества зрения и ходьбы, однако неврологически оставался без динамики. Был направлен на комиссию для решения вопроса об инициации ПИТРС. От проведения комиссии и дальнейшего мониторинга отказался, ссылаясь на хорошее самочувствие. Повторное

Визуализационные аспекты МРТ-картины при нейроборрелиозе в сравнении с РС

МРТ характеристика	Лайм-боррелиозный энцефаломиелит	Рассеянный склероз
Величина очагов	Мелкие, ≤ 5 мм	Средние, ≥ 5 мм, крупные, сливные
Гипоинтенсивные очаги в T1-ВИ	Слабо/-	+++
Гиперинтенсивные очаги в T2-ВИ	+ (множественные неспецифические очаги)	+ (множественные неспецифические очаги)
Наличие «активных» очагов	Редко/-	+++
Локализация очагов	субэпендимально, паравентрикулярно, редко перивентрикулярно, в подкорковых ганглиях	перивентрикулярно, инфратенториально, юстакортикально, мозолистое тело, ствол мозга
Динамика МРТ изменений в ГМ	незначительная динамика с возможностью появления новых T2-гиперинтенсивных очагов; исчезновение старых очагов после антибактериальной терапии	появление новых очагов, в том числе накапливающих контраст; исчезновение старых очагов; нарастание атрофии; увеличение числа T1-гипоинтенсивных очагов
Наличие очагов в спинном мозге	+/- (в редких случаях диффузные или многоочаговые изменения)	+++
ГМ: Пальцы Доусона	+/-	+++

обращение 17.11.2016 г. с жалобами на поперхивание при глотании, изредка попадания пищи в нос, нарастание шаткости, слабости в конечностях, императивные позывы к мочеиспусканию наряду с задержкой, головную боль, повышение температуры до $37,3^{\circ}\text{C}$. Жалобы narosли в течении нескольких месяцев, исподволь. Направлен в кабинет рассеянного склероза Республики Крым неврологом по месту жительства. В неврологическом статусе: неполный псевдобульбарный синдром с умеренно выраженной дисфагией, легко выраженной дизартрией, усилением рефлексов с мягкого неба и глоточных, асимметрии мягкого неба, мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях, дисметрия при выполнении координаторных проб, нижний центральный паразепез легкой степени выраженности, выраженная атаксия при ходьбе, требующая односторонней поддержки. Соматически стабилен. МРТ головного мозга от 21.11.2016: незначительный прирост количества очагов в белом веществе больших полушарий, преимущественная локализация – прежняя, выявлено образование в структуре среднего мозга, больше справа с перифокальными изменениями и неравномерным накоплением контрастного вещества. Демиелинизирующий процесс в активной фазе. Проведена симптоматическая терапия ГКС с достаточным положительным эффектом в виде уменьшения выраженности псевдобульбарных

явлений до функционально незначимых элементов, улучшения функции ходьбы.

Контроль в динамике от 01.12.2016 г.: МР - картина наиболее характерна для участков хронического нарушения мозгового кровообращения в правой ножке мозга и базальных ядрах справа. Вещество грудного и шейного отделов спинного мозга без патологических изменений. Из лабораторных данных обращает на себя внимание повышение СОЭ до 25 - 34 мм/ч (18.11.2016 г., 21.11.2016 г.). Принято решение о дальнейшем диагностическом скрининге. Проведено лабораторное тестирование для исключения антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, Ig к фосфолипидам M и G, АТ к кардиолипину – Ig G, M, A, АТ к протромбину Ig - G, M, A, Ig к бета-2-гликопротеиду - G, M, A), ANA, ANCA – скрининг. Патологических уровней титров антител не выявлено. Проанализированы титры Ig G и Ig M к боррелиям (сыворотка), результаты тестируемых показателей качественно отрицательные, количественно - IgG 8,8 У.Е. (референсные значения 0 – 9 У.Е.), IgM 0 У.Е. Учитывая выявление подпороговых скрининговых маркеров боррелиоза, дополнительно проведен Western-blot, выявлены антитела класса G к специфическим антигенам боррелий: АГ VisE, p 30, p 17. Проведено исследование ликвора на предмет наличия АТ посредством ИФА, выделения ДНК

возбудителя методом ПЦР, обнаружены высокие титры Ig G - 89 Оед/мл (норма — менее 10) при отрицательных Ig M и ПЦР-тесте.

Учитывая ремиттирующее многолетнее (не менее 4 лет) присутствие очаговых неврологических и общевоспалительных клинических проявлений у молодого пациента, проживающего в эпидскомпрометированной по боррелиозу климатической зоне, наличия лабораторных маркеров хронической персистенции боррелий, совместно с инфекционистом выставлен диагноз: «Болезнь Лайма. Подострая манифестная, среднетяжелая форма, поздняя стадия. Боррелиозный энцефалит. Элементы псевдобульбарного синдрома. Нижний центральный рефлекторный парапарез. Мозжечковый атактический синдром. Умеренное нарушение функции ходьбы». Проведен курс специфической антибактериальной терапии доксициклином.

При скрининговом осмотре через месяц после окончания антибиотикотерапии пациент жаловался на умеренно выраженную шаткость при ходьбе, не требующей применения опоры или поддержки, периодическое «расплывание картинки» перед глазами, расценивал свое общее самочувствие, как удовлетворительное. Неврологически сохранялись мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях, умеренное покачивание в позе Ромберга, дисметрия при выполнении координаторных проб правыми конечностями, расширение рефлексогенных зон нижних конечностей, нестойкий симптом Бабинского справа, умеренно выраженная атаксия при ходьбе. По данным лабораторных тестов: СОЭ 10 мм/ч, Ig G и Ig M к боррелиям не выявлены, Western-blot негативный. Через 6 месяцев после проведения антибактериальной терапии проведен МРТ скрининг головного и шейно-грудного отделов спинного мозга: количество очагов в белом веществе больших полушарий, преимущественная локализация – прежние, часть очагов с признаками глиоза, кистозно - глиозная трансформация очага в структуре среднего мозга, зафиксированного 21.11. и 01.12. 2016 г., без явлений масс - эффекта и накопления контрастного вещества, максимальными размерами 20*19*10 мм., спинной мозг интактен; 31.05.2019 г., 21.06.2020 г., 26.05.2021 г. - повторные контроли МРТ головного мозга с контрастированием: количество очагов в белом веществе больших полушарий, преимущественная локализация – прежние, большинство очагов с признаками глиоза, кистозно - глиозная трансформация очага в структуре среднего мозга, зафиксированного 21.11. и 01.12. 2016 г., 17.01.2017 г., без явлений масс - эффекта и накопления контрастного вещества, прежними размерами.

Учитывая отсутствие клинической динамики, инволюцию нейровизуализационных данных с

формированием резидуальных очаговых изменений, прекращен мониторинг в кабинете рассеянного склероза. Медико – экспертной комиссией пациент признан инвалидом 3 группы бессрочно в виду наличия стойкого нарушения функции ходьбы. Наблюдается неврологом и инфекционистом по месту жительства.

Лайм-боррелиоз – мультисистемное заболевание, часто приводящее к необратимой инвалидизации при отсутствии этиотропной терапии. Настороженность по отношению к ЛБ позволяет своевременно выявить заболевание, определить терапевтическую тактику, сохранить функцию систем-мишеней. Серологическая диагностика боррелиоза является обязательным исследованием при верификации рассеянного склероза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Cikes N., Bosnifk D. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin/Neurol.* 2008; 110:905-912.
2. Фоменко Н. В. Клещевой боррелиоз: болезнь на всю жизнь? *Наука из первых рук.* 2007;15(3):44–51.
3. Баранова Н. С., Спиринов Н. Н., Буланова В. А. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. *Медицинский совет.* 2012;6:28–35.
4. Миноранская Н. С. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014;1:62–66.
5. Djukic M., Schmidt-Samoa C., Nau R., von Steinbüchel N., Eiffert H., Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur. J. Neurol.* 2011;18(4):547–555.
6. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2010;40(3):248–255.
7. Нефедова В. В., Коренберг Э. И., Горелова Н. Ю., Ковалевский Ю. В. Генетическая гетерогенность *Borrelia garinii* в природном очаге Среднего Урала. *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН.* 2007;(3):139–142.
8. Фадеева И. А., Коренберг Э. И., Нефедова В. В., Андрейчук Ю. В., Марков А. В., Шагинян

И. А. Генетическая гетерогенность *Borrelia afzelii* в природном очаге Среднего Урала. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006;(3):27–30.

9. Кобысь Т. А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(4):7–14.

10. Спиринов Н. Н., Баранова Н. С., Фадеева О. А., Шипова Е. Г., Степанов И. О. Дифференциальная диагностика первично-прогрессирующего рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелита. Вестник ИвГМА. 2011;16(4):33–36.

11. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M. S., Fujihara K., Galetta S. L., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Marrie R. A., Miller A. E., Miller D. H., Montalban X., Mowry E. M., Sorensen P. S., Tintoré M., Traboulsee A. L., Trojano M., Uitdehaag B. M. J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B. G., Reingold S. C., Cohen J. A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):162–173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

12. Agarwal R., Sze G. Neuro-Lyme Disease: MR Imaging Findings. *Radiology RSNA*. 2009;253(1):167–173. doi:10.1148/radiol.2531081103.

13. Kristoferitsch W. Neurologic manifestations in Lyme borreliosis. *Clin Dermatol*. 1993;11:393–400.

14. Баранова Н. С. Поражение нервной системы при хроническом лайм-боррелиозе: Дис... док. мед. наук. Москва; 2013. Доступно по: <https://www.dissertcat.com/content/porazhenie-nervnoisistemy-pri-khronicheskom-laim-borrelioze>. Ссылка активна на 11.05.2020.

15. Heller J., Holzer G., Schimrigk K. Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis. *J. Neurol*. 1990;237(8):465–470.

16. Szczepanski A., Benach J. L. Lyme borreliosis: host responses to *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Invest.* 1990;85:1637–1647.

REFERENCES

1. Cikes N., Bosnifk D. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin/Neurol*. 2008; 110:905-912.

2. Fomenko N. V. Tick-borne borreliosis: a disease for life? *First-hand science*. 2007;15(3):44-51.

3. Baranova N. S., Spirin N. N., Bulanov V. A. Damage to the nervous system in chronic Lyme borreliosis. *Medical Council*. 2012;6:28-35.

4. Minoranskaya N. S. Clinical and diagnostic aspects of neuroborreliosis. *Siberian Medical Review*. 2014;1:62-66.

5. Djukic M., Schmidt-Samoa C., Nau R., von Steinbüchel N., Eiffert H., Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur. J. Neurol*. 2011; 18(4):547–555.

6. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2010;40(3):248–255.

7. Nefedova V. V., Korenberg E. I., Gorelova N. Yu., Kovalevsky Yu. V. Genetic heterogeneity of *Borrelia garinii* in the natural focus of the Middle Urals. *Bulletin of the VSNC SB RAMS*. 2007;(3):139-142.

8. Fадеева И. А., Korenberg E. I., Nefedova V. V., Andreychuk Yu. V., Markov A.V., Shaginyan I. A. Genetic heterogeneity of *Borrelia afzelii* in the natural focus of the Middle Urals. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2006;(3):27-30.

9. Kobys T. A. Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2016;9(4):7-14.

10. Spirin N. N., Baranova N. S., Fадеева О. А., Шипова Е. Г., Степанов И. О. Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis and chronic borreliosis encephalomyelitis. *IvGMA Bulletin*. 2011;16(4):33-36.

11. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M. S., Fujihara K., Galetta S. L., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Marrie R. A., Miller A. E., Miller D. H., Montalban X., Mowry E. M., Sorensen P. S., Tintoré M., Traboulsee A. L., Trojano M., Uitdehaag B. M. J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B. G., Reingold S. C., Cohen J. A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):162–173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

12. Agarwal R., Sze G. Neuro-Lyme Disease: MR Imaging Findings. *Radiology RSNA*. 2009;253(1):167–173. doi:10.1148/radiol.2531081103.

13. Kristoferitsch W. Neurologic manifestations in Lyme borreliosis. *Clin Dermatol*. 1993;11:393–400.

14. Baranova N. S. Lesion of the nervous system in chronic lyme-borreliosis: Dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2013. Available at: <https://www.dissertcat.com/content/porazhenie-nervnoisistemy-pri-khronicheskom-laim-borrelioze>. Accessed 11.05.2020.

15. Heller J., Holzer G., Schimrigk K. Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis. *J. Neurol*. 1990;237(8):465–470.

16. Szczepanski A., Benach J. L. Lyme borreliosis: host responses to *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Invest.* 1990;85:1637–1647.

УДК: 616.12-008.318.1+616.06+616.9

DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-4-62-68

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Иванченко В. С., Горянская И. Я., Абляметова Э. С., Рябчиков Н. С.

Кафедра внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Иванченко Вера Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», e-mail: vera.ivanchenko.89@yandex.ru

For correspondence: Ivanchenko Vera Sergeevna, PhD, Department of Internal Medicine 1, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: vera.ivanchenko.89@yandex.ru

Information about authors:

Ivanchenko V. S., <http://orcid.org/0000-0002-4595-8357>

Goryanskaya I. Ya., <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>

Ablyametova E. S., <https://orcid.org/0000-0003-4058-6256>

Ryabchikov N. S., <https://orcid.org/0000-0002-3003-2930>

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказала огромное влияние на общественное здравоохранение в связи с многообразием клинических проявлений и высокой вероятностью развития осложнений. В данной статье мы рассматриваем нарушения ритма сердца, как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, а также обсуждаем основные патофизиологические механизмы аритмогенеза. Отдельную категорию составляют нарушения ритма сердца при COVID-19, связанные с побочными эффектами проводимой терапии, в частности, связанные с применением противомаларийных препаратов, антибиотиков и противовирусных препаратов. Актуальная информация по данной проблеме также описана в представленной статье.

Ключевые слова: COVID-19, нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, синусовая тахикардия

CARDIAC ARRHYTHMIAS ASSOCIATED WITH THE NOVEL CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

Ivanchenko V. S., Goryanskaya I. Ya., Ablyametova E. S., Ryabchikov N. S.

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

SUMMARY

The novel coronavirus disease (COVID-19) has had a huge impact on public health due to the variety of clinical manifestations and increased risk of complications. In recent article we describe cardiac arrhythmias as one of the most common cardiovascular complications of COVID-19, we also discuss the main pathophysiological mechanisms of arrhythmogenesis. A separate category represents cardiac arrhythmias in COVID-19 patients associated with side effects of ongoing therapy, in particular, with administration of antimalarial drugs, antibiotics and antiviral drugs. Up-to-date information on this issue is also presented in this article.

Key words: COVID-19, cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, sinus tachycardia

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острое тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. В данный момент заболеваемость COVID-19 достигла уровня пандемии. Хотя COVID-19 является преимущественно респираторной патологией, часто среди пациентов наблюдаются осложнения со стороны различных систем и органов. В частности, среди сердечно-сосудистых проявлений COVID-19 встречаются следующие: острые миокардиты, инфаркт миокарда и тромбоэмболии, сердечная недостаточность, а также нарушения ритма сердца [1].

Несмотря на то, что клинические исследования особенностей течения и возникновения сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 ак-

тивно продолжают, в настоящее время собрано недостаточное количество данных, указывающих на частоту аритмий среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, а также среди реконвалесцентов инфекции [2]. По результатам крупного когортного исследования с участием 700 пациентов с установленным диагнозом COVID-19 было зарегистрировано 9 эпизодов остановки сердца, 25 эпизодов фибрилляции предсердий, 10 эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и 9 эпизодов брадиаритмий [3]. В одном из метаанализов у 9,3% из 5815 пациентов, наблюдаемых по поводу COVID-19, были зафиксированы нарушения сердечного ритма, что указывает на высокую распространенность аритмий среди данных пациентов [4].

Наиболее распространенной аритмией, наблюдаемой у больных коронавирусной инфекцией, является фибрилляция/трепетание предсердий. Так, ретроспективный анализ 3970 госпитализаций больных COVID-19 установил, что фибрилляция/трепетание предсердий наблюдались у 10% всех пациентов и у 4% пациентов, у которых ранее не было зафиксировано наличие наджелудочковых тахиаритмий. В ряде исследований было продемонстрировано, что впервые возникшие фибрилляция/трепетание предсердий являлись неблагоприятным прогностическим признаком, так как достоверно увеличивали риск летального исхода у пациентов с COVID-19 [5]. Другие виды суправентрикулярных аритмий, по данным когортных исследований, встречались значительно реже [6].

Синусовая тахикардия также является высоко распространенным нарушением ритма сердца у пациентов с COVID-19 как в остром периоде, так и в период реконвалесценции [1]. По мнению ученых, синусовая тахикардия, возникающая на фоне COVID-19, является признаком дисфункции автономной нервной системы в следствие дисбаланса симпатической и парасимпатической регуляции. Так, в когортном исследовании 200 пациентов с симптомами тахикардии, которые сохранялись в течении 3 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19, у 17% исследуемых была зарегистрирована постуральная ортостатическая тахикардия или неадекватная синусовая тахикардия. Обращает на себя внимание тот факт, что у этих пациентов не было выявлено структурных заболеваний сердца, но присутствовала сниженная толерантность к физической нагрузке в тесте с 6-минутной ходьбой и нарушенная вариабельность сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы [7].

Что касается желудочковых нарушений ритма, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую экстрасистолию, то, по сравнению с наджелудочковыми нарушениями ритма, они встречаются значительно реже [8]. По данным ряда исследований, желудочковая тахикардия наиболее часто наблюдается у пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, диабет, ишемическую болезнь сердца. Более того, возникновение желудочковой тахикардии вероятно связано с ятрогенными факторами, такими как применение перmissive гипертонии, возникновение на фоне лечения электролитного дисбаланса и прямое действие некоторых лекарственных средств, применяемых при COVID-19 [9].

Таким образом, результаты большинства современных исследований указывают на наличие

устойчивой взаимосвязи заболевания COVID-19 с возникновением аритмий.

Механизмы аритмогенеза при COVID-19

В патогенезе аритмий при COVID-19 принимают участие множество факторов, действующих напрямую на сердечную мышцу или опосредованно нарушая работу других органов и систем [10]. Ниже перечислены основные патофизиологические механизмы развития аритмий при COVID-19.

1. Инфекция SARS-CoV-2 связана с тяжелым системным воспалением и неспецифической гиперактивацией иммунной системы, что приводит к развитию цитокинового шторма. Провоспалительные цитокины оказывают возбуждающее влияние на центры симпатической нервной системы в гипоталамусе, что приводит к их гиперактивации, и как следствие к развитию тахиаритмий. Было показано, что некоторые из воспалительных маркеров, в частности интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли α и ИЛ-1, продлевают потенциал действия желудочков, что также может быть фактором аритмогенеза [11]. К тому же отмечено непосредственное влияние ИЛ-1,6 на экспрессию и функциональную активность калиевых и кальциевых каналов кардиомиоцитов [1].

2. Отмечается непосредственное цитотоксическое действие вируса на миокард с развитием вирусного миокардита. Способность SARS-CoV-2 реплицироваться в клетках миокарда объясняется тем, что до 7,5% кардиомиоцитов и перикардиальных клеток коронарных сосудов экспрессируют рецепторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) – 2 и нейропилина-1, которые являются основными местами связывания вируса с клеткой хозяина [12]. При исследовании микропрепаратов миокарда, полученных при вскрытии 21 пациента, умерших от дыхательной недостаточности при COVID-19, у 18 из них были обнаружены интерстициальные лимфомакрофагальные инфильтрации, подтверждающие наличие вирусного миокардита [13]. Развитие миокардита сопровождается повреждением элементов проводящей системы сердца, а также микроваскулярной ишемией, приводя к разрушению щелевых контактов между рабочими кардиомиоцитами, следствием чего является нарушение нормального ритмогенеза и появление аритмий [1].

3. Электролитные нарушения и задержка жидкости, возникающие на фоне острого повреждения почек, также часто наблюдаются у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. В частности, существенные изменения плазменной концентрации калия, магния, кальция и фосфора могут значительно увеличить риск развития аритмий, а также усугубить уже существующие нарушения проводимости [1]. Помимо этого, хо-

рошо установленным фактором риска развития сердечных аритмий является ишемия миокарда. Ишемия кардиомиоцитов приводит к увеличению внеклеточного содержания калия и внутриклеточного содержания кальция, что способствует изменению потенциала действия клеточной мембраны и, как следствие, к возникновению аритмии [11].

4. Острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс синдром, возникающие на фоне тяжёлого течения COVID-19, приводят к развитию гипоксии, на фоне которой в клетках, в частности в кардиомиоцитах, активируются процессы анаэробного окисления (гликолиза), вследствие чего происходит накопление ионов водорода внутри клетки и с развитием внутриклеточного ацидоза. Сдвиг pH вызывает изменение конформации ионных каналов, представляющих собой белковые макромолекулы, что приводит к нарушению их морфофункциональной целостности, провоцируя аритмогенез [1].

5. Развитие синдрома системного воспалительного ответа при COVID-19, связанного с гиперактивацией иммунной системы и эндотоксемией, создает условия для развития эндотелиальной дисфункции за счет повреждения эндотелиоцитов, что влечет за собой высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов и проагрегантов. Это способствует развитию тромботической микроангиопатии коронарных сосудов, что вторично проявляется ишемией различных отделов миокарда, в том числе, проводящей системы сердца, создавая предпосылки к возникновению аритмий [2].

6. Наконец, повышение температуры тела и стрессовая реакция пациента на фоне заражения COVID-19 приводит к повышению тонуса симпатического отдела нервной системы и увеличению синтеза катехоламинов, что также провоцирует нарушения ритма сердца [10].

7. В дополнение к вышеперечисленному, лекарственные препараты, среди которых гидроксихлорохин и азитромицин, применяемые в лечении COVID-19, повышают риск возникновения аритмий. Данные препараты обладают ингибирующим действием на калиевые каналы мембраны кардиомиоцита, в результате чего происходит нарушение фазы поздней быстрой реполяризации с последующим удлинением потенциала действия желудочков и возникновением ранних деполяризаций, что соответственно приводит к удлинению интервала QT на электрокардиограмме и существенно повышает риск развития фатальных желудочковых аритмий по типу «torsade de point's» [14].

Таким образом, нарушения ритма сердца, развивающиеся при COVID-19, можно условно разделить на две большие группы: аритмии, непо-

средственно связанные с COVID-19, а также аритмии, возникающие на фоне проводимой терапии [1]. Среди аритмий первой группы наиболее часто встречаются синусовая тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий, реже – желудочковая тахикардия. Ко второй группе аритмий чаще всего относятся синусовая брадикардия и атриоventрикулярные блокады, реже – желудочковые нарушения ритма.

Аритмии, ассоциированные с медикаментозным лечением COVID-19

Терапевтическое лечение COVID-19 может включать введение ряда фармакологических препаратов, включая хлорохин, гидроксихлорохин, противовирусные препараты, макролиды и моноклональные антитела. На основании имеющихся данных такие препараты, как хлорохин, гидроксихлорохин, ремдесивир и азитромицин, могут вызывать удлинение интервала QT, оказывать прямое цитотоксическое действие на кардиомиоциты, следствием чего может быть появление злокачественных аритмий [15].

Всё чаще регистрируются случаи удлинения интервала QT при терапии гидроксихлорохином и азитромицином, как в комбинации, так и в составе монотерапии. Так, в исследовании группы учёных из Ирана была отмечена стойкая связь между началом применения комбинации гидроксихлорохина с азитромицином и удлинением интервала QT. Отдельно изучались пациенты, находящиеся на монотерапии гидроксихлорохином и группа, получающая комбинацию двух препаратов. Более выраженное удлинение интервала QT отмечалось в группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии (QTc 464-520 мс), по сравнению с теми, кто получал только гидроксихлорохин (QTc 460-505 мс, $p=0,488$) [16]. Другое исследование, проведённое коллегами из Нидерландов, также подтвердило роль хлорохина в удлинении интервала QT. Так, у 80% пациентов, получавших хлорохин, через 48 часов регистрировалось удлинение интервала QTc в среднем на 33 мс, у четверти из них удлинение составило до 60 мс, а продолжительность самого интервала QTc доходила до 520 мс, что являлось значительным фактором риска злокачественных аритмий [17].

Другим препаратом, который активно применяется при лечении COVID-19, является противовирусный препарат ремдесивир, который ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, необходимую для репликации вируса. Поскольку ремдесивир широко используется при лечении новой коронавирусной инфекции, многие исследования подтверждают его общий профиль безопасности. Однако, в последний год появилось большое количество сообщений о кардиотоксичности данного препарата и возникновении ремде-

сивир-индуцированной брадиаритмии [18]. Так, в одном из исследований была отмечена стойкая связь возникновения синусовой брадикардии с инициацией терапией ремдесивиром. Исследование включало в себя анализ двух пациентов в возрасте 54 лет, которые были госпитализированы в стационар с положительным результатом ПЦР-теста на COVID-19. С момента госпитализации каждый из пациентов получал лечение, включающее цефтриаксон, азитромицин, дексаметазон и ремдесивир в средней терапевтической дозировке. Спустя 2-3 суток от начала терапии у каждого из обследуемых регистрировалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 35 – 57 уд/мин. Длительность течения подобной аритмии коррелировала с длительностью терапии ремдесивиром, и у пациентов возвращение к нормальному ритму происходило в течение 2-3 дней после отмены препарата [19].

Ещё один случай тяжёлой брадиаритмии был зафиксирован врачами из Флориды. Пациентка 78 лет, не имевшая в анамнезе случаи аритмий, была госпитализирована в стационар с положительным ПЦР-тестом на COVID-19. Спустя 20 часов после начала терапии (ремдесивир, цефтриаксон, азитромицин) у пациентки развилась симптоматическая брадикардия до 38 уд/мин с гипотонией до 70/50 мм рт ст. После отмены ремдесивира была проведена терапия допамином с положительной динамикой. Впоследствии пациентка продолжила лечение без ремдесивира. При этом гемодинамических нарушений больше не отмечалось [18].

Возможное кардиотоксичное действие ремдесивира объясняется тем, что, являясь пролекарством, в организме препарат метаболизируется в активную форму в виде трифосфата, который структурно близок к эндогенной аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ). АТФ и её метаболиты оказывают опосредованный отрицательный хроно- и дромотропный эффекты, повышая тонус окончаний блуждающего нерва в сердце, который имеет связи с синоатриальным и атриовентрикулярным узлами проводящей системы сердца [18].

В другом ретроспективном исследовании анализировались данные четырёх пациентов, госпитализированных с лабораторно подтверждённым тяжёлым острым респираторным синдромом, связанным с COVID-19. У двух пациентов были в анамнезе ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, однако ни у одного из четырёх пациентов не было в анамнезе эпизодов тахикардии или брадиаритмий. Все пациенты находились на механической вентиляции по жизненным показаниям и получали внутривенные инфузии пропופола, фентанила и дексмететомидина в индивидуальных дозировках, в результате чего спустя 2 часа у трёх пациентов была зарегистрирована

синусовая брадикардия до 42 – 55 уд/мин, которая разрешилась спустя 5 часов после отмены дексмететомидина, но с сохранением введения пропופола и фентанила. У одного пациента синусовая брадикардия возникла только спустя трое суток от начала инфузии препаратов. Спустя 7 дней после восстановления ритма пациентам вновь была проведена инфузия дексмететомидина, что не сопровождалось развитием брадиаритмии. Таким образом, явной корреляции приёма данных препаратов с развитием брадикардии в исследовании установлено не было [20].

В качестве экспериментального лечения COVID-19 также использовалась комбинация лопинавира с ритонавиром, опыт применения которой был в период предыдущих эпидемий, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV [21;22]. У 22% из 41 пациента с тяжёлым течением COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, была зарегистрирована брадиаритмия с одной степенью атриовентрикулярной блокады третьей степени. Эти эпизоды брадиаритмии ассоциировались с терапией лопинавиром/ритонавиром, поскольку они начались в течение 48 часов после инициации и разрешились после прекращения данной терапии, при этом среди пациентов, не получавших лопинавир/ритонавир, случаев брадиаритмии зарегистрировано не было [23]. В настоящее время лопинавир/ритонавир не рекомендуется для лечения COVID-19, так как ни в одном исследовании не было продемонстрировано положительных результатов в отношении смертности или улучшения клинического состояния пациентов.

Высокие дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС) также часто используются в лечении, учитывая их продемонстрированное преимущество в отношении улучшения прогноза у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [24]. Как правило, системные ГКС не повышают риск злокачественных аритмий, однако у пациентов, получающих высокие дозы ГКС в течение минимум одного месяца, они способны повышать риск развития фибрилляции предсердий [25].

Применение рекомбинантных моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, среди которых тоцилизумаб, зарекомендовало себя с положительных позиций в виду мощного противовоспалительного эффекта у пациентов с COVID-19. Более того, антагонисты рецептора ИЛ-6 могут несколько укорачивать интервал QTc, что уменьшает риск фатальных аритмий [26].

Вышесказанное свидетельствует о том, что медикаментозно-индуцированные аритмии занимают важное место в вопросах, затрагивающих терапию новой коронавирусной инфекции, являясь предметом дополнительных исследований.

Особенности терапии COVID-19 складываются из индивидуальной комплексной оценки состояния пациента и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения ритма сердца, а также учитывая состояние функциональной активности печени и почек. В ряде описанных исследований особенно выраженные формы нарушений сердечного ритма отмечались у пациентов с имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями и артериальной гипертензией, а также при наличии хронической болезни почек, что приводило к замедлению метаболизма лекарственных препаратов и пролонгированию их действия, усугубляя побочные эффекты [1].

Таким образом, сердечно-сосудистые осложнения занимают ведущее место среди осложнений новой коронавирусной инфекции. Они являются следствием прямого действия вируса на сердечно-сосудистую систему, а также опосредованного механизма за счет синдрома системного воспалительного ответа и стрессовой реакции организма. Отдельную категорию осложнений занимают медикаментозные, которые являются следствием побочных эффектов лекарственных препаратов, используемых в лечении новой коронавирусной инфекции. Основные среди них – противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), предотвращающие развитие цитокинового шторма за счёт иммуносупрессивного эффекта; макролиды (азитромицин), используемые для профилактики вторичных бактериальных инфекций; а также препараты с противовирусным действием - ремдесивир, даунавивир.

Исходя из вышесказанного, представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в области нарушений сердечного ритма, связанных, как непосредственно с заболеванием COVID-19, так и с медикаментозной терапией инфекции, с целью наиболее точного понимания связи возникновения осложнений у определённых групп пациентов, а также поиска решений, позволяющих их избежать и подобрать ту комбинацию препаратов, положительные эффекты которой будут значительно превышать нежелательные реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pandat S., Zhu Z., Fuentes-Rojas S., Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(5):73-82. doi:10.14797/mdcvj.1039
2. Varkey J. N., Frishman W. H. Arrhythmogenesis and COVID-19. *Cardiol Rev.* 2021; 29(6): 289-291. doi:10.1097/CRD.0000000000000407.
3. Bhatla A., Mayer M. M., Adusumalli S. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-1444. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016
4. Manolis A. S., Manolis A. A., Manolis T. A., Apostolopoulos E. J., Papatheou D., Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):451-460. doi:10.1016/j.tcm.2020.08.002.
5. Ip R. J., Ali A., Baloch Z. Q. Atrial Fibrillation as a Predictor of Mortality in High Risk COVID-19 Patients: A Multicentre Study of 171 Patients. *Heart Lung Circ.* 2021;30(8):1151-1156. doi:10.1016/j.hlc.2021.02.010.
6. Yarmohammadi H., Morrow J. P., Dizon J. Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021;147:52-57. doi:10.1016/j.amjcard.2021.01.039.
7. Arano L. J., Bazan V., Lladós G. Inappropriate sinus tachycardia in post-covid-19 Syndrome. *Europace.* 2021;23:114-116. doi:10.1038/s41598-021-03831-6.
8. Cho J. H., Namazi A., Shelton R. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States. *PLoS One.* 2020;15(12). doi:10.1371/journal.pone.0244533.
9. Abrams M. P., Coromilas E. J., Wan E. Y., Rubin G. A., Garan H., Dizon J. M. Malignant ventricular arrhythmias in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 without significant structural heart disease. *HeartRhythmCaseRep.* 2020;6(11):858–862. doi:10.1016/j.hrcr.2020.08.017.
10. Long B., Brady W. J., Bridwell R. E. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:96-103. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.060.
11. Lavelle M. P., Desai A. D., Wan E. Y. Arrhythmias in the COVID-19 patient. *Heart Rhythm O2.* 2022;3(1):8-14. doi:10.1016/j.hroo.2022.01.002.
12. Magadam A., Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells.* 2020;9(11):2508. doi:10.3390/cells9112508.
13. Basso C., Leone O., Rizzo S. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur*

Heart J. 2020;41(39):3827-3835. doi:10.1093/eurheartj/ehaa664

14. Giudicessi J. R., Noseworthy P. A., Friedman P. A., Ackerman M. J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *MayoClinProc.* 2020;95(6):1213–1221. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.

15. Vitiello A., Ferrara F. Risk of drug-induced cardiac arrhythmia during COVID-19 therapeutic treatment. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):103. doi:10.1186/s43044-021-00228-8.

16. Eftekhar S. P., Kazemi S., Barary M., Javanian M., Ebrahimpour S., Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther.* 2021;2021:6683098. doi:10.1155/2021/6683098.

17. Becker M. L., Snijders D., van Gemeren C. W., Kingma H. J., van Lelyveld S. Fl., Giezen T. J. QTc Prolongation in COVID-19 Patients Using Chloroquine. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(4):314-321. doi:10.1007/s12012-020-09621-2.

18. Jacinto J. P., Patel M., Goh J., Yamamura K. Remdesivir-induced symptomatic bradycardia in the treatment of COVID-19 disease. *Heart Rhythm Case Rep.* 2021;7(8):514-517. doi:10.1016/j.hrcr.2021.05.004.

19. Maheshwari M., Athiraman H. Bradycardia Related to Remdesivir During COVID-19: Persistent or Permanent? *Cureus.* 2021;13(11):e19919. doi:10.7759/cureus.19919.

20. Amaratunga E. A., Corwin D. S., Moran L., Snyder R. Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm? *Cureus.* 2020;12(6):e8599. doi:10.7759/cureus.8599.

21. Chu C. M., Cheng V. C., Hung I. F. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.

22. Kim U. J., Won E. J., Kee S. J., Jung S. I., Jang H. C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21(5):455-9. doi:10.3851/IMP3002.

23. Beyls C., Martin N., Hermida A., Abou-Arab O., Mahjoub Y. Lopinavir-Ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(8):e008798. doi:10.1161/CIRCEP.120.008798.

24. Horby P., Lim W. S., Emberson J. R. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.

25. van der Hoof C. S., Heeringa J., Brusselle G. G. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1016-20. doi:10.1001/archinte.166.9.1016.

26. Lazzarini P. E., Boutjdir M., Capecchi P. L. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation.* 2020;142(1):7-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.

REFERENCES

1. Pandat S., Zhu Z., Fuentes-Rojas S., Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(5):73-82. doi:10.14797/mdcvj.1039

2. Varkey J. N., Frishman W. H. Arrhythmogenesis and COVID-19. *Cardiol Rev.* 2021; 29(6): 289-291. doi:10.1097/CRD.0000000000000407

3. Bhatla A., Mayer M. M., Adusumalli S. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-1444. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016

4. Manolis A. S., Manolis A. A., Manolis T. A., Apostolopoulos E. J., Papatheou D., Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):451-460. doi:10.1016/j.tem.2020.08.002

5. Ip R. J., Ali A., Baloch Z. Q. Atrial Fibrillation as a Predictor of Mortality in High Risk COVID-19 Patients: A Multicentre Study of 171 Patients. *Heart Lung Circ.* 2021;30(8):1151-1156. doi:10.1016/j.hlc.2021.02.010

6. Yarmohammadi H., Morrow J. P., Dizon J. Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021;147:52-57. doi:10.1016/j.amjcard.2021.01.039

7. Arano L. J., Bazan V., Lladós G. Inappropriate sinus tachycardia in post-covid-19 Syndrome. *Europace.* 2021;23:114-116. doi:10.1038/s41598-021-03831-6.

8. Cho J. H., Namazi A., Shelton R. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States. *PLoSOne.* 2020;15(12). doi:10.1371/journal.pone.0244533

9. Abrams M. P., Coromilas E. J., Wan E. Y., Rubin G. A., Garan H., Dizon J. M. Malignant ventricular arrhythmias in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 without significant structural heart disease. *HeartRhythmCaseRep.* 2020;6(11):858–862. doi:10.1016/j.hrcr.2020.08.017

10. Long B., Brady W. J., Bridwell R. E. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:96-103. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.060.

11. Lavelle M. P., Desai A. D., Wan E. Y. Arrhythmias in the COVID-19 patient. *Heart Rhythm* 2022;3(1):8-14. doi:10.1016/j.hrroo.2022.01.002
12. Magadam A., Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells* 2020;9(11):2508. doi:10.3390/cells9112508.
13. Basso C., Leone O., Rizzo S. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020;41(39):3827-3835. doi:10.1093/eurheartj/ehaa664
14. Giudicessi J. R., Noseworthy P. A., Friedman P. A., Ackerman M. J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *MayoClinProc* 2020;95(6):1213–1221. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
15. Vitiello A., Ferrara F. Risk of drug-induced cardiac arrhythmia during COVID-19 therapeutic treatment. *Egypt Heart J* 2021;73(1):103. doi:10.1186/s43044-021-00228-8
16. Eftekhari S. P., Kazemi S., Barary M., Javanian M., Ebrahimpour S., Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther* 2021;2021:6683098. doi:10.1155/2021/6683098.
17. Becker M. L., Snijders D., van Gemeren C. W., Kingma H. J., van Lelyveld S. Fl., Giezen T. J. QTc Prolongation in COVID-19 Patients Using Chloroquine. *Cardiovasc Toxicol* 2021;21(4):314-321. doi:10.1007/s12012-020-09621-2.
18. Jacinto J. P., Patel M., Goh J., Yamamura K. Remdesivir-induced symptomatic bradycardia in the treatment of COVID-19 disease. *Heart Rhythm Case Rep* 2021;7(8):514-517. doi:10.1016/j.hrcr.2021.05.004.
19. Maheshwari M., Athiraman H. Bradycardia Related to Remdesivir During COVID-19: Persistent or Permanent? *Cureus* 2021;13(11):e19919. doi:10.7759/cureus.19919.
20. Amaratunga E. A., Corwin D. S., Moran L., Snyder R. Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm? *Cureus* 2020;12(6):e8599. doi:10.7759/cureus.8599.
21. Chu C. M., Cheng V. C., Hung I. F. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252-6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
22. Kim U. J., Won E. J., Kee S. J., Jung S. I., Jang H. C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21(5):455-9. doi:10.3851/IMP3002.
23. Beyls C., Martin N., Hermida A., Abou-Arab O., Mahjoub Y. Lopinavir-Ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(8):e008798. doi:10.1161/CIRCEP.120.008798.
24. Horby P., Lim W. S., Emberson J. R. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
25. van der Hoof C. S., Heeringa J., Brusselle G. G. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1016-20. doi:10.1001/archinte.166.9.1016.
26. Lazzerini P. E., Boutjdir M., Capocchi P. L. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation* 2020;142(1):7-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Манухин И. Б.¹, Хрущ Л. В.²

¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, 20, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Павлово-Посадская ЦРБ», 142500, ул. Карла Маркса 6, Павловский Посад, Россия

Для корреспонденции: Хрущ Людмила Вадимовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: dr.khrushch@yandex.ru

For correspondence: Lyudmila V. Khrushch, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: dr.khrushch@yandex.ru

Information about authors:

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Khrushch L. V., <https://orcid.org/0000-0002-9572-6183>

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия представляет собой грозное осложнение беременности, играющее одну из ключевых ролей в структуре причин материнской и перинатальной смертности. Существующие модели скрининга основываются на калькуляции рисков по данным клинико-анамнестических факторов и определении уровня биомаркеров. Дальнейшее изучение звеньев патогенеза этого заболевания и возможных прогностических комбинаций позволит повысить эффективность и экономическую доступность выявления группы высокого риска по развитию преэклампсии. В статье проведен обзор литературы по проблеме раннего прогнозирования преэклампсии. Выделены ведущие факторы риска, ассоциированные с развитием данного осложнения беременности. Описаны современные представления об этиологии и патогенезе. Отмечена роль биохимических маркеров для прогнозирования преэклампсии. Описаны наиболее перспективные предикторы и их комбинации, которые могут быть использованы для раннего выявления группы высокого риска по развитию преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, биомаркеры.

PREECLAMPSIA: ETIOPATHOGENESIS AND EARLY PROGNOSIS POSSIBILITIES

Manukhin I. B.¹ Khrushch L. V.²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Central District Hospital of Pavlovsky Posad, Pavlovsky Posad, Russia

SUMMARY

Preeclampsia is a formidable complication of pregnancy, which plays one of the key roles in the structure of causes of maternal and perinatal mortality. Existing screening models are based on the calculation of risks according to clinical and anamnestic factors and the determination of the level of biomarkers. Further study of the links of the pathogenesis of this disease and possible prognostic combinations will increase the efficiency and economic accessibility of identifying a high-risk group for the development of preeclampsia. The article presents a review of the literature on the problem of early diagnosis of the preeclampsia. The leading risk factors associated with the development of this pregnancy complication have been identified. Modern concepts of etiology and pathogenesis are described. The role of biochemical markers in predicting preeclampsia is noted. The most promising predictors and their combinations that can be used for early detection of a high-risk group of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, pregnancy, biomarkers.

Преэклампсия представляет собой грозное осложнение беременности, играющее одну из ключевых ролей в структуре причин материнской и перинатальной смертности [1].

Согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.» 2021 года под преэклампсией понимают осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или

ДАД ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Основными факторами риска являются: преэклампсия в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, антифосфолипидный синдром и ожирение, а также пожилой возраст матери, хронические заболевания почек в анамнезе и использование вспомогательных репродуктивных технологий [2; 3]. Есть данные о взаимосвязи беременности плодом с

трисомией 13 с более высоким риском развития преэклампсии. Изучается генетическая предрасположенность к развитию данного осложнения беременности [4].

Несмотря на большое количество исследований, патогенез преэклампсии до конца не изучен. Большинство авторов едины во мнении, что осложнение является полиэтиологичным и ведущая роль принадлежит плаценте и ее патологии [5; 6].

Основная гипотеза патогенеза основывается на предположении, что в первые недели беременности возникает какая-то иммунная дезадаптация между матерью и плодом. В результате этих нарушений происходят изменения, которые включают 2 стадии [7]. Предполагается, что на первой стадии развивается аномальная плацентация, в результате неполноценной пролиферации, миграции и инвазии клеток цитотрофобласта. Это приводит к неадекватному ремоделированию спиральных артерий и впоследствии к нарушению плацентарной перфузии и развитию оксидантного стресса [8; 9]. Хроническая гипоксия способствует усилению процессов апоптоза и некроза в плаценте [10].

На второй стадии возникает реакция на эндотелиальную дисфункцию, нарушается баланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что способствует системному эндотелиозу. В результате этих изменений наблюдается появление клинических симптомов преэклампсии [11].

Однако в последнее время эта теория подвергается критике, так как есть мнение, что этиопатогенез преэклампсии не может быть ограничен только нарушениями со стороны трофобласта [12]. В некоторых случаях решающее значение могут иметь конституционные материнские факторы, генетика, наличие ожирения [13].

В последние десятилетия работы многих ученых посвящены поиску биохимических предикторов для раннего прогнозирования преэклампсии. Исследования направлены на изучение звеньев патогенеза и корреляции уровней биологических маркеров, участвующих в его реализации [14].

Наиболее изученными предикторами преэклампсии в настоящее время являются VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), PlGF (плацентарный фактор роста) и sFlt1 (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1), источником которых является плацента. Комплексное взаимодействие этих факторов необходимо для ангиогенеза, а также для регуляции выживаемости и функционирования клеток трофобласта [15]. Плацента также синтезирует растворимую изоформу flt-1, которая действует как антиангиогенный фактор, нейтрализуя PlGF и VEGF. В результате исследований было доказано, что более высокая экспрессия sflt-1 и снижение уровней

PlGF и VEGF ассоциированы с высоким риском развития преэклампсии [16; 17]. Из-за развивающегося дисбаланса ангиогенных факторов после 25 недель беременности у женщин с последующей преэклампсией, отношение sflt-1 / PlGF было признано надежным маркером высокого риска развития преэклампсии.

Компания Рош провела крупное исследование по прогнозированию краткосрочного результата у беременных с подозрением на преэклампсию (PROGNOSIS). Было доказано, что соотношение sFlt-1/PlGF может применяться для краткосрочного прогнозирования у беременных с подозрением на преэклампсию [31]. При двукратном увеличении sFlt-1/PlGF индекса за короткий срок авторы рекомендуют рассмотреть возможность досрочного оперативного родоразрешения в данной ситуации для улучшения материнских и перинатальных исходов [32].

Недавние исследования выявили ассоциацию между повышенным уровнем ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12) и преэклампсией [18]. Для гена, кодирующего ADAM, характерен альтернативный сплайсинг, в результате которого образуются 2 формы белка: длинная мембраносвязанная и короткая растворимая [19]. ADAM12 – представитель семейства ADAM, группы белков, принимающих участие в межклеточных взаимодействиях при оплодотворении, мио- и нейрогенезе. Доказана роль этого белка в нормальном развитии плаценты, а также миграции и инвазии клеток цитотрофобласта.

PP-13 (плацентарный белок-13), предположительно играющий роль в процессах плацентации и ремоделирования спиральных артерий [20]. Низкий уровень этого маркера в I триместре ассоциирован с более высоким риском тяжелого течения ранней преэклампсии. Однако в сыворотке крови пациенток, у которых развивалась преэклампсия, концентрация PP-13 увеличивалась, несмотря на уменьшение его синтеза плацентой. Возможно, выделение PP-13 в материнскую кровь происходит из-за расширения синцитиотрофобластической мембраны [21]. Практическое применение данного маркера в настоящее время является дискуссионным.

Эндоглин (sEng) – это корцептор трансформирующих факторов роста $\beta 1$ и $\beta 3$ (TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 3$) клеточной мембраны эндотелиальных клеток и синцитиотрофобласта. Является участником основных клеточных процессов (миграции, пролиферации, адгезии и апоптоза). Функционирует как модулятор передачи сигналов TGF- β и участвует в ангиогенезе и регуляции сосудистого тонуса. sEng может иметь значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции, являющейся звеном патогенеза преэклампсии [22].

В результате исследований была выявлена связь повышения уровня эндоглина с развитием преэклампсии и корреляция с тяжестью ее течения [23].

P-селектин – это представитель семейства селектинов, являющихся молекулами адгезии клеточной мембраны. Выделяется тромбоцитами и клетками эндотелия. Играет роль в реализации воспалительных реакций и обладает прокоагулянтной активностью [24]. В недавних исследованиях было показано, что повышение уровня растворимого P-селектина в сыворотке до 20 недель беременности предшествовало появлению клинических симптомов преэклампсии [25]. Однако в комбинированном исследовании прогностическая ценность P-селектина и Активина-А была подвергнута критике из-за низкой чувствительности теста (59%).

PAPP-A – (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы), как и ADAM12 представляющий собой металлопротеиназу, источником которой являются трофобласт и децидуальные клетки. Играет важную роль в развитии плаценты, способствует пролиферации и миграции трофобласта, секреции гормонов, поглощению глюкозы и аминокислот и снижению апоптоза [26]. В повседневной практике PAPP-A применяют в рамках биохимического скрининга трисомии, но он также может быть использован как маркер синдрома задержки роста плода. Есть многочисленные данные о снижении концентрации PAPP-A в I триместре у женщин, у которых впоследствии развилась преэклампсия [27]. Благодаря экономической доступности этого маркера исследователи часто его применяют в рамках комбинированного скрининга.

В современной литературе описаны результаты исследований других возможных прогностических маркеров преэклампсии таких, как адипонектин, резистин, чемерин, цистатин С, лептин и другие. Некоторые из них являются перспективными, однако необходимо их дальнейшее изучение [28].

Кроме того, многие авторы сходятся во мнении о необходимости комбинировать определение уровней биохимических маркеров с расчетом клиничко-анамнестических факторов риска [29]. Особое значение рекомендуется уделять измерению среднего АД и доплерометрии маточных артерий [32].

Учеными из Великобритании и Гонконга в 2016 году был разработан и предложен минитест, включающий определение материнских факторов риска, среднего АД и уровня PAPP-A и комбинированный тест, дополненный измерением пульсационного индекса маточных артерий и уровнем сывороточного плацентарного фактора

роста. Предсказательная ценность данных тестов составила 75% и 55%, 60% и 50% соответственно. Авторы надеются, что новые биомаркеры также будут легко интегрироваться в этот алгоритм.

Более поздние исследования выявили существенные ограничения для предложенного комбинированного теста, заключающиеся в большом количестве ложноположительных результатов и в недостаточной эффективности для прогнозирования поздней преэклампсии. При этом поздняя преэклампсия встречается значительно чаще, чем ранняя [33].

Еще одно крупное исследование показало, что комбинация низких концентраций PlGF в сыворотке крови матери в первом триместре беременности, высокого пульсационного индекса маточной артерии и других параметров может выявить 93,1% пациенток, у которых разовьется преэклампсия, требующая родоразрешения до 34 недель [34]. Однако результаты этого исследования основаны на математическом моделировании, полученном при исследовании данных случай-контроль, примененного к большой когорте из почти 7800 пациентов, у которых PlGF измерялся только в группе случай-контроль. Расчетная прогностическая ценность положительного результата составила всего 21,2%, что указывает на то, что примерно у 79% женщин в группе положительных результатов скрининга не разовьется гипертензия во время беременности. Следует отметить, что аналогичный алгоритм оказался недостаточно эффективным в последующем рандомизированном исследовании, проведенном той же исследовательской группой [35].

Таким образом, изученные биомаркеры в настоящее время не могут широко применяться из-за малой доступности или низкой эффективности для прогнозирования преэклампсии. Существующие модели скрининга основываются на калькуляции рисков по данным клиничко-анамнестических факторов и определении уровня PlGF, однако, дальнейшее изучение звеньев патогенеза этого заболевания и возможных прогностических комбинаций позволит повысить эффективность и экономическую доступность выявления группы высокого риска по развитию преэклампсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ причин материнской смертности: рук-во для врачей. Под ред. А.П. Милованова.: Издательство Москва; 2008.
2. Bartsch E., Medcalf K. E., Park A. L., Ray J. G. High Risk of Preeclampsia Identification Group.

Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353. doi:10.1136/bmj.i1753.

3. Jinqqi Q., Bingbing W., Xiuying C., Wei W., Xudong Y. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):136. doi:10.1186/s12958-022-01003-3.

4. Cnattingius S., Reilly M., Pawitan Y., Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A*. 2004;130A:365–371. doi:10.1002/ajmg.a.30257.

5. Christopher W. I., Rachel S., Indranee R., Alan T. N., Suzanne O.: Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;Oct 6;76(14):1690-1702. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.014.

6. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007;28:192-209. doi: 10.1016/j.mam.2007.02.006.

7. Rana S., Granger J., Granger J. P., Karumanchi S. A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

8. Soleymanlou N., Jurisica I., Nevo O., Ietta F., Zhang X., Zamudio S., Post M., Caniggia I.: Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4299-4308. doi:10.1210/jc.2005-0078.

9. Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386–97. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.

10. Hung T. H., Skepper J. N., Charnock-Jones D. S., Burton G. J. Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res*. 2002;90:1274-1281. doi: 10.1161/01.res.0000024411.22110.aa.

11. Chappell L. C., Cluver C. A., Kingdom J., Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398(10297):341–354. doi:10.1016/S0140-6736.

12. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51:970-975. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607.

13. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):32-37. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009.

14. Santo Monte: Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011;5(3):69-77.

15. Tjwa M., Lutun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res*. 2003;314:5-14. doi:10.1007/s00441-003-0776-3.

16. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., Lim K. H., Li J., Mondal S., Libermann T. A., Morgan J. P., Sellke F. W., Stillman I. E., Epstein F. H., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649-658. doi:10.1172/JCI17189.

17. Chung J. Y., Song Y., Wang Y., Magness R. R., Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2484-2490. doi:10.1210/jc.2003-031580.

18. Spencer K., Cowans N. J., Stamatopoulou A. ADAM12 in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn*. 2008;28(212-216). doi: 10.1002/pd.1957.

19. Макаров О. В., Волкова Е. В., Джохадзе Л. С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;1(35-42).

20. Than N. G. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur. J. Biochem*. 2004;271(6):1065-1078. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04004.x.

21. Than N. G. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch*. 2008;453(4):387-400. doi: 10.1007/s00428-008-0658-x.

22. Girardi G. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. 2006;203(90):2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022.

23. Nishizawa H. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe preeclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2011;9:107.

24. Polgar J., Matuskova J., Wagner D. D. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1590-1596. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01373.x

25. Aksoy H., Kumtepe Y., Akcay F., Yildirim A. K. Correlation of Pselectin and lipoprotein(a), and other lipid parameters in preeclampsia. *Clin Exp Med*. 2002;2:39-43. doi:10.1007/s102380200005.

26. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Pringle K. G., Roberts C. T. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating

fetal growth. *J Physiol.* 201;589:7-20. doi: 10.1113/jphysiol.2010.198622. Epub 2010 Oct 4.

27. Bilagi A., Burke D. L. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):705-711. doi: 10.1002/pd.5069. Epub 2017 Jun 16.

28. Sarah L. M., Rani H. Y., Stefen C. K. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. 2022;14:1371–1384. doi:10.2147/IJWH.S283239.

29. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):1071–1097. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020

30. Kenny L. C., Black M. A., Poston L., Taylor R., Myers J. E., Baker P. N. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2014;64(3):644–52. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03578.

31. Verlohren S. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.037.

32. Аверкиева В. С., Лисянская М. В. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии. *Лаборатория ЛПУ.* 2016;8:20-23.

33. O’Gorman Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455.

34. Poon L. C., Kametas N. A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K. H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.

35. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C., O’Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377:613–22. doi:10.1056/NEJMoa1704559

REFERENCES

1. Milovanova, A.P, Analysis of the causes of maternal mortality. M.:Moskva; 2008. (In Russ.).

2. Bartsch E., Medcalf K. E., Park A. L., Ray J. G. High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis

of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353. doi:10.1136/bmj.i1753.

3. Jinqqi Q., Bingbing W., Xiuying C., Wei W., Xudong Y. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):136. doi: 10.1186/s12958-022-01003-3.

4. Cnattingius S., Reilly M., Pawitan Y., Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia:

a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A.* 2004;130A:365–371. doi: 10.1002/ajmg.a.30257.

5. Christopher W. I., Rachel S., Indranee R., Alan T. N., Suzanne O.: Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; Oct 6;76(14):1690-1702. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.014.

6. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:192-209. doi: 10.1016/j.mam.2007.02.006.

7. Rana S., Granger J., Granger J. P., Karumanchi S. A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

8. Soleymanlou N., Jurisica I., Nevo O., Ietta F., Zhang X., Zamudio S., Post M., Caniggia I.: Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4299-4308. doi: 10.1210/jc.2005-0078.

9. Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017; 37(4):386–97. doi:10.1016/j.semnephrol.2017

10. Hung T. H., Skepper J. N., Charnock-Jones D. S., Burton G. J. Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90:1274-1281. doi: 10.1161/01.res.0000024411.22110.aa.

11. Chappell L. C., Cluver C. A., Kingdom J., Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2021;398(10297):341–354. doi:10.1016/S0140-6736.

12. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51:970-975. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607.

13. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30(Suppl A):32-37. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009.

14. Santo Monte: Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine.* 2011;5(3):69-77.

15. Tjwa M., Luttun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res.* 2003;314:5-14. doi:10.1007/s00441-003-0776-3.
16. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., Lim K. H., Li J., Mondal S., Libermann T. A., Morgan J. P., Sellke F. W., Stillman I. E., Epstein F. H., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-658. doi:10.1172/JCI17189.
17. Chung J. Y., Song Y., Wang Y., Magness R. R., Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2484-2490. doi:10.1210/jc.2003-031580
18. Spencer K., Cowans N. J., Stamatopoulou A. ADAM12 in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 2008;28(212-216). doi: 10.1002/pd.1957.
19. Makarov O.V. Prospects for the diagnosis and prognosis of preeclampsia. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2012. 5(1). 35-42. (In Russ.).
20. Than N. G. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur. J. Biochem.* 2004;271(6):1065-1078. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04004.x.
21. Than N. G. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008;453(4):387-400. doi: 10.1007/s00428-008-0658-x.
22. Girardi G. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. 2006;203(90):2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022.
23. Nishizawa H. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe preeclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011;9:107.
24. Polgar J., Matuskova J., Wagner D. D. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1590-1596. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01373.x
25. Aksoy H., Kumtepe Y., Akcay F., Yildirim A. K. Correlation of Pselectin and lipoprotein(a), and other lipid parameters in preeclampsia. *Clin Exp Med.* 2002;2:39-43. doi:10.1007/s102380200005.
26. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Pringle K. G., Roberts C. T. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol.* 201;589:7-20. doi:10.1113/jphysiol.2010.198622.
27. Bilagi A., Burke D. L. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):705-711. doi: 10.1002/pd.5069.
28. Sarah L. M., Rani H. Y., Stefen C. K. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. 2022;14:1371-1384. doi:10.2147/IJWH.S283239.
29. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):1071-1097. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
30. Kenny L. C., Black M. A., Poston L., Taylor R., Myers J. E., Baker P. N. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2014;64(3):644-52. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03578.
31. Verlohren S. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037. Epub 2011 Jul 30.
32. Averkieva V.S.: Innovative biomarkers for the diagnosis and prognosis of preeclampsia. *LPU Laboratory.* 2016;16(8):20-23. (In Russ.).
33. O’Gorman Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455.
34. Poon L. C., Kametas N. A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K. H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.
35. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C., O’Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377:613-22. doi:10.1056/NEJMoa1704559.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗИЗИФУСА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сухарева И. А.¹, Мустафаева Э. Ш.¹, Фомочкина И. И.²

¹Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, ²кафедра базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сухарева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: sukhareva_irina@mail.ru

For correspondence: Sukhareva I. A., PhD, Associate Professor of Department Public Health and Healthcare, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: sukhareva_irina@mail.ru

Information about author:

Sukhareva I. A., <http://orcid.org/0000-0002-4266-3297>

Mustafaeva E. Sh., <https://orcid.org/0000-0001-6148-3913>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

РЕЗЮМЕ

Зизифус (Унаби или Китайский финик) – одно из известных лекарственных растений, богато полифенолами, циклопептидными алкалоидами, сапонинами, витаминами, минералами, аминокислотами и полиненасыщенными жирными кислотами. Зизифус имеет противовоспалительный, противомикробный, гипогликемический, антиоксидантный и иммуностимулирующий эффекты. В традиционной медицине экстракты зизифуса применяются с целью профилактики сахарного диабета, болезни Альцгеймера, для лечения кожных заболеваний, бессонницы, при диарее, аллергии.

Ключевые слова: зизифус, флавоноиды, антиоксидантный потенциал, противовоспалительный эффект

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF ZIZIPHUS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF A NUMBER OF DISEASES

Sukhareva I. A., Mustafaeva E. Sh., Fomochkina I. I.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of V.I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Ziziphus (Unabi or Chinese date) is one of the famous medicinal plants, rich in polyphenols, cyclopeptide alkaloids, saponins, vitamins, minerals, amino acids and polyunsaturated fatty acids. Ziziphus has anti-inflammatory, antimicrobial, hypoglycemic, antioxidant and immunostimulating effects. In traditional medicine, ziziphus extracts are used for the prevention of diabetes mellitus, Alzheimer's disease, for the treatment of skin diseases, insomnia, diarrhea, allergies.

Key words: ziziphus, flavonoids, antioxidant potential, anti-inflammatory effect.

Зизифус является одним из старейших культурных фруктовых деревьев в мире. Относится к семейству Крушиновые. История его использования и возделывания восходит к эпохе неолита. Родиной зизифуса является Китай, где площадь его возделывания составляет 2 миллиона гектаров, а годовой объем производства превышает 8 миллионов тонн. В настоящее время это один из основных культивируемых видов фруктов, лучший сушеный фрукт с точки зрения производства и основной источник дохода двадцати миллионов фермеров в Китае. С тех пор, как 2000 лет назад он был завезен в соседние страны, такие как Корея и Япония, зизифус распространился, по меньшей мере, в 48 странах, его коммерческое выращивание развивалось на разных уровнях в Китае,

Южной Корее, Иране, Израиле, США, Италии, Австралии, России. Зизифус становится в засушливых и полузасушливых землях из-за его исключительной выносливости и приспособляемости к засухе, неприхотливости к почве и заслуживает того, чтобы считаться растением будущего из-за его полезных свойств [1].

Зизифус (Унаби или Китайский финик) произрастает во многих регионах мира, в том числе и в Крыму. Плоды зизифуса богаты витаминами А – 4 мг/100 г, С – 69 мг/100, РР – 0,9 мг/100 г, группы В (В₁ – тиамин – 0,02 мг/100 г, В₂ – рибофлавин – 0,04 мг/100 г, В₃ – ниацин – 0,9 мг/100 г, В₆ – пиридоксин – 0,08 мг/100 г) [2]. Все части зизифуса богаты полифенольными соединениями, такими как флавоноиды и фенольные кислоты. В плодах

присутствуют общие фенолы, составляющие от 297 до 4078,2 мг / 100 г сухого вещества, дубильные вещества присутствуют в умеренных количествах - 33 мг/100 г [3]. Суточная норма – 150 г свежих плодов или 80г сушеных плодов. Пищевая ценность зизифуса на 100 г - 79 ккал, в ней содержится белков – 1.2 г, жиров – 0.2 г, углеводов – 20.23 г, воды – 78 г. Соотношение белков, жиров и углеводов: 1: 0.3: 19.9. Зизифус применяется для лечения анемии, аллергии, простудных заболеваний (по 7-10 ягод в день); при артериальной гипертензии (20 ягод три раза в день); при сахарном диабете только свежие ягоды (3-5 ягод в день) [4].

Цель настоящего исследования – проанализировать данные об эффективности зизифуса в профилактике и лечении ряда заболеваний. Был проведен обзор литературы, ретроспективный анализ рандомизированных когортных исследований в эксперименте на животных.

Противовоспалительный и антибактериальный эффекты.

Эфирные масла семян зизифуса проявляют бактерицидную и противовирусную активность в отношении различных микроорганизмов за счет флавоноидов – кемпферола, мирицетина, изоспирозина, кверцетина, апегенина [5; 6]. Через торможение пролиферации Т-клеток зизифус влияет на неспецифические иммунные реакции, проявляет антиоксидантную активность [7].

В университете Табуко Саудовской Аравии совместно с Национальным университетом Малайзии Кебангсаан изучали противовоспалительный эффект зизифуса. В экспериментальном исследовании зизифус подавлял вызванное каррагинаном воспаление лап у крыс ($p \leq 0,05$). Этанольный экстракт зизифуса значительно уменьшал объем лапы крысы ($P \leq 0,001$) в рамках 6-часового исследования. Подавление отека лапы на 40% наблюдалось при введении *per os* 1600мг/кг спиртового экстракта зизифуса. Наблюдаемый противовоспалительный эффект был связан с ингибированием экспрессии и активности циклооксигеназы - 2 [8].

В экспериментальном исследовании, проведенном в университете Яунде I на факультете медицины и биомедицинских наук, экстракт зизифуса ингибировал рост бактерий *in vitro* в зависимости от дозы. Диаметр зоны ингибирования экстракта больше, чем у ванкомицина, что свидетельствует о более эффективной антибактериальной активности экстракта. Спиртовой экстракт зизифуса показал бактерицидный эффект *in vitro* в минимальной ингибирующей дозе: 1,5 мг/мл в отношении *Bacillus cereus*, 2,26 мг/мл - *Staphylococcus aureus*, 0,65мг/мл - *Escherichia coli*, 0,76 мг/мл - *Pseudomonas aeruginosa* [9].

В концентрации 1 мг / мл водный экстракт зизифуса *in vitro* проявлял противогрибковую актив-

ность в отношении *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* [10].

Перспективы применения зизифуса в лечении и профилактике анемии

В медицинском колледже Гунтура (Индия) проводились исследования, направленные на изучение антианемических свойств зизифуса. Пероральный прием экстрактов зизифуса привел к увеличению количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в 4 тестовых группах: водный экстракт в дозе 200 и 400 мг/кг – до 5,49 и 6,14 x 10¹² /л (при их значении 4,83 и 5,04 x 10¹² /л до лечения); спиртовой экстракт в дозе 200 и 400 мг/кг – до 5,23 и 5,77 x 10¹² /л (при их значении 4,47 и 4,68 x 10¹² /л до лечения). Пероральный прием экстракта зизифуса повлиял и на прибавку в массе животных в дозе 400 мг/кг. В среднем масса крысы была 168 г до анемии, 161,72 г – после индукции анемии, 182,58 г - после введения 400мг/кг спиртового экстракта зизифуса и 184,04 г - у крыс, получивших 400 мг/кг водного экстракта [11].

Использование зизифуса в лечение аллергии

Пероральный прием 200 мг/кг водного экстракты зизифуса снижает реакции клеточного иммунитета. Флавоноиды и тритерпеноиды из нативных плодов зизифуса стабилизируют мембрану тучных клеток, и проявляют противоаллергическую активность [10].

Противоаллергическое действие зизифуса изучили на кафедре биохимии в Нагпурском университете Индии. В эксперименте четырем группам крыс вводили подкожно в подошву правой стопы 1 мг бычьего сывороточного альбумина с целью сенсibilизации организма. Орально давали наиболее активную фракцию экстракта зизифуса (5 мг на кг массы тела) для снижения аллергизации организма. Результаты исследования показали, что неочищенный водный экстракт коры зизифуса подавляет систему комплемента, предупреждая развитие анафилактического шока. Фракционирование водного экстракта привело к выделению наиболее активной фракции, которая ингибировала систему комплемента. Было доказано, что наиболее активная фракция зизифуса успешно подавляет циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу-2 в дозах 0,006 мг/мл и 0,065 мг/мл соответственно. *In vivo* было обнаружено, что наиболее активная фракция экстракта зизифуса предотвращает анафилактический шок и реакцию Артюса при ежедневном введении экстракта зизифуса *per os*. Фитохимический анализ наиболее активной фракции показал, что зизифус богат дубильными веществами Согласно результатам, мощными противоаллергическими свойствами обладает наиболее активная фракция [12].

Зизифус в профилактике, лечении и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний

В Мешхедском университете медицинских наук Ирана экспериментально доказали гипотензивное действие зизифуса. Внутривенно экспериментальным животным вводили водный экстракт зизифуса в дозах 100, 200 и 400 мг / кг соответственно в течение четырех недель. На 28 день эксперимента регистрировали систолическое артериальное давление (САД), среднее предсердное давление (СПД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Вес животных во всех группах также регистрировали в начале и в последний день эксперимента. Результаты показали, что САД и СПД лабораторных животных снизились в экспериментальной группе, получившей 400 мг водного экстракта зизифуса. ЧСС снизилась до 100 ударов в минуту после введения 200 мг водного экстракта зизифуса [13].

В Бирджандском и Исфаханском университетах Ирана в эксперименте на животных изучали влияние зизифуса на сердечно-сосудистую систему. В ходе эксперимента *per os* вводили водные экстракты зизифуса в дозе 600 мг/кг и 1200 мг/кг. Испытуемым проводили интенсивные физические нагрузки (5 дней в неделю, в течение 6 недель, включая 54-минутные циклы со скоростью 23 м / мин и 54-минутные циклы со скоростью 15 м / мин). Через 48 часов наблюдали результат. В ходе исследования установили, что уровень липокальцина-2 значительно снизился, а уровень адипонектина повысился после 6 недель интервальных тренировок в группе, получавшей перорально экстракт зизифуса+изопреналин ($P=0,047$) [14].

Зизифус для профилактики и лечения нервных болезней

Эфирное масло из семян зизифуса помогает предотвратить окислительный стресс, вызванный заболеваниями нервной системы. Таким образом, использование антиоксидантного потенциала зизифуса является дополнительным фактором для профилактики инсультов, рассеянного склероза, хронических арахноидитов и энцефалитов [15; 16].

В университете имени Мустафы Кемаля (Турция) исследовали антиоксидантные свойства зизифуса на клетках глиобластомы человека (U87MG). Клетки из полученной культуры высевали в 24-луночный планшет ($0,4 \times 105$ клеток) и предварительно обрабатывали эфирным маслом из семян зизифуса в течение 1 часа, затем перекисью водорода (H_2O_2). Общий уровень окисления измеряли колориметрическими методами. Результаты показали, что 100 мкг H_2O_2 убила около 42% клеток спустя 12 часов в контрольной группе ($p<0.05$). Однако после добавления 10 мкг зизифуса количество жизнеспособных клеток увеличилось на 17% по сравнению с контрольной

группой. Процедуры с использованием 50 мкг и более высоких концентраций экстракта снижали жизнеспособность клеток. В группах, где клетки обрабатывали предварительно экстрактом зизифуса, а потом H_2O_2 , уровень окислительного стресса снизился на 68% [15].

Влияние зизифуса на желудочно-кишечный тракт

В университете Табуко Саудовской Аравии в эксперименте на животных изучали антидиарейную и антибактериальную активность зизифуса. В дозе 1200 мг / кг пероральный прием спиртового экстракта зизифуса проявлял антидиарейный эффект. Частота дефекации водянистого стула была значительно снижена по сравнению с контрольной группой ($P\leq 0,05$ и $P\leq 0,01$ соответственно) [8; 17].

В эксперименте на животных пероральный прием 400 мг/кг водного экстракта зизифуса оказывал гастропротекторный эффект. Активность определяли с помощью классических моделей острых поражений желудка, вызванных индометацином, абсолютным и подкисленным этанолом (100, 200 и 400 мг / кг / перорально) [18].

В университете Малаканд (Пакистан) был исследован гепатопротекторный потенциал неочищенного спиртового экстракта корней зизифуса против индуцированного четыреххлористым углеродом (CCl_4) гепатотоксичности у мышей BALB посредством определения сывороточных биомаркеров, ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) и гистопатологии. Установлено, что пероральный прием 200 и 400 мг/кг неочищенного водного экстракта зизифуса снижает индуцированный CCl_4 повышенный уровень аланинтрансаминазы, щелочной фосфатазы, общих белков, общего билирубина, а также ингибирует гемолиз, вызванный гипотоническим раствором и теплом. Гистопатологическое исследование образцов печени мышей, которым вводили экстракты, показали восстановление от CCl_4 индуцированные патологические изменения. У животных, получавших только CCl_4 , наблюдался обширный гепатоцеллюлярный некроз, синусоидальная гиперемия, жировые изменения и лимфоцитарная инфильтрация. У мышей, получавших спиртовой экстракт корней зизифуса (200 мг / кг), наблюдались умеренный некроз, жировые изменения, легкая инфильтрация и синусоидальный застой. При увеличении дозы экстракта до 400 мг / кг была лишь умеренная инфильтрация лимфоцитов по сравнению со стандартом [19]. Экстракты, приготовленные из корней и плодов зизифуса, обладают гепатопротекторной и мембраностабилизирующей активностью, вероятно, из-за наличия пентациклических тритерпенов [20].

Зизифус в лечении сахарного диабета

Лечебными свойствами обладают и листья зизифуса. Алкалоиды в листьях зизифуса оказывают умеренное анестезирующее действие на рецепторы языка и приводят к снижению ощущения сладкого и горького вкуса, уменьшают желание употреблять сладкое. Кроме того, в листьях зизифуса содержится белок-транспортер глюкозы. Было обнаружено, что уровни его экспрессии подавляются при стрессе и высоких концентрациях экзогенных сахаров, но увеличиваются при низких концентрациях экзогенных сахаров. Данный белок функционирует как посредник фотосинтеза, экспортируя сахара из фотосинтетических клеток в листьях, и его экспрессия регулируется уровнем глюкозы. [21; 22].

В Шаньдунском университете Китая исследовали влияние экстрактов зизифуса в дозе 250 и 500 мг/кг массы тела на уровень сахара в крови натощак у мышей. Диабет вызван инъекцией 60 мг / кг стрептозотоцина внутривенно. Диабет был подтвержден концентрацией глюкозы в крови. Мышей разделили на шесть групп по шесть особей в каждой. Группы I и II состояли из нелеченых контрольных мышей с диабетом, которым вводили стандарт (10мг / кг /сут глибенкламида). Группы III, IV, V и VI лечились спиртовыми экстрактами зизифуса в дозах 250 мг / кг и 500 мг / кг подкожно 15 дней [23].

Самое значительное снижение уровня глюкозы обнаружено при дозе 500 мг/кг массы тела - 29,1% (7 дней) и 35,6% (15 дней) по сравнению со стандартными антидиабетическими препаратами. С увеличением дозы экстракта увеличивается гипогликемическая активность. Спиртовой раствор экстракта зизифуса ингибирует активность α -глюкозидазы, катализирующей гидролиз о-нитрофенил- α -D-глюкопиранозиды с высвобождением одной молекулы альфа-глюкозы [24].

Потребление 30 г/сут сушеных плодов зизифуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 недель приводит к значительному снижению массы тела, сывороточного инсулина, апопротеина [25]. Университетом короля Абдул-Азиза (Саудовская Аравия) совместно с Национальным научно-исследовательским центром Египта изучено влияние сухих плодов зизифуса на пациентов с сахарным диабетом. В ходе эксперимента 76 добровольцев с сахарным диабетом 2 типа (в возрасте 20–65 лет) были случайным образом распределены на 2 группы: экспериментальная (n = 38) и контрольная (n = 38). Респонденты экспериментальной группы получала 30 г сушеного *Z. vulgaris* в день в течение 12 недель. В конце исследования наблюдалось снижение индекса массы тела, инсулина, апополипротеина

B-100 и C - реактивного белка в экспериментальной группе по сравнению с контролем [25].

Противоопухолевое действие зизифуса

Центром исследования здоровья в Южном Хорасане (Иран) в сушеных плодах зизифуса обнаружены вещества, обладающие цитотоксическим действием: урсоловая, олеаноловая, бетулиновая кислота. Урсоловая и олеаноловая кислоты проявляют проапоптотическую активность, в дозе 30 мкг/кг индуцируют фрагментацию ДНК и активацию каспазы - 3 с последующим апоптозом клеток. Бетулиновая кислота активирует каспазу в нейроэктодермальных клетках [26].

В Центре клеточных и молекулярных исследований Бирджандского университета медицинских наук (Иран) оценивали противоопухолевую активность зизифуса. Раковые клетки шейки матки (OV2008) и раковые клетки груди (MCF-7) инкубировали с водной экстракцией зизифуса (3 мг / мл) в течение 72 часов. Обработка клеток экстрактом зизифуса значительно снизила пролиферацию клеток через 72 часа ($p < 0,001$). Апоптоз клеток был связан с повышенной экспрессией Вах гена и уменьшением гена Bcl2, что в конечном итоге привело к шестикратному увеличению отношения Вах / Bcl-2. Анализ выживаемости клеток показал, что клетки OV2008 были более чувствительны к зизифусу по сравнению с клетками MCF-7. Экстракт зизифуса в дозе 3 мг / мл не влиял на рост нормальных клеток по сравнению с контрольной группой [27].

Рандомизированные кагортные исследования подтвердили гастро- и гепатопротекторный эффект зизифуса. Проведены успешные клинические испытания по использованию антиоксидантного потенциала зизифуса для профилактики окислительного стресса. Спиртовой раствор зизифуса в концентрации 0,05–5 мкг/мл предотвращает индуцированное повреждение нейронов. Наличие в химическом составе ингибиторов α -глюкозидазы дает возможность использовать зизифус для усиления терапевтического эффекта при лечении сахарного диабета 2 типа. Теасиненсин - А, полифенол, полученный из плодов зизифуса, подавлял антибиотикорезистентность метициллинрезистентного золотистого стафилококка. Перспективным представляется использование цитотоксических веществ растения в активации каспаз и индукции апоптоза злокачественных клеток. Отмечено, что зизифус обладает мощным антиоксидантным действием, снижает активность печеночных ферментов ($p=0,01$), уровень общего холестерина и триглицеридов. Ректальное введение 40% геля на основе зизифуса и пероральное употребление 3000 мг/кг водно-спиртового экстракта зизифуса снижают активность миелопе-

роксидазы, ускоряя заживление язвы в стенке толстой кишки.

Таким образом, хочется отметить, что биологические эффекты спиртовых и водных экстракций зизифуса, изученные в экспериментах на животных, *in vitro*, могут быть использованы в целях благоприятного воздействия на различные системы организма человека. Сухие и свежие плоды зизифуса могут быть включены в рацион питания людей, страдающих анемией, аллергией, вирусными и бактериальными заболеваниями. В рандомизированных исследованиях изучена проапоптотическая активность экстракций зизифуса в отношении злокачественных клеток. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства зизифуса могут использоваться для профилактики заболеваний желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, сахарного диабета 2 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

- Mengjun Liu, Jiurui Wang, Lili Wang. The historical and current research progress on jujube – a superfruit for the future. *Hortic Res.* 2020;(7):23-26. doi:10.1038/s41438-020-00346-5.
- Барнаулов О. Д. «Китайский финик», «грудная ягода» — элитное лекарственное растение древнейших азиатских традиционных медийн. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018;(4):67-74.
- Панюшкина Е. С., Хохлов С. Ю., Мельников В. А. Сравнительная оценка содержания биологически активных веществ в продуктах переработки плодов зизифуса. *Сборник научных трудов ГНБС.* 2019;(5):209-216.
- С. Kavitha, Puspha Dhami, Aparna Kuna. Study of nutrient composition and value addition of wild ber (*Zizyphus jujube*). *Biochem. Cell. Arch.* 2018;(14):463-470.
- Кароматов И. Д., Торбоев К. Т. Унаби – перспективное и лечебно-профилактическое средство. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина.* 2017;(6):165-176.
- Дубцова Г. Н. Плоды унаби – функциональный пищевой ингредиент. *Пищевая промышленность.* 2015;(3):31-33.
- Manal Fardoun, Tuqa Al-Shehabi, Ahmed El-Yazbi. *Ziziphus nummularia* Inhibits Inflammation-Induced Atherogenic Phenotype of Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;(20):1-10. doi:10.1155/2017/4134093.
- Ahmed M. Mesaik, Hiap Wei Poh, Ooi Yan Bin. In Vivo Anti-Inflammatory, Anti-Bacterial and Anti-Diarrhoeal Activity of *Ziziphus Jujuba* Fruit Extract. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;(6):757-766. doi:10.3889/oamjms.2018.168.
- Weiwei Miao, Lei Sheng, Tao Yang. The impact of flavonoids-rich *Ziziphus jujuba* Mill. Extract on *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2020;(20):1-8. doi:10.1186/s12906-020-2833-9.
- Hasnah Begum Said Gulam Khan, Nurul Izzah Mohd Sarmin. Antifungal Activities of *Ziziphus mauritiana* against *Candida albicans*: In Vitro Study. *Compendium of Oral Science Volume.* 2020;(30):1-12.
- Gummalla Pitchaiah, Sravani K, Vasanthi Ch. Evaluation of anti-anemic and anti-allergic activity of aqueous and methanolic extracts of zizyphus jujube fruits in rodents. *International Journal of Experimental Pharmacology.* 2015;(5):91-95.
- Suhas Talmale, Arti Bhujade, Mandakini Patil. Anti-allergic and anti-inflammatory properties of *Zizyphus mauritiana* root bark. *Food & Function.* 2015;(6):1-9. doi:10.1039/C5FO00270B.
- Mohammad Naser Shafei, Reza Mohebbati, Maryam Rahimi. Hypotensive effect of Hydroalcoholic *Ziziphus jujuba* extract on normotensive rats. *Current Nutrition & Food Science.* 2018;(14):712-717. doi:10.2174/1573401314666180620162733.
- Mahshid Hosseini, Effat Bambaiechi, Hadi Sarir. Effect of Training with or without *Ziziphus Jujuba* Extract on Cardiokines in Heart Tissue of Myocardial Infarcted Rats. *Int J Prev Med.* 2019;(10):103-116. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_367_18.
- Geliş Tarihi, Kabul Tarihi. The Antioxidant Effects of *Ziziphus Jujuba* on Neurodegeneration. *Etlık Vet Mikrobiyol Derg.* 2016;(27):108-112.
- Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных рассеянным склерозом, эпилепсией, сосудистыми и другими заболеваниями мозга. С.-Пб.: Эко-Вектор. 2018;(4):222-224.
- Meriem Elaloui, Amel Ennajah, Hanene Ghazghazi. Quantification of total phenols, flavonoids and tannins from *Ziziphus jujuba* (mill.) and *Ziziphus lotus* extracts and their effects on antioxidant and antibacterial activities. *International*

Journal of Secondary Metabolite. 2016;(4):18-26. doi:10.21448/ijsm.275886.

18. Sharlene Maria, Oliveira Brito, Anita O.B. Gastroprotective and citratizing activity of the ziziphus joazeiro mart. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. 2020;(3):215-232.

19. Abdullah Khan Abdullah Khan, Mir Azam Khan, Waqar Ahmad. Exploration of hepatoprotective potential and phytochemicals of Ziziphus oxyphylla Edgew. Pakistan Veterinary Journal. 2020;(22):1-7. doi:10.29261/pakvetj/2020.054.

20. Manjunatha E., Murugan Vedigounder, Geetha K. M., R. Nandeesh. Phytochemical and GC-MS analysis of Ziziphus rugosa bark. International Journal of Pharmaceutical Research. 2020; (1):1886-1891. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP1.259.

21. Ali Ghobadi, Farshad Amini-Behbahani, Azizollah Yousefi. Medicinal and Nutritional Properties of Ziziphus jujuba Mill. In Traditional Persian Medicine and Modern Phytotherapy. Crescent Journal of Medical and Biological Sciences. 2019;(6):146-150.

22. Jean Marc Dubost, Chiobouaphong Phakeovilay, Chithdavone Her. Hmong herbal medicine and herbalists in Lao PDR: pharmacopeia and knowledge transmission. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. 2019;(15):2-15. doi:10.1186/s13002-019-0307-2.

23. Yanqiu Geng, Mengjia Wu and Chunmei Zhang. Sugar Transporter ZjSWEET2.2 Mediates Sugar Loading in Leaves of Ziziphus jujuba Mill. Front Plant Sci. 2020; (11):1-10. doi:10.3389/fpls.2020.01081.

24. Stoilova I., Trifonova D., Marchev A. Phytochemical Constituents and In Vitro Anti-Diabetic Properties of Ziziphus jujuba (Rhamnaceae) Fruits. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research. 2017;(9):150-158. doi: 10.25258/phyto.v9i2.8056.

25. Zahra Irannejad Niri, Farzad Shidfar, Masoumeh Jabbari. The effect of dried Ziziphus vulgaris on glycemic control, lipid profile, Apo-proteins and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. Journal of food biochemistry. 2020; (12):25-36. doi:10.1111/jfbc.13193.

26. Zoya Tahergorabi, Mohammad Reza Abedini, Moodi Mitra. "Ziziphus jujuba": A red fruit with promising anticancer activities. Pharmacognosy Reviews. 2015; (18):99-106. doi: 10.4103/0973-7847.162108.

27. Mohammad Reza Abedini, Nafiseh Erfanian, Habibollah Nazem. Anti-proliferative and apoptotic effects of Ziziphus Jujube on cervical and breast cancer cells. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2016; (6):142-148.

REFERENCES

1. Mengjun Liu, Jiurui Wang, Lili Wang. The historical and current research progress on jujube – a superfruit for the future. Horticulture Res. 2020;(7):23-26. doi:10.1038/s41438-020-00346-5.

2. Barnaulov O. D. «Chinese date», «breast berry» - an elite medicinal plant of ancient Asian traditional medicine. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2018;(4):67-74.

3. Panyushkina E. S., Khokhlov S. Yu., Melnikov V. A. Comparative assessment of the content of biologically active substances in products of processing of jujube fruits. Collection of scientific works of GNBS. 2019;(5):209-216.

4. Kavitha C., Puspha Dhami, Aparna Kuna. Study of nutrient composition and value addition of wild ber (Zizyphus jujube). Biochem. cell. Arch. 2018;(14):463-470.

5. Karomatov I. D., Togboev K. T. Unabi is a promising and therapeutic and prophylactic agent. Electronic scientific journal "Biology and Integrative Medicine. 2017;(6):165-176.

6. Dubtsova G. N. Unabi fruits as a functional food ingredient. Food industry. 2015;(3):31-33.

7. Manal Fardoun, Tuqa Al-Shehabi, Ahmed El-Yazbi. Ziziphus nummularia Inhibits Inflammation-Induced Atherogenic Phenotype of Human Aortic Smooth Muscle Cells. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017;(20):1-10. doi:10.1155/2017/4134093.

8. Ahmed M. Mesaik, Hiap Wei Poh, Ooi Yan Bin. In Vivo Anti-Inflammatory, Anti-Bacterial and Anti-Diarrhoeal Activity of Ziziphus Jujuba Fruit Extract. Open Access Maced J Med Sci. 2018;(6):757-766. doi:10.3889/oamjms.2018.168.

9. Weiwei Miao, Lei Sheng, Tao Yang. The impact of flavonoids-rich Ziziphus jujuba Mill. Extract on Staphylococcus aureus biofilm formation. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2020;(20):1-8. doi: 10.1186/s12906-020-2833-9.

10. Hasnah Begum Said Gulam Khan, Nurul Izzah Mohd Sarmin. Antifungal Activities of Ziziphus mauritiana against Candida albicans: In Vitro Study. Compendium of Oral Science Volume. 2020;(30):1-12.

11. Gummalla Pitchaiah, Sravani K, Vasanthi Ch. Evaluation of anti-anemic and anti-allergic activity of aqueous and methanolic extracts of zizyphus jujube fruits in rodents. International Journal of Experimental Pharmacology. 2015;(5):91-95.

12. Suhas Talmale, Arti Bhujade, Mandakini Patil. Anti-allergic and anti-inflammatory properties of Zizyphus mauritiana root bark. Food & function. 2015;(6):1-9. doi:10.1039/C5FO00270B.

13. Mohammad Naser Shafei, Reza Mohebbati, Maryam Rahimi. Hypotensive effect of Hydroalcoholic Ziziphus jujuba extract on

normotensive rats. *Current Nutrition & Food Science*. 2018;(14):712-717. doi:10.2174/1573401314666180620162733.

14. Mahshid Hosseini, Effat Bambaiechi, Hadi Sarir. Effect of Training with or without *Ziziphus jujuba* extract on cardiokines in Heart Tissue of Myocardial Infarcted Rats. *Int J Prev Med*. 2019;(10):103-116. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_367_18.

15. Geliş Tarihi, Kabul Tarihi. The Antioxidant Effects of *Ziziphus Jujuba* on Neurodegeneration. *Etlık Vet Mikrobiyol Derg*. 2016;(27):108-112.

16. Barnaulov O.D. Herbal medicine for patients with multiple sclerosis, epilepsy, vascular and other brain diseases. S.-Pb.: Eco-Vector. 2018;(4):222-224.

17. Meriem Elaloui, Amel Ennajah, Hanene Ghazghazi. Quantification of total phenols, flavonoids and tannins from *Ziziphus jujuba* (mill.) and *Ziziphus lotus* extracts and their effects on antioxidant and antibacterial activities. *International Journal of Secondary Metabolite*. 2016;(4):18-26. doi:10.21448/ijsm.275886.

18. Sharlene Maria, Oliveira Brito, Anita O.B. Gastroprotective and citatrizing activity of the *ziziphus joazeiro* mart. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2020;(3):215-232.

19. Abdullah Khan Abdullah Khan, Mir Azam Khan, Waqar Ahmad. Exploration of hepatoprotective potential and phytochemicals of *Ziziphus oxyphylla* Edgew. *Pakistan Veterinary Journal*. 2020;(22):1-7. doi:10.29261/pakvetj/2020.054.

20. Manjunatha E., Murugan Vedigounder, Geetha K. M., R. Nandeesh. Phytochemical and GC-MS analysis of *Ziziphus rugosa* bark. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; (1):1886-1891. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP1.259.

21. Ali Ghobadi, Farshad Amini-Behbahani, Azizollah Yousefi. Medicinal and Nutritional Properties of *Ziziphus jujuba* Mill. In *Traditional Persian Medicine and Modern Phytotherapy*. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2019;(6):146-150.

22. Jean Marc Dubost, Chiobouaphong Phakeovilay, Chithdavone Her. Hmong herbal medicine and herbalists in Lao PDR: pharmacopeia and knowledge transmission. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2019;(15):2-15. doi:10.1186/s13002-019-0307-2.

23. Yanqiu Geng, Mengjia Wu and Chunmei Zhang. Sugar Transporter ZjSWEET2.2 Mediates Sugar Loading in Leaves of *Ziziphus jujuba* Mill. *Front Plant Sci*. 2020; (11):1-10. doi:10.3389/fpls.2020.01081.

24. Stoilova I., Trifonova D., Marchev A. Phytochemical Constituents and In Vitro Anti-Diabetic Properties of *Ziziphus jujuba* (Rhamnaceae) Fr.

25. Zahra Irannejad Niri, Farzad Shidfar, Masoumeh Jabbari. The effect of dried *Ziziphus vulgaris* on glycemic control, lipid profile, Apo-proteins and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Journal of food biochemistry*. 2020; (12):25-36. doi:10.1111/jfbc.13193.

26. Zoya Tahergorabi, Mohammad Reza Abedini, Moodi Mitra. “*Ziziphus jujuba*”: A red fruit with promising anticancer activities. *Pharmacognosy Reviews*. 2015;(18):99-106. doi: 10.4103/0973-7847.162108.

27. Mohammad Reza Abedini, Nafiseh Erfanian, Habibollah Nazem. Anti-proliferative and apoptotic effects of *Ziziphus jujube* on cervical and breast cancer cells. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2016;(6):142-148.