

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 27	№ 2	Volume 27
--------	-----	-----------

2024

«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  
**И. И. Фомочкина**

Заместитель главного редактора  
**А. А. Биркун**

Ответственный секретарь  
**М. А. Плотникова**

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, 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, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина 5/7  
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного  
Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского  
E-mail: [cjесm\\_ma@mail.ru](mailto:cjесm_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 ученой степени 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  
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского  
(протокол № 5 от 30.05.2024 г.)

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
295007, Республика Крым, г.Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

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

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

<b>Аль-Сулами А. Р., Ушаков А. В., Гагарина А. А., Садовой В. И., Зиядинов А. С.</b> ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПЕРИОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТЕНТОВ .....	5
<b>Al-Sulami A. R., Ushakov A. V., Gagarina A. A., Sadovoy V. I., Ziyadinov A. S.</b> THE COURSE AND OUTCOMES OF THE ACUTE PERIOD OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION USING VARIOUS TYPES OF STENTS .....	5
<b>Бутырский А. Г., Сулейманов Ф. С., Чолах И. К., Чолах Х. К., Блинова А. В., Сидоровская Ю. С.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ .....	11
<b>Butyrskii A. G., Suleymanov F. S., Cholah I. K., Cholah Kh. K., Blinova A. V., Sidorovskaya Yu. S.</b> EFFICACY OF INGUINAL HERNIA REPAIR: PROSPECTIVE RESEARCH .....	11
<b>Знаменская Л. К., Гайдарёва Е. К.</b> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ .....	18
<b>Znamenskaya L. K., Gaydaryova E. K.</b> USE OF DUPILUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA .....	18
<b>Кобаенко А. И., Расин О. Г.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА У ДЕТЕЙ С КЕРАТОКОНУСОМ .....	24
<b>Kobaenko A. I., Rasin O. G.</b> EFFICACY OF CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING IN CHILDREN WITH KERATOCONUS .....	24
<b>Махмутов Р. Ф., Налетов А. В., Шапченко Т. И., Журбий О. Е.</b> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ .....	31
<b>Makhmutov R. F., Nalyotov A. V., Shapchenko T. I., Zhurbii O. E.</b> FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY OF THE FIRST-YEAR CHILDREN OF LIFE LIVING IN THE DONETSK REGION .....	31
<b>Сулима А. Н., Гудзь О. В., Давыдова А. А.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТАЗОВЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ СПАЕК ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ .....	36
<b>Sulima A. N., Gudzy O. V., Davydova A. A.</b> MORPHOLOGICAL FEATURES OF PELVIC PERITONEAL ADHESIONS IN GYNECOLOGICAL URGENT SURGERY .....	36
<b>Ушаков А. В., Захарьян Е. А., Григорьев П. Е., Коросташовец И. Г.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	43

<b>Ushakov A. V., Zakharyan E. A., Grigoriev P. E., Korostashovets I. G.</b> THE RELATIONSHIP OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA WITH CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE .....	43
<b>Шустова М. С., Крутиков С. Н., Федосеева В. М., Крутиков Е. С.</b> ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ .....	49
<b>Shustova M. S., Krutikov S. N., Fedoseeva V. M., Krutikov E. S.</b> RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ALCOHOL AND VIRAL LIVER CIRRHOSIS .....	49
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b> <b>GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER</b>	
<b>Гербали О. Ю., Джанаева А. Э.</b> МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ .....	57
<b>Gerbali O. Yu., Dzhanaeva A. E.</b> MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF PANCREAS CYSTS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM.....	57

# ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПЕРИОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТЕНТОВ

Аль-Сулами А. Р., Ушаков А. В., Гагарина А. А., Садовой В. И., Зиядинов А. С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для переписки:** Аль-Сулами Альтагер Рагеб, ассистент кафедры хирургии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: xlighton@gmail.com

**For correspondence:** Al-Sulami Altager Rageb, assistant at the Department of Surgery No. 2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: xlighton@gmail.com

## Information about author:

Al-Sulami A. R., <https://orcid.org/0009-0007-7739-481X>

Ushakov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

Gagarina A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8512-1204>

Sadovoy V. I., <https://orcid.org/0000-0001-5387-0040>

Ziyadinov A. S., <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

## РЕЗЮМЕ

Острый коронарный синдром (ОКС), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), считается одной из наиболее опасных кардиоваскулярных патологий, требующей оптимизации лечебных подходов. Цель. Сравнительный анализ течения и исходов острого периода заболевания после проведения перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА) с использованием голометаллических стентов (ГС) и голометаллических стентов с углеродным покрытием (ГСУП) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа. Материал и методы. Исследование включало 306 пациентов, которые в зависимости от наличия/отсутствия СД были разделены на 2 группы. Группа 1 включала 152 пациента, не страдающих СД. Группа 2 включала 154 пациента, страдающих СД 2 типа. Используются клинические, лабораторные, инструментальные (электрокардиография, коронароангиография, эхокардиография) методы обследования. Результаты. Пациенты группы 2 характеризовались изначально более выраженной острой сердечной недостаточностью, более низкими показателями фракции выброса левого желудочка, большей частотой бифуркационных стенозов и большим количеством стентов, необходимых для восстановления кровотока по ОКС-обуславливающей коронарной артерии, по сравнению с пациентами группы 1. В течение 7-ми суток после проведения ПТКА у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1 наблюдались более высокая летальность, большая частота развития инфарктов миокарда с зубцом Q, замедленное восстановление сократительной способности миокарда левого желудочка. Заключение. Наличие СД оказывает существенное влияние на течение и исходы острого периода заболевания у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на фоне проведения ПТКА. Показано, что использование ГС и ГСУП при ОКС без подъема сегмента ST не различается по влиянию на течение и исходы острого периода заболевания (первые 7 суток) у пациентов, страдающих и не страдающих СД.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, сахарный диабет, перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика, стенты.

## THE COURSE AND OUTCOMES OF THE ACUTE PERIOD OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION USING VARIOUS TYPES OF STENTS

Al-Sulami A. R., Ushakov A. V., Gagarina A. A., Sadovoy V. I., Ziyadinov A. S.

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

## SUMMARY

Acute coronary syndrome (ACS), especially in combination with diabetes mellitus (DM), is considered to be one of the most serious cardiovascular pathologies, requiring optimization of treatment approaches. Goal. Comparative analysis of the course and outcomes of the acute period of the disease after percutaneous

transluminal coronary angioplasty (PTCA) using bare-metal stents (BMS) and carbon-coated stents (CCS) in patients with non-ST segment elevation ACS, depending on the presence/absence of type 2 DM. Material and methods. The study included 306 patients who, depending on the presence/absence of DM, were divided into 2 groups. Group 1 included 152 patients without DM. Group 2 included 154 patients suffering from type 2 DM. Clinical, laboratory, instrumental (electrocardiography, coronary angiography, echocardiography) examination methods were used. Results. Patients in group 2 were initially characterized by more severe acute heart failure, lower left ventricular ejection fraction, a higher incidence of bifurcation stenoses, and a larger number of stents required to restore blood flow through the ACS-causing coronary artery, compared with patients in group 1. In 7 days after PTCA, patients from group 2 compared with patients from group 1 had higher mortality, a higher incidence of Q-wave myocardial infarction, and delayed recovery of left ventricular myocardial contractility. It has been shown that the use of BMS and CCS in non-ST segment elevation ACS does not differ in its effect on the course and outcomes of the acute period of the disease (first 7 days) in patients with and without DM. Conclusion. The presence of DM has a significant impact on the course and outcomes of the acute period of the disease in patients with non-ST segment elevation ACS undergoing PTCA.

**Key words:** acute coronary syndrome, diabetes mellitus, percutaneous transluminal coronary angioplasty, stents.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы, особенно острый коронарный синдром (ОКС), остаются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. В структуре кардиологической заболеваемости ОКС занимает лидирующую позицию среди острых сердечно-сосудистых событий [1; 2].

Одним из основных факторов риска развития как ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, так и ОКС является сахарный диабет (СД). При этом известно, что у пациентов, страдающих СД, ОКС развивается чаще и имеет худший прогноз по сравнению с лицами, не имеющими нарушений углеводного обмена [3; 4]. Среди механизмов, ответственных за это, имеет место характерное для СД поражение сосудистой стенки, которое существенно влияет как на естественное течение патологического процесса, лежащего в основе развития ИБС и ОКС (атеросклероз, атеротромбоз), так и на ответную реакцию сосуда после проведения инвазивных манипуляций (ангиопластика, стентирование) [5; 6].

Вопрос влияния СД на течение заболевания у пациентов, перенесших ОКС, в последние годы приобретает ещё большую актуальность в связи с тем, что у данной категории больных всё более широко используются инвазивные методы лечения (чрескожная коронарная ангиопластика (ПТКА) со стентированием) [7]. При этом, применяется большое количество различных методик проведения данных манипуляций с использованием различных типов баллонов и стентов. Несмотря на большое количество исследований [8-10] и существенные успехи, достигнутые благодаря использованию современных эффективных технологий, проблема предотвращения повторных острых коронарных событий и развития рестенозов коронарных артерий после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) далека от своего решения.

Таким образом, вопросы исследования механизмов, лежащих в основе ухудшения прогноза

при ОКС у больных СД, и разработки оптимальной тактики инвазивного лечения этой категории пациентов представляются крайне важными.

Целью исследования является сравнительный анализ течения и исходов острого периода ОКС после проведения ЧКВ с использованием голометаллических стентов (ГС) и голометаллических стентов с углеродным покрытием (ГСУП) у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало 306 пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST, которым была проведена перкутанная ПТКА. Исследования проведены на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Методы исследования включали клинические, лабораторные, инструментальные (электрокардиография, коронароангиография, эхокардиография) обследования. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, включая анализ их демографических и медицинских данных. На проведение исследования в клинических условиях было получено согласие Комитета по биомедицинской этике при ФГАОУ ВО КФУ имени В. И. Вернадского (протокол №3 от 14.03.2024 г.).

В зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего СД пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 включала 152 пациента, не страдающих СД, из которых 111 (73,0 %) мужчин и 41 (27,0 %) женщин. Средний возраст составил 64,2±3,9 лет. Группа 2 включала 154 пациентов, страдающих СД типа 2, из которых 118 (76,7 %) мужчин и 36 (23,3 %) женщин. Средний возраст составил 56,8±4,2 лет.

Критериями включения в исследование являлись: персональное информированное согласие на участие в исследовании; подтверждение диагноза ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ; наличие показаний для экстренного коронарного



вмешательства по данным коронароангиографии; возраст старше 18 лет. Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании; несоблюдение врачебных рекомендаций; наличие в анамнезе инфарктов миокарда или реваскуляризации миокарда; наличие по данным коронароангиографии многососудистого поражения с показаниями для проведения в последующем плановой реваскуляризации миокарда; гемодинамически значимые пороки сердца; некоронарогенные заболевания сердца; острые и хронические в фазе обострения воспалительные заболевания; злокачественные новообразования; болезни крови; неконтролируемая артериальная гипертензия; заболевания почек, печени, лёгких с нарушением их функции; психические заболевания, ограничивающие дееспособность пациента.

Комитет по этике при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Республика Крым, Россия) рас-

смотрел материалы исследования и признал их соответствующими международным морально-этическим нормам и положениям.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с использованием программ Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22 с использованием t-критерия Стьюдента и Фишера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении коронароангиографии выявлено, что ОКС-ассоциированное поражение артерий локализовалось в бассейнах передней межжелудочковой артерии, правой коронарной и огибающей артериях. Статистически значимых различий по частоте локализаций поражения между группами выявлено не было (табл. 1).

При определении степени риска по шкале GRACE при поступлении в стационар различий между обследованными группами пациентов не выявлено. Средний показатель баллов в группе 2 немного превысил значения 1 группы (табл. 1).

**Таблица 1. Результаты коронароангиографии и ПТКА.  
Table 1. Results of coronary angiography and PTCA.**

Показатель	Группы исследования	
	Группа 1 (n=152)	Группа 2 (n=154)
Бассейн пораженного сосуда		
ПКА	43 (28,3 %)	40 (26,0 %)
ПМЖВ	78 (51,3 %)	73 (47,4 %)
ОВ	31 (20,4 %)	41 (26,6 %)
Вид стента		
ГС	73 (48,0%)	72 (46,8%)
ГСУП	79 (52,0%)	82 (53,2%)
Бифуркационное поражение КА, из них, по классификации Medina:	24 (15,8%)	46 (29,9%) *
1.1.1.	19 (79,2%)	36 (78,3%)
1.1.0.	3 (12,5%)	5 (10,9%)
1.0.1.	1 (4,2%)	3 (6,5%)
0.1.1.	1 (4,2%)	2 (4,3%)
Количество стентов		
1	114 (75,0%)	93 (60,4%) *
2	29 (19,1%)	39 (25,3%)
3	9 (5,9%)	22 (14,3%) *
Объем контраста, мл	200,1±34,7	221,4±25,4

**Примечания:** ПМЖВ – Передняя межжелудочковая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ОВ – огибающая ветвь, КА – коронарная артерия, ГС – голометаллический, ГСУП – голометаллический с углеродным покрытием, \* - различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Данными ангиографии также было показано, что у пациентов 2 группы бифуркационное поражение КА встречалось чаще, которое было распределено по классификации Medina (табл. 1).

Частота бифуркационного поражения КА была достоверно выше у пациентов, страдающих СД ( $p < 0,01$ ).

При проведении ПТКА ГС были установлены у относительно равномерно между обеими группами. ГСУП так же были установлены с одинаковой частотой у обеих групп пациентов. Между группами 1 и 2 различий по частоте установки указанных видов стентов не было.

При этом количество стентов, потребовавшихся для восстановления кровотока по ОКС-пораженной

КА было: больше у 1 группы, в отличии от пациентов 2 группы. Таким образом, количество стентов, необходимых для открытия ОКС-ассоциированного сужения КА у больных с СД было достоверно большим (табл. 1). Следует отметить, что во всех случаях имело место полное восстановление коронарного кровотока по соответствующей артерии, соответствовавшее степени 3 по TIMI.

**Таблица 2. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения в обследованных группах.**

**Table 2. Intraoperative and early postoperative complications in the examined groups.**

Показатель	Группы исследования (абс., %)	
	Группа 1 (n=152)	Группа 2 (n=154)
<b>Интраоперационные осложнения</b>		
гематома в месте пункции	2 (1,3%)	2 (1,3%)
ложная аневризма лучевой артерии	2 (1,3%)	3 (1,9%)
окклюзия лучевой артерии	19 (12,5%)	21 (13,6%)
перфорация лучевой артерии	2 (1,3%)	3 (1,9%)
спазм лучевой артерии	3 (2,0%)	4 (2,6%)
<b>Ранние послеоперационные осложнения</b>		
летальность	2 (1,3%)	4 (2,6%)*
инфаркт миокарда с зубцом Q	4 (2,6%)	7 (4,5%)*
острый тромбоз стента	2 (1,3%)	3 (1,9%)
рецидивирование стенокардии	6 (3,9%)	7 (4,5%)

**Примечания:** \* - различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

При проведении вмешательства регистрировались единичные случаи интраоперационных осложнений, таких как формирование гематомы в области пункции, формирование ложной аневризмы лучевой артерии, её перфорация и некоторые другие. При этом различия по их частоте между обследованными группами выявлено не было (табл. 2).

В раннем послеоперационном периоде зарегистрирован ряд осложнений: развитие инфаркта миокарда с зубцом Q (Q-ИМ); острой тромбоз стента, потребовавший проведения экстренной повторной ПТКА; рецидивирование стенокардии (табл. 2). При этом у больных группы 2 частота развития Q-ИМ и общая летальность были достоверно выше, чем в группе 1.

По данным ЭхоКГ при поступлении в стационар были выявлены признаки гипокинезий миокарда локализаций, соответствовавших бассейну кровоснабжения пораженного сосуда. После проведения ПТКА (на 7-е сутки) улучшение локальной сократимости миокарда имело место у большинства больных в группе 1 в группе 2. Различия между группами не было достоверным.

Что касается фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), то как на момент поступления, так и на 7-е сутки заболевания в группе 1 и в

группе 2 показатель в группе 1 был выше, чем в группе 2 ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Среднее значение увеличения ФВ ЛЖ на 7-е сутки по сравнению с моментом поступления также было больше в группе 1 по сравнению с группой 2. Данные показатели свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих СД при развитии ОКС без подъёма сегмента ST имеет место более значительное снижение сократительной функции миокарда, а после восстановления коронарного кровотока по ОКС-обуславливающей КА методом ПТКА её восстановление менее выражено по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена.

При сравнительном анализе всех изученных показателей в течение госпитального периода (мода 7 суток) различий между подгруппами, которым при проведении ПТКА были установлены ГС и ГСУП выявлено не было как в целом среди обследованных пациентов, так и внутри групп, страдающих и не страдающих СД.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что СД является одним из факторов в наибольшей степени утяжеляющих течение и ухудшающих прогноз как при хронических формах ишемической болезни сердца, так и при ОКС [3; 4].



В последние годы наиболее эффективным методом неотложного лечения ОКС является экстренная ПТКА. Однако использование этого метода также может характеризоваться различными исходами как в остром, так и в отдалённом периоде заболевания. Это зависит от множества факторов, среди которых – исходное состояние пациента, морфологические особенности поражения коронарных артерий, методика проведения вмешательства, включая вид использованного стента, наличие сопутствующей патологии, одной из наиболее клинически значимой из которых, несомненно, является СД [3; 5; 10].

Настоящее исследование продемонстрировало, что при ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ наличие СД значительно ухудшает как исходное состояние пациентов (до проведения ПТКА), как и течение заболевания в остром периоде. При этом вид использованного при ПТКА стента (ГМ или ГМУП) не влиял значимо на течение и исходы острого периода заболевания ни у пациентов, страдающих СД 2 типа, ни у пациентов с отсутствием нарушений углеводного обмена.

Однако известно, что динамика течения внутрикоронарных процессов после проведения стентирования при ОКС в более поздние сроки может значительно варьировать у различных пациентов. Больные с СД представляют в этом плане группу особого интереса, так как у них существенно повышены риски развития тромбозов и рестенозов стентов [10-12]. Нами планируется дальнейшее наблюдение и обследование пациентов, включённых в настоящее исследование.

#### ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ, страдающие СД 2 типа характеризуются изначально более выраженной ОСН, более низкими показателями ФВ ЛЖ, большей частотой бифуркационных стенозов и большим количеством стентов, необходимых для восстановления кровотока по ОКС-ассоциированной КА по сравнению с пациентами, не страдающими СД.

2. В течение 7-ми суток после проведения ПТКА по поводу ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ у пациентов, страдающих СД 2 типа, по сравнению с пациентами, не страдающими СД, наблюдается более высокая летальность, большая частота развития инфаркта миокарда с зубцом Q, более медленное восстановление сократительной способности миокарда ЛЖ.

3. Использование ГС и ГСУП при ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ не различается по влиянию на течение и исходы острого периода заболевания у пациентов обеих групп.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кизи Т. Д. Э., Умарович, А. Т. Эпидемиология Острого Коронарного Синдрома. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022;3(6):739-744. doi:10.17605/cajmn.v3i6.1274.
2. Бойцов С. А., Драпкина О. М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4-6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543
3. Petrie J. R., Guzik T. J., Touyz R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
4. Foussas S. Obesity and acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57:63–65. doi:10.1016/S1109-9666(16)30023-9
5. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1835. doi:10.3390/ijms21051835
6. Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P., Benedetto U. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019; 2(40):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
7. Birkner K., Hudzik B., Gašior M. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiochirurgia Pol*. 2017 Jun;14(2):127-132. doi:10.5114/kitp.2017.68744.
8. Хафизов Т. Н., Хафизов Р. Р., Николаева И. Е., Идрисов И. А., Абхаликова Е. Е., Карасев С. М., Хафизова Д. Р. Применение stent-in-stent методики для эндоваскулярной коррекции рестеноза правой внутренней сонной артерии (клинический случай). *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(1):33-40. doi:10.24060/2076-3093-2021-11-1-33-40
9. Чумакова Г. А., Покутнев А. П., Веселовская Н. Г. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):75-80.
10. Wilson S., Mone P., Kansakar U., Jankauskas S.S., Donkor K., Adebayo A., Varzideh F., Eacobacci M., Gambardella J., Lombardi A., Santulli G. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):23. doi:10.1186/s12933-022-01460-5.
11. Jakubiak G. K., Pawlas N., Cieślak G. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent

Restenosis in Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):11970. doi:10.3390/ijerph182211970.

12. Sun X., Zhang C., Ma Y. Association between diabetes mellitus and primary restenosis following endovascular treatment: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*; 2024;23:132. doi:10.1186/s12933-024-02201-6.

#### REFERENCES

1. Kizi T. D. E., Umarovich, A. T. Epidemiology Of Acute Coronary Syndrome. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022;3(6):739-744. (In Russ.). doi:10.17605/cajms.v3i6.1274.

2. Boitsov S. A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):4–6. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543

3. Petrie J. R., Guzik T. J., Touyz R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.

4. Foussas S. Obesity and acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57:63–65. doi:10.1016/S1109-9666(16)30023-9.

5. Poznyak A., Grechko A. V., Poggio P., Myasoedova V. A., Alfieri V., Orekhov A. N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1835. doi:10.3390/ijms21051835.

6. Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P., Benedetto U. 2018 ESC/

EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019; 2(40):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.

7. Birkner K., Hudzik B., Gašior M. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2017 Jun;14(2):127-132. doi:10.5114/kitp.2017.68744.

8. Hafizov T. N., Hafizov R. R., Nikolaeva I. E., Idrisov I. A., Abkhalikova E. E., Karasev S. M., Hafizova D. R. Application of stent-in-stent technique for endovascular correction of restenosis of the right internal carotid artery (clinical case). *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):33-40. (In Russ.). doi:10.24060/2076-3093-2021-11-1-33-40.

9. Chumakova G. A., Pokutnev A. P., Veselovskaya N. G. Features of myocardial infarction in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):75-80. (In Russ.).

10. Wilson S., Mone P., Kansakar U., Jankauskas S. S., Donkor K., Adebayo A., Varzideh F., Eacobacci M., Gambardella J., Lombardi A., Santulli G. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):23. doi: 10.1186/s12933-022-01460-5.

11. Jakubiak G. K., Pawlas N., Cieślak G. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):11970. doi: 10.3390/ijerph182211970.

12. Sun X., Zhang C., Ma Y. Association between diabetes mellitus and primary restenosis following endovascular treatment: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*; 2024;23:132. doi: 10.1186/s12933-024-02201-6.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Бутырский А. Г., Сулейманов Ф. С., Чолах И. К., Чолах Х. К., Блинова А. В., Сидоровская Ю. С.

*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для переписки:** Бутырский Александр Геннадьевич, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: [albut@rambler.ru](mailto:albut@rambler.ru)

**For correspondence:** Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Ass-Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: [albut@rambler.ru](mailto:albut@rambler.ru)

### Information about author:

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

Suleymanov F. S., <https://orcid.org/0000-0002-2064-6461>

Cholah I. K., <https://orcid.org/0000-0002-4382-7492>

Cholah Kh. K., <https://orcid.org/0000-0002-9026-3343>

Blinova A. V., <https://orcid.org/0009-0006-9960-0082>

Sidorovskaia Yu. S., <https://orcid.org/0000-0002-5257-9283>

### РЕЗЮМЕ

Радикальная операция паховой грыжи является одной из наиболее распространенных операций во всем мире. Цель. Первичная: показать приверженность стандартам аудита. Вторичные: определение доступности операции, определение качества операции, определение разнообразия вмешательств. Материал и методы. Работа проведена в рамках глобального исследования HIPPO, организованной командой NIHR Unit on Global Surgery. Сбор материала продолжался с 30 января по 21 мая 2023 года в ГБУЗ РК ГКБ СМП №6 и клинике Св. Луки ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского. Исследование было основано на соблюдении российских стандартов лечения паховых грыж: время ожидания, выбор анестезии, операции с использованием сетки, использование эндолапароскопической техники, хирургия одного дня. Результаты. Оценка доступности плановой операции. Общее время ожидания – 7 (3-18,7) месяцев, общее время ожидания у симптоматических пациентов – 8,1 (4-24) месяцев, интервал между появлением первых симптомов и диагнозом – 4 (1,3-11,8) месяцев, время между диагнозом и операцией – 2,5 (1-6,5) месяцев. Оценка операции. Использование сетки при операциях, выполненных в стерильных и условно чистых условиях – 84,6%, хирургия одного дня – 0% в силу особенностей ОМС. Среди операций, выполненных без применения сетчатого протеза, отмечены пластики по Кукуджанову (4), по Бассини (6), по Мартынову (2), по Жерару-Спасокукоцкому швами Кимбаровского (1). Оценка разнообразия операций. Виды обезболивания: общее – 6 человек (9,1%), регионарное – 8 человек (12,1%), местная – 52 человек (78,8%). Оперативные доступы: открытый – 58 человек (87,9%), лапароскопический – 8 человек (12,1%). Частота неотложных операций – 21,2%. Выводы. Приверженность стандартам оказания оперативной помощи при ПГ остается недостаточной. Не существует единой оценки доступности хирургического вмешательства. Для обеспечения стандартов качества необходимо расширение хирургии одного дня и использование сетчатых протезов для эндоабдоминальной имплантации. Выбор анестезии и оперативного доступа в значительной мере разнятся в зависимости от ЛПУ и субъективизируются отношением хирурга, анестезиолога и пациента.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, хирургическое лечение, клинические рекомендации

## EFFICACY OF INGUINAL HERNIA REPAIR: PROSPECTIVE RESEARCH

Butyrskii A. G., Suleymanov F. S., Cholah I. K., Cholah Kh. K., Blinova A. V., Sidorovskaia Yu. S.

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

### SUMMARY

Radical inguinal hernia surgery is one of the most common operations worldwide. Goals. Primary: demonstrating commitment to auditing standards. Secondary: determining the availability of the operation, the quality of the operation, the variety of interventions. Material and methods. The work was carried out as part of the global HIPPO study, organized by the NIHR Unit on Global Surgery team. The collection of material continued from January 30 to May 21, 2023 at the City Clinical Hospital of Emergency Medicine No. 6 and the St. Luke Clinic of V.I. Vernadsky CFU. The study was based on compliance with Russian standards for the treatment of inguinal hernias: waiting time, choice of anesthesia, operations using mesh, use of endolaparoscopic techniques, one-day surgery. Results. Assessing the availability of elective surgery. Total waiting time - 7 (3-18.7) months, total waiting time in symptomatic patients - 8.1 (4-24) months, interval between the onset of first symptoms and diagnosis - 4 (1.3-11.8) months, the time between diagnosis and surgery is 2.5 (1-6.5) months. Evaluation of the operation. The use of mesh during operations performed in sterile and conditionally clean conditions is

84.6%, one-day surgery is 0% due to the peculiarities of compulsory medical insurance. Among the operations performed without the use of a mesh prosthesis, repair was done by Kukudzhanov (4), by Bassini (6), by Martynov (2), by Gerard-Spasokukotsky with Kimbarovsky sutures (1). Assessing the diversity of operations. Types of pain relief: general – 6 patients (9.1%), regional – 8 patients (12.1%), local – 52 patients (78.8%). Surgical approaches: open – 58 patients (87.9%), laparoscopic – 8 patients (12.1%). The incidence of emergency operations is 21.2%. Conclusions. Adherence to the standards of prompt care for inguinal hernia remains insufficient. There is no universal assessment of surgery availability. To ensure quality standards, expansion of day surgery and the use of mesh prostheses for endoabdominal implantation are necessary. The choice of anesthesia and surgical access varies significantly depending on the healthcare facility and is subjectified by the attitude of the surgeon, anesthesiologist and patient.

**Key words: inguinal hernia, surgical repair, guidelines**

Радикальная операция паховой грыжи (ПГ) является одной из наиболее распространенных операций во всем мире. По литературным данным, в России за 1 год выполняется более 200 000 герниопластик при ПГ, из них более 70% открытыми способами [1]. В мире ежегодно выполняется свыше 1,5 млн. вмешательств по поводу вентральных грыж: в странах ЕС ежегодно выполняется более 1 млн. герниопластик, в США – около 800 тыс. [2].

Около 4% населения планеты страдает разными грыжами. Из общего количества грыж паховые локализации по разным оценкам составляют около 40-80% [3]. Доля пациентов мужского пола составляет 87% [4].

Считается, что ПГ встречаются у 3-7% всех людей, у 8-20% взрослых. В среднем 1-5% мужчин и 0,2-2% женщин в разных странах являются грыженосителями [5]. Среди лиц старше 60 лет этот показатель достигает 30% [6].

По последним данным, только в Великобритании насчитывается 74 822 больных, ожидающих операции по поводу ПГ. Во время ожидания плановой операции могут возникнуть осложнения, требующие экстренной операции. Послеоперационная летальность при плановых операциях не превышает 0,2-0,3%, а при ущемлении достигает 8%. Проблема выбора безрецидивного способа хирургического лечения ПГ остается актуальной, что связано с широким их распространением у лиц трудоспособного возраста (3-7% мужского трудоспособного населения) [1; 7].

Существуют различные виды операции, при этом используются разные методы, с использованием сетки и без нее. Современные международные руководства рекомендуют операцию Лихтенштейна в качестве золотого стандарта открытой пластики ПГ, но принципиально рекомендуется индивидуальный подход. На выбор хирургического вмешательства влияют состояние пациента, тип ПГ и опыт хирурга.

В районах, где есть нехватка хирургов, могут быть реализованы разделение и перераспределение задач в отношении плановой операции при

ПГ. Реализация этой практики и результаты, связанные с ней, послужат основой для исследований в этом направлении.

Первичная цель: показать приверженность стандартам аудита. Вторичные цели: определение доступности операции, определение качества операции, определение разнообразия вмешательств.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена в рамках глобального исследования HIPPO, организованной командой NHR Unit on Global Surgery. Сбор материала продолжался с 30 января по 21 мая 2023 года в ГБУЗ РК ГКБ СМП №6 и клинике Св. Луки ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского. Критерии включения: возраст – старше 18 лет; процедура – первичная пластика ПГ, где это основная процедура; доступ – открытый, лапароскопический, лапароскопически-ассистированный, лапароскопически-конвертированный; срочность – плановая или экстренная операция. Критерий исключения: пациенты с рецидивными ПГ; процедура - операции, при которых пластика ПГ выполняется как дополнительная процедура; доступ – лапаротомия или лапароскопическая операция, конвертированная в срединную лапаротомию. Общий дизайн исследования отображен на рисунках 1 и 2.

На проведение исследования в клинических условиях было получено согласие Комитета по биомедицинской этике при ФГАОУ ВО КФУ имени В. И. Вернадского (протокол №7 от 25 июня 2024 г.).

Стандарты аудита. Исследование было основано на соблюдении российских стандартов лечения ПГ.

Время ожидания: согласно клиническим рекомендациям, принятым Всероссийским Обществом герниологов, «стратегией при лечении ПГ является хирургическая герниопластика. Основанием для хирургического вмешательства при ПГ является лечение имеющихся или будущих симптомов, а не только предотвращение ущемления» [8]. Таким образом, время ожидания не должно превышать периода, необходимого для



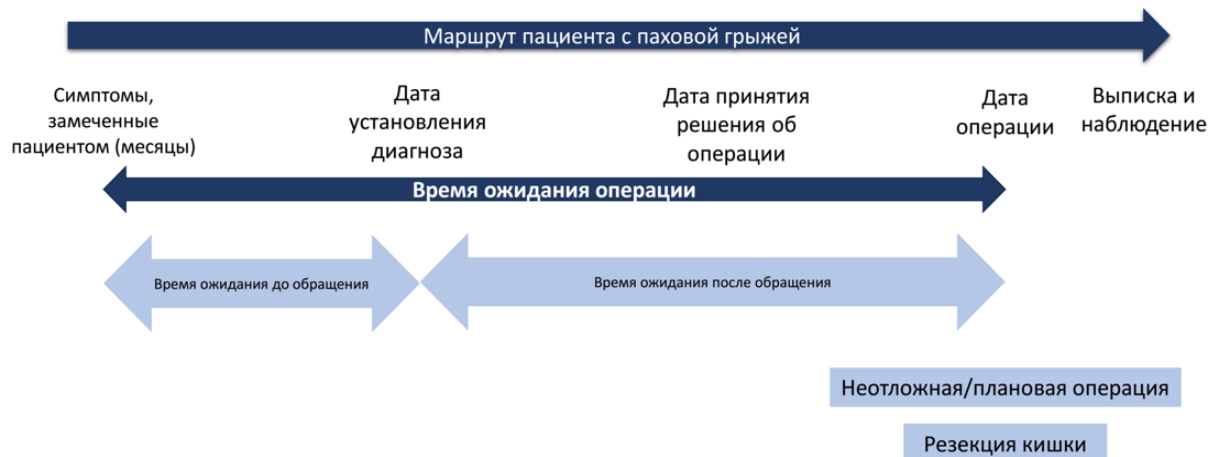


Рис. 1. Основные определения и дизайн исследования.  
Fig.1. Basic definitions and design of the research.

сбора результатов обследования перед плановой госпитализацией.

Выбор анестезии: местная анестезия рекомендуется при плановой открытой пластике вправимой ПГ. «ПГ может быть оперирована под любым видом анестезии. В России наиболее часто используется местная инфильтрационная анестезия по Вишневскому» [8].

Операции с использованием сетки: таковая рекомендуется в качестве операции выбора при открытой операции либо при использовании лапароскопического оборудования. Выше всего оцениваются методы Лихтенштейна и лапароскопическая пластика. Основные виды хирургических современных вмешательств при ПГ основаны на использовании сетчатых протезов. К ним, в первую очередь, относятся операция Lichtenstein и эндовидеохирургическая герниопластика. В настоящее время эндовидеохирургические способы операций при ПГ представлены двумя видами хирургических вмешательств: лапароскопическая (чрезбрюшинная) преперитонеальная аллопластика пахового промежутка (TAPP) и тотальная экстраперитонеальная аллопластика пахового промежутка (TEP)» [8].

Хирургия одного дня: не выполняется (не оформляется) в силу особенностей работы системы ОМС, хотя активно рекомендуется.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 66 пациентов, из которых 7 женщин (10,6%) и 59 мужчин (89,4%). Из них физическое состояние перед операцией оценено по ASA 1-2 степень – 60 пациентов (90,9%), 3-5 степень – 6 пациентов (9,1%). Грыжа ограничена паховой областью у 49 пациентов (74,2%), опускается в мошонку у 17 мужчин (25,8%).

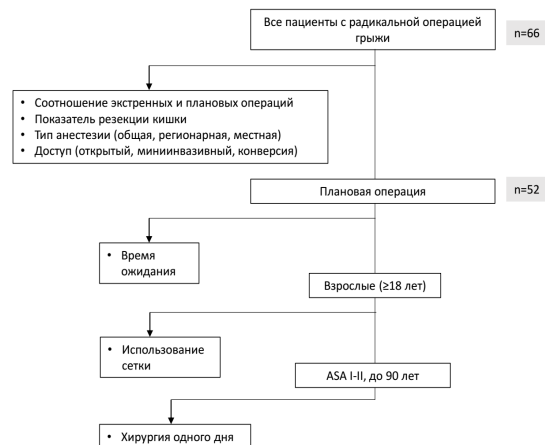


Рис. 2. Исполнение дизайна исследования.  
Fig. 2. Performing the research design.

Бессимптомное течение грыжи наблюдалось у 10 человек (15,2%), диагноз был поставлен на основании УЗИ, у остальных пациентов были характерные симптомы (по данным клиники Мейо, симптомами неосложненной ПГ можно считать выпячивание возле лобковой кости с обеих сторон, которое становится более заметным в положении стоя, особенно если пациент кашляет или напрягается; ощущение жжения или боли в области выпячивания, особенно при наклоне, кашле или поднятии тяжестей; ощущение тяжести в паху). Размер грыжевого дефекта: до 1,5 см – 14 человек (21,2%), от 1,5 до 3 см – 24 человека (36,4%), более 3 см – 20 человек (30,3%), у 8 человек (женщины) размер грыжевого дефекта не описан (12,1%).

Характеристика операций: у 60 человек операция прошла в стерильных условиях (90,9%), в условно чистых условиях (с резекцией кишки) – у 5 человек (7,5%), в условиях инфицирования (флегмона грыжевого мешка) – у 1 пациента (1,6%), частота резекции кишки – 9,1%. У 48 пациентов операция была выполнена опытным хирургом (72,7%), у 17 – молодым хирургом (25,8%), у 1 пациента – ординатором (1,5%).

Оценка доступности плановой операции. Общее время ожидания – 7 (3-18,7) месяцев, общее время ожидания у симптоматических пациентов – 8,1 (4-24) месяцев, интервал между появлением первых симптомов и диагнозом – 4 (1,3-11,8) месяцев, время между диагнозом и операцией – 2,5 (1-6,5) месяцев.

Оценка операции. Использование сетки при операциях, выполненных в стерильных и условно чистых условиях – 84,6%, хирургия одного дня – 0% в силу особенностей ОМС. Среди операций, выполненных без применения сетчатого протеза, отмечены пластики по Кукуджанову (4), по Бассини (6), по Мартынову (2), по Жерару-Спасокукоцкому швами Кимбаровского (1).

Оценка разнообразия операций. Виды обезболивания: общее – 6 человек (9,1%), регионарное – 8 человек (12,1%), местная – 52 человек (78,8%). Оперативные доступы: открытый – 58 человек (87,9%), лапароскопический – 8 человек (12,1%). Частота неотложных операций – 21,2%.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Время ожидания операции в наших условиях зависит только от комплаентности больного. Учитывая установку Российских клинических рекомендаций (РКР), больному должна быть предложена операция тотчас после установки диагноза в отличие от европейских КР, которые не предлагают операции при бессимптомных грыжах (watchful waiting) [9]. Так и происходит, но в силу низкой комплаентности пациентов операция откладывается на неопределенный срок, что приводит к тому, что практически каждая пятая операция выполняется по неотложным показаниям, тогда как в других странах этот уровень не превышает 14%. Наши датские коллеги указывают, что стратегия осторожного ожидания у мужчин с бессимптомной или минимально симптоматической ПГ была безопасной, но две трети пациентов были прооперированы в течение 10 лет, главным образом, из-за боли [9]. После установки показаний к операции время ожидания в Великобритании в 2010-2015 годах составило от 70 до 104 дней [10], а количество пациентов, ожидающих плановой операции по поводу ПГ, приближается к 75 тыс. человек, максимальное время ожидания достигает 18 недель [11]. Это объясняется

рядом факторов: тип грыжи (более сложные грыжи могут потребовать дополнительного времени для предоперационной оценки и планирования, больница и ее местонахождение (в больницах в густонаселенных районах может наблюдаться большой поток пациентов, что может привести к удлинению списков ожидания), доступность хирургов (наличие хирургов, обладающих опытом в области герниопластики, также может повлиять на время ожидания; у некоторых специалистов может быть больше свободных мест, чем у других), система здравоохранения (время ожидания в Национальной службе здравоохранения может зависеть от государственного финансирования и ресурсов). По данным Линаса Венкляускаса, очередь на плановые операции по поводу ЖКБ и ПГ достигает в Великобритании 18 месяцев, что вынуждает пациентов оперироваться за границей, в частности, в Литве [12]. По этому разделу аудита, мы мало отличаемся от Европы, но наша проблема не в нехватке кадров или возможностей для больного, а в его низкой комплаентности. Работа с больным – основное направление улучшения результатов лечения ПГ.

Что касается выбора анестезии, РКР не ограничивают оператора в выборе по согласованию с анестезиологом: «Ограничения к использованию инфильтрационной анестезии возникают у тревожных пациентов, при морбидном ожирении и ущемлении грыжи. Инфильтрационная анестезия во время операции приводит к снижению болевого синдрома в послеоперационном периоде. Региональная анестезия с использованием высоких доз и/или длительно действующих препаратов не имеет преимуществ при открытых герниопластиках и повышает риск возникновения задержки мочи» [8]. Европейские КР в этой части гласят, что при отсутствии опыта местной анестезии общее обезболивание имеет преимущества по сравнению с регионарной анестезией у пациентов старше 65 лет. До этого возраста нет явного преимущества общего обезболивания по сравнению с региональным нет [13; 14]. Таким образом, по этому пункту аудита в наших клиниках все благополучно, тактика не отличается от российских и европейских требований.

Что касается выбора лапароскопическая или открытая операция при ПГ, то интерес представляет статья из Испании [15], которая показывает, что лапароскопическая пластика ПГ мало используется, не соответствует рекомендациям EHS. Для расширения ее использования предлагается, чтобы была создана специализированная программа, включающая стандартизацию обучения; закрепление анатомических знаний; практики на тренажерах; продвижение использования открытого заднего доступа; ротацию через центры



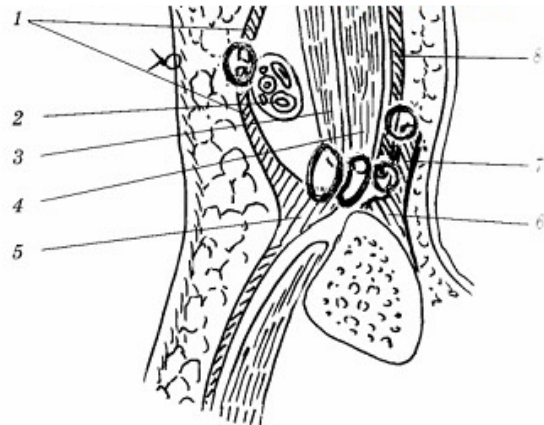
передового опыта; аккредитацию специализированных подразделений и использование реестра деятельности в качестве контроля качества. Полагаем, что и в российской практике следовало бы прислушаться к подобным предложениям.

Внимание привлекает также статья, опубликованная в *VJS* [16], целью которой была оценка постоперационных исходов открытой операции по поводу ПГ, выполненной под местной или общей анестезией, по сравнению с лапароскопической операцией. Выполнено ретроспективное когортное исследование с включением 107 тысяч пациентов, которым была выполнена операция по поводу ПГ с 1998 по 2019 год. Пациенты были разделены на 3 группы: открытая операция под местной анестезией, открытая операция под общей анестезией и лапароскопическая операция под общей анестезией. В качестве основных конечных точек рассматривали время операции и послеоперационную заболеваемость. По сравнению с открытой операцией под общей анестезией, лапароскопическая операция была ассоциирована с недостоверным снижением послеоперационных осложнений. Не выявлено достоверных различий между частотой осложнений между пациентами, которым была выполнена лапароскопическая операция или открытая операция под местной анестезией. Продолжительность операции достоверно не различалась между открытой операцией под общей анестезией и лапароскопической операцией, при этом время лапароскопической операции было дольше, чем открытая операция под местной анестезией. Авторы делают заключение: лапароскопическая операция и открытая операция под местной анестезией представляют две оптимальные хирургические тактики у пациентов с ПГ. Следует заметить, что при наличии ресурсов и опыта лапароскопической пластики восстановление после операции идет быстрее. Для лечения первичной двусторонней ПГ рекомендуется лапароскопическая пластика, если имеется опыт и достаточные ресурсы. При выборе лапароскопической операции по поводу ПГ должно учитывать опыт хирурга. В пользу открытой операции следует привести мнение хирургов [17], которые считают, что пациенты, перенесший плановую открытую герниопластику, имели минимальные послеоперационные осложнения при кратковременной госпитализации.

Вторая сторона этой проблемы – использование сетки при открытой операции. РКР не рекомендуют аутопластические операции вообще; европейский КР считают золотым стандартом открытой бессетчатой паховой пластики технику Shouldice (рис.3), но только у молодых мужчин в возрасте до 35 лет с небольшим расширением

внутреннего пахового кольца (L1-L2) [18]. Следует заметить, что с течением времени многослойная пластика Shouldice трансформировалась в двухслойную, но ее эффективность от этого не стала меньше.

Нельзя запретить выполнять хирургу ту пластику, которой он владеет очень хорошо, но и игнорировать КР также нельзя, т.к. они основаны на многочисленных и долгосрочных наблюдениях.



**Рис. 3. Схема многослойной пластики Shouldice (1 – лоскуты апоневроза наружной косой мышцы живота, 2 – семенной канатик, 3, 4 – внутренняя косая и поперечная мышцы живота, 5 – паховая связка, 6 – подвздошно-лонный тракт, 7, 8 – рассеченные лоскуты поперечной фасции) [19]**

**Fig. 3. Scheme of multiple-layer repair by Shouldice (1 – flaps of aponeurosis of external oblique muscle, 2 – spermatic cord, 3, 4 – internal oblique and transverse muscles, 5 – inguinal ligament, 6 – iliopubic tract, 7, 8 – dissected flaps of transverse fascia) [19]**

И последний показатель аудита – хирургия одного дня. У нас, к сожалению, эта система в стационарах пока не работает в силу особенностей требований ФОМС. Зарубежные КР гласят [13; 14]: хирургия одного дня рекомендуется большинству пациентов с ПГ при условии адекватного последующего ухода у пациентов с ASA I-II или стабильным ASA III в возрасте до 90 лет. Полагаем, что давно напрашивающиеся перемены в ОМС будут решены в ближайшее время.

#### ВЫВОДЫ

1. Приверженность стандартам оказания оперативной помощи при ПГ остается недостаточной.
2. Не существует единой оценки доступности хирургического вмешательства.
3. Для обеспечения стандартов качества необходимо расширение хирургии одного дня и ис-

пользование сетчатых протезов для эндоабдоминальной имплантации.

4. Выбор анестезии и оперативного доступа в значительной мере разнятся в зависимости от ЛПУ и субъективизируются отношением хирурга, анестезиолога и пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Петрушко С. И., Назарьянц Ю. А., Винник Ю. С., Кочетова Л. В., Пахомова Р. А., Василеня Е. С., Карапетян Г. Э. Современный способ лечения паховых грыж. Современные проблемы науки и образования. 2016;6. URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=25652>. (Дата обращения: 16.05.2024).
2. Rutkov I. M. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the USA in 2003. *Surg. Clin. North. Am.* 2003;83:1045-1051. doi:10.1016/S0039-6109(03)00132-4.
3. Тимербулатов В. М., Ямалов Р. А., Кунафин М. С. Опыт герниопластики по Лихтенштейну при паховых грыжах. *Вестник хирургии.* 2011;170(4):93-95.
4. Seung-Rim Han, Nam-Hee Kim, Sukhyun Shin. Inguinal hernia surgery in Korea: nationwide data from 2007-2015. *Ann. Surg. Treat Res.* 2019;97(1):41-47. doi:10.4174/astr.2019.97.1.41
5. Дженг Ш., Бобровольский С. Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи. *Хирургия.* 2014;9:61-63.
6. Guillaume O., Pérez-Köhler B., Schädli B., Keibl C., Saxenhuber N., Heimel P., Priglinger E., Wolbank S., Redl H., Petter-Puchner A., Fortelny R. Stromal vascular fraction cells as biologic coating of mesh for hernia repair. *Hernia.* 2020 Dec;24(6):1233-1243. doi:10.1007/s10029-020-02135-4.
7. Черных В. Г., Крайнюков П. Е., Ефремов К. Н., Бондарева Н. В. Паховые грыжи: этиология и лечение. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.* 2021;16(4):116-123. doi:10.25881/20728255\_2021\_16\_4\_116.
8. Клинические рекомендации «Паховая грыжа» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402809399> (Дата обращения 17.05.2024).
9. Reistrup H., Fonnes S., Rosenberg J. Watchful waiting vs repair for asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernia in men: a systematic review. *Hernia.* 2021 Oct;25(5):1121-1128. doi:10.1007/s10029-020-02295-3.
10. Average number of days waiting for hernia surgery on the National Health Service in the United Kingdom (UK) from 2010 to 2015. URL: <https://www.statista.com/statistics/488145/hernia-surgery-waiting-time-elective-procedure-united-kingdom>. (Дата обращения 18.05.2024).
11. Private hernia operation waiting times explained. URL: <https://practiceplusgroup.com/knowledge-hub/private-hernia-operation-waiting-times>. (Дата обращения 18.05.2024)
12. As NHS Waiting Times Rise to 18 Months, Hernia and Gallbladder Patients Find Relief Abroad. URL: <http://www.drugdiscoverytoday.com/view/47994/as-nhs-waiting-times-rise-to-18-months-hernia-and-gallbladder-patients-find-relief-abroad>. (Дата обращения 18.05.2024)
13. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia.* 2009;13:343-403. doi:10.1007/s10029-009-0529-7.
14. Stabilini C., van Veenendaal N., Aasvang E, Agresta F, Aufenacker T, Berrevoet F, Burgmans I., Chen D., de Beaux A., East B., Garcia-Alamino J., Henriksen N, Köckerling F., Kukleta J., Loos M., Lopez-Cano M., Lorenz R., Miserez M., Montgomery A., Morales-Conde S., Oppong C., Pawlak M., Podda M., Reinhold W., Sanders D., Sartori A., Tran H. M., Verdaguer M., Wiessner R., Yeboah M., Zwaans W., Simons M. Update of the international Hernia Surge guidelines for groin hernia management. *BJS Open.* 2023 Sep 5;7(5):zrad080. doi: 10.1093/bjsopen/zrad080.
15. Pereira Rodríguez J. A., López Cano M. EHS guidelines for inguinal hernia repair. The reality of the current situation in Spain. A proposal to standardize its implementation during surgical training. *Cir Esp (Engl Ed).* 2023 May;101 Suppl 1:S24-S27. doi: 10.1016/j.cireng.2023.01.008.
16. Meier J., Stevens A., Berger M., Makris K. I., Bramos A., Reisch J., Cullum C. M., Lee S. C., Sugg Skinner C., Zeh H., Brown C. J., Balentine C. J. Comparison of Postoperative Outcomes of Laparoscopic vs Open Inguinal Hernia Repair. *JAMA Surg.* 2023 Feb 1;158(2):172-180. doi: 10.1001/jamasurg.2022.6616.
17. Khalaf A. Z. Pattern of inguinal hernia in Al-Basra teaching hospital: a prospective clinical study. *Alexandria Journal of Medicine,* 2021;57(1):70-74. doi: 10.1080/20905068.2021.1880042.
18. Amato B., Moja L., Panico S., Persico G., Rispoli C., Rocco N., Moschetti I. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. doi:10.1002/14651858.CD001543.pub4. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001543.pub4/full/ru> (Accessed 18 May 2024).

19. Пластика пахового канала по Шолдайсу (Shouldice). URL: <https://meduniver.com/Medical/Abdomen/47n.html>. (Дата обращения 18.05.2024).

## REFERENCES

1. Petrushko S. I., Nazaryants Yu. A., Vinnik Yu. S., Kochetova L. V., Pakhomova R. A., Vasilenya Ye. S., Karapetyan G. E. Modern method of groin hernias repair. *Modern problems of science and education*. 2016;6. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25652>. (Accessed 16.05.2024).
2. Rutkov I. M. Demographic and socio-economic aspects of hernia repair in the USA in 2003. *Surg. Clin. North. Am.* 2003;83:1045-1051. doi:10.1016/S0039-6109(03)00132-4.
3. Timerbulatov V. M., Yamalov R. A., Kunafin M. S. Experience of hernioplasty in Liechtenstein with inguinal hernias. *Vestnik hirurgii*. 2011;170(4):93-95. (In Russ.).
4. Seung-Rim Han, Nam-Hee Kim, Sukhyun Shin. Inguinal hernia surgery in Korea: nationwide data from 2007-2015. *Ann. Surg. Treat Res.* 2019;97(1):41-47. doi:10.4174/astr.2019.97.1.41.
5. Jeng Sh., Bobrovollsky S. R. Connective tissue dysplasia as a cause of recurrence of inguinal hernia. *Surgery*. 2014;9:61-63. (In Russ.).
6. Guillaume O., Pérez-Köhler B., Schäd B., Keibl C., Sachsenhuber N., Heimel P., Priglinger E., Wolbank S., Redl H., Petter-Puchner A., Fortelny R. Stromal vascular fraction cells as biologic coating of mesh for hernia repair. *Hernia*. 2020 Dec;24(6):1233-1243. doi:10.1007/s10029-020-02135-4.
7. Chernykh V. G., Krainukov P. E., Efremov K. N., Bondareva N. V. Inguinal hernias: etiology and treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;16(4):116-123. doi:10.25881/20728255\_2021\_16\_4\_116. (In Russ.).
8. Guidelines "Inguinal Hernia" (approved by Health Care Ministry of Russia, 2021). (In Russ.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402809399>. (Accessed 17.05.2024).
9. Reistrup H, Fonnes S, Rosenberg J. Watchful waiting vs repair for asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernia in men: a systematic review. *Hernia*. 2021 Oct;25(5):1121-1128. doi:10.1007/s10029-020-02295-3.
10. Average number of days waiting for hernia surgery on the National Health Service in the United Kingdom (UK) from 2010 to 2015. URL: <https://www.statista.com/statistics/488145/hernia-surgery-waiting-time-elective-procedure-united-kingdom>. (Accessed 18.05.2024).
11. Private hernia operation waiting times explained. URL: <https://practiceplusgroup.com/knowledge-hub/private-hernia-operation-waiting-times>. (Accessed 18.05.2024).
12. As NHS Waiting Times Rise to 18 Months, Hernia and Gallbladder Patients Find Relief Abroad. URL: <http://www.drugdiscoverytoday.com/view/47994/as-nhs-waiting-times-rise-to-18-months-hernia-and-gallbladder-patients-find-relief-abroad>. (Accessed 18.05.2024).
13. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009;13:343-403. doi:10.1007/s10029-009-0529-7.
14. Stabilini C., van Veenendaal N., Aasvang E, Agresta F, Aufenacker T, Berrevoet F, Burgmans I., Chen D., de Beaux A., East B., Garcia-Alamino J., Henriksen N, Köckerling F., Kukleta J., Loos M., Lopez-Cano M., Lorenz R., Miserez M., Montgomery A., Morales-Conde S., Oppong C., Pawlak M., Podda M., Reinbold W., Sanders D., Sartori A., Tran H. M., Verdaguer M., Wiessner R., Yeboah M., Zwaans W., Simons M. Update of the international Hernia Surge guidelines for groin hernia management. *BJS Open*. 2023 Sep 5;7(5):zrad080. doi: 10.1093/bjsopen/zrad080.
15. Pereira Rodríguez J. A., López Cano M. EHS guidelines for inguinal hernia repair. The reality of the current situation in Spain. A proposal to standardize its implementation during surgical training. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023 May;101 Suppl 1:S24-S27. doi: 10.1016/j.cireng.2023.01.008.
16. Meier J., Stevens A., Berger M., Makris K. I., Bramos A., Reisch J., Cullum C. M., Lee S. C., Sugg Skinner C., Zeh H., Brown C. J., Balentine C. J. Comparison of Postoperative Outcomes of Laparoscopic vs Open Inguinal Hernia Repair. *JAMA Surg*. 2023 Feb 1;158(2):172-180. doi:10.1001/jamasurg.2022.6616.
17. Khalaf A. Z. Pattern of inguinal hernia in Al-Basra teaching hospital: a prospective clinical study. *Alexandria Journal of Medicine*, 2021;57(1):70-74. doi: 10.1080/20905068.2021.1880042.
18. Amato B., Moja L., Panico S., Persico G., Rispoli C., Rocco N., Moschetti I. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. doi:10.1002/14651858.CD001543.pub4. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001543.pub4/full/ru>. (Accessed 18 May 2024).
19. Plastic surgery of the inguinal canal repair by Shouldice. (In Russ.). URL: <https://meduniver.com/Medical/Abdomen/47n.html>. (Accessed 18.05.2024)

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Знаменская Л. К., Гайдарёва Е. К.

*Кафедра внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Знаменская Людмила Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: Lznm@mail.ru

**For correspondence:** Liudmila K. Znamenskaya, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: Lznm@mail.ru

### Information about authors:

Znamenskaya L. K., <https://orcid.org/0000-0003-2199-1379>

Gaydaryova E. K., <https://orcid.org/0000-0002-7484-6792>

### РЕЗЮМЕ

В статье представлена роль интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 13 (ИЛ-13) в патогенезе бронхиальной астмы (БА), как ключевых цитокинов в запуске и поддержании Т2-воспаления, а также дана характеристика генно-инженерного биологического препарата дупилумаб – моноклонального антитела к  $\alpha$ -субъединице рецептора ИЛ-4 и блокирующем тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Также в статье приведены результаты проспективного клинического исследования эффективности применения препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА Т2-эндотипа. Эффективность оценивалась по влиянию препарата дупилумаб на уровень контроля и частоту обострений у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Материал и методы. Были проанализированы результаты лечения 10 пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения. Уровень контроля оценивался при помощи опросника контроля симптомов астмы ACQ-5. Все пациенты получали лечение 5 степени, дополненное препаратом дупилумаб, раствор 150 мг/мл 2 мл подкожно с начальной дозой 600 мг, затем через 2 недели до 300 мг 1 раз в 2 недели. Эффективность оценивалась на 24 неделе лечения и через 12 месяцев. Результаты. Было выявлено улучшение уровня контроля симптомов бронхиальной астмы. На 24 неделе лечения был достигнут полный контроль (средний балл ACQ-5 <0,75) или частичный контроль (ACQ-5 <1,5) симптомов бронхиальной астмы. Также в течение года терапии дупилумабом ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелого обострения астмы. Полученные результаты исследования согласуются с данными как клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике. Выводы. Дополнение терапии тяжелой, неконтролируемой бронхиальной астмы препаратом дупилумаб повысило уровень контроля симптомов бронхиальной астмы и уменьшило количество тяжелых обострений.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, дупилумаб, интерлейкин 4, интерлейкин 13, Т2-воспаление.

### USE OF DUPILUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Znamenskaya L. K., Gaydaryova E. K.

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

### SUMMARY

The article presents the role of interleukin 4 (IL-4) and interleukin 13 (IL-13) in the pathogenesis of bronchial asthma (BA) as key cytokines in triggering and maintaining T2 inflammation, and also characterizes a genetically engineered biological drug – dupilumab - a monoclonal antibody to the  $\alpha$ -subunit of the IL-4 receptor and thus blocking the paths of IL-4 and IL-13. The article also presents the results of a prospective clinical study of the effectiveness of the drug dupilumab in patients with severe uncontrolled T2-endotype AD. The effectiveness was assessed by the effect of the drug dupilumab on the level of control and the frequency of exacerbations in patients with severe bronchial asthma. Material and methods. The results of treatment of 10 patients with severe bronchial asthma were analyzed in the work. The level of control was assessed using the ACQ-5 Asthma Symptom Control questionnaire. All patients received stage 5 treatment supplemented with dupilumab, a solution of 150 mg/ml 2 ml subcutaneously with an initial dose of 600 mg, then after 2 weeks, up to 300 mg once every 2 weeks. The effectiveness was evaluated at 24 weeks of treatment and after 12 months. Results. An improvement in the level of control of bronchial asthma symptoms was revealed. At 24 weeks of treatment, complete control (average ACQ-5 score <0.75) or partial control (ACQ-5 <1.5) of asthma symptoms was achieved. Also, during the year of dupilumab therapy, no severe asthma exacerbation was reported in any patient. The results of the study are consistent with data from both clinical studies and studies in real clinical practice. Conclusion. It was concluded that the addition of therapy for severe, uncontrolled bronchial asthma with the drug dupilumab increased the level of control of symptoms of bronchial asthma and reduced the number of severe exacerbations.

**Key words:** severe asthma, dupilumab, interleukin 4, interleukin 13, T2-inflammation.



Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) представляет не только медицинскую, но и медико-социальную проблему. В первую очередь, это связано с распространенностью этого фенотипа астмы. В настоящее время около 348 млн. человек, страдает бронхиальной астмой, у 5-10% из них астма имеет тяжелое течение [1-3]. По данным клинического исследования, проведенного в России, на долю ТБА приходится 14-20% среди пациентов, первично обратившихся за медицинской помощью [4]. Также, пациенты с тяжелой неконтролируемой БА составляют группу высокого риска развития тяжелых и жизнеугрожающих обострений, требующих госпитализации, которые в некоторых случаях могут привести к летальному исходу [5]. Кроме того, лечение тяжелой БА требует значительных расходов. Более 50% (а по некоторым данным — свыше 80%) ресурсов здравоохранения от общих затрат на терапию БА приходится на тяжелую астму [6]. Анализ электронной базы данных медицинских карт 1,7 миллиона пациентов с бронхиальной астмой в Испании показал, что затраты на неконтролируемую тяжелую астму в два раза выше, чем на контролируемую тяжелую астму [7].

ТБА - означает астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями, при недостаточном контроле БА на фоне использования максимальной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и/или длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХ), и/или антилейкотриеновыми препаратами (АЛТП), рекомендуется дополнительная поддерживающая биологическая терапия или низкие дозы пероральных глюкокортикостероидов (ПКС). В настоящее время терапия ПКС рассматривается как крайняя мера для всех возрастных групп. Даже 4–5 курсов ПКС в течение жизни повышают риск развития остеопороза, катаракты, диабета [8; 9]. Поэтому предпочтительным вариантом лечения ТБА являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Выбор правильного биологического препарата имеет решающее значение для обеспечения успеха терапии. Решение о выборе биологического препарата должно основываться на фенотипических характеристиках и биомаркерах [10].

У 50-70% больных с ТБА в основе патогенеза лежит Т-2 воспаление. Основными клетками, участвующими, в формировании эозинофильного Т-2 воспаления при БА, являются Т-хелперы

2 типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2). Эти клетки в избыточном количестве секретируют цитокины Т2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Ключевую и центральную роль в развитии Т2-воспаления играют ИЛ-4 и ИЛ-13 [11; 12]. Оба цитокина играют важную роль в миграции эозинофилов за счет увеличения продукции эотаксина-3 и стимуляции экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии (ICAM), обязательных для миграции эозинофилов в ткани [13]. Эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 обусловлены их связыванием со специфическими рецепторами на бронхиальных фибробластах, миофибробластах и гладкомышечных клетках дыхательных путей. Как ИЛ-4, так и ИЛ-13 активируют  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4 (IL-4R $\alpha$ ) и, таким образом, механизм их действия может быть заблокирован одновременно посредством терапевтической блокады ИЛ-4R $\alpha$  [14]. Дупилумаб – это человеческое рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4) к альфа-субъединице рецептора к ИЛ-4 (ИЛ-4R $\alpha$ ), идентичной альфа-субъединице рецептора к ИЛ-13 (ИЛ13R $\alpha$ ). Связываясь с ИЛ-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. [15]. Анти-IL4R $\alpha$ -терапия является универсальной стратегией и может применяться при любой тяжелой эозинофильной БА, как аллергической, так и неаллергической [16]. Дупилумаб включен в российские клинические рекомендации по лечению БА в 2021 г. Препарат имеет высокий уровень доказательности, обладает масштабной доказательной базой [1; 17-20].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА Т2-эндотипа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на клинической базе ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница».

В исследование было включено 10 пациентов с бронхиальной астмой находившихся на лечении в кабинете аллерголога-иммунолога ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница»

Перед началом сбора информации и выполнения каких-либо процедур всем обследуемым пациентам был предоставлен подробный алгоритм исследования. От каждого пациента было получено подписанное письменное согласие на участие в исследовании и на анализ их демографических и медико-биологических данных.

Получено одобрение протокола исследования от локального этического комитета ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница» (протокол №1, от 04.07.2024)

Критерии включения пациентов в исследование:

- подписанное добровольное информированное согласие,
- терапия 5 ступени (высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА), тиотропия бромид и/или монтелукаст) в течение последних 12 месяцев.
- средний балл АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) более 1,5.
- количество тяжелых обострений, потребовавших госпитализации и приема системных ГКС в течение последних 12 мес. >2.

Критерии исключения связанные с проведением исследования

- возникновение побочных реакций, требующих изменения схемы лечения.
- нарушение пациентом режима лечения.

Диагноз БА, был установлен на основании данных медицинской документации: выписные эпикризы, амбулаторные карты.

Степень тяжести определялась объемом терапии, проводимой в течение предшествующих нескольких месяцев [1].

Исследование проводилось в три этапа.

1. 1 этап – до начала приема препарата дупилумаб.
2. 2 этап – через 24 недели после начала приема препарата дупилумаб.
3. 3 этап – через 12 месяцев от начала приема препарата дупилумаб.

На 1-м этапе исследования был проведен сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации (амбулаторные карты и выписные эпикризы пациентов, проведена оценка уровня контроля симптомов астмы при помощи Опросник по контролю симптомов астмы (АСQ-5) (Elizabeth Juniper et al., 1999).

АСQ-5 состоит из 5 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Вопросы выясняют выраженность наиболее важных симптомов астмы (ночные симптомы/пробуждения, дневные симптомы астмы, ограничение ежедневной активности, одышки, хрипов) за последнюю неделю. Оценка выраженности симптомов происходит по визуально-аналоговой бальной шкале от 0 баллов (симптом отсутствует) до 6 баллов – максимально выраженный симптом. Все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5). Верхней границей контролируемой астмы считали средний балл – 0,75, что согласно рекомендациям Elizabeth Juniper означает, что 85% вероятности того, что астма хорошо контролируется. Средний

балл < 1,50 означает, что БА частично-контролируемая. Средний балл  $\geq 1,50$  - 88% вероятности, что БА неконтролируемая.

На 2-м этапе проведен сбор жалоб, пациенты заполняли Опросник по контролю астмы.

На 3-м этапе проведен сбор жалоб, анализ медицинской документации с целью подсчета количества обострений, требовавших госпитализации и/или введения системных глюкокортикостероидов.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием программ Microsoft Office Excel 2010, статистический пакет «MedStat» (серийный №MS0011) и «Statistica 10» (StatSoftInc.). При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при достигнутом уровне значимости  $p \leq 0,05$

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принимали участие 10 пациентов в возрасте от 38 до 68 лет (средний возраст исследуемых 51 год), из них мужчин – 3 (30%), женщин – 7 (70 %).

Основная масса пациентов находилась в более старшем возрастном интервале. Женщин было больше, чем мужчин.

У участников исследования были выявлены характерные для Т2-астмы сопутствующие заболевания: хронический полипозный риносинусит у 9 пациентов (90%), лекарственная гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВС) у 5 пациентов (50%), эозинофилия крови  $\geq 300$ кл/мкл у 4 пациентов (40%), аллергический ринит (АР) у 4 пациентов (40%) и среди них, круглогодичный аллергический ринит (КАР), аллергия к клещам домашней пыли (30%) и сезонный аллергический ринит (САР), аллергия к пыльце злаковых и сорных трав (10%).

Всем пациентам терапия 5 ступени была дополнена препаратом дупилумаб, раствор 150 мг/мл 2 мл подкожно с начальной дозой 600 мг, затем через 2 недели по 300 мг 1 раз каждые 2 недели.

На 24 неделе лечения была проведена оценка уровня контроля симптомов с помощью опросника АСQ-5. В таблице 1 представлены данные опросника по контролю астмы АСQ-5.

Как следует из данных представленных в таблице 1 до начала лечения препаратом дупилумаб медиана суммы баллов составляла – 3,3. Согласно интерпретации данных опросников означало, что у всех пациентов астма была неконтролируемой. На 24 неделе лечения медиана суммы баллов снизилась до 0,75, что свидетельствовало о значимом улучшении контроля над заболеванием.



**Таблица 1. Оценка уровня контроля тяжелой бронхиальной астмы с помощью ACQ-5.**  
**Table 1. Assessment of the level of control of severe bronchial asthma using ACQ-5.**

	Медиана (Me)	Q1 (нижний квартиль)	Q3 (верхний квартиль)
До лечения	3,3	3,0	3,4
После 24 недель лечения	0,75	0,6	1,2

**Примечание:** значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателя по опроснику ACQ-5.

На фоне лечения препаратом дупилумаб у всех пациентов отмечалось достоверное улучшение контроля симптомов астмы - был достигнут полный (средний балл ACQ-5  $< 0,75$ ) или частичный контроль (ACQ-5  $< 1,5$ ).

Значимым показателем эффективности терапии является количество тяжелых обострений, потребовавших госпитализации и/или введения системных глюкокортикостероидов. Регистрация количества обострений проводилась через 12 месяцев лечения (табл.2).

**Таблица 2. Количество обострений, требующих госпитализации.**  
**Table 2. Quantity of exacerbations requiring hospitalization.**

	Медиана (Me)	Минимальный показатель	Максимальный показатель
До лечения	3,0	1	4
После 12 мес лечения	0	0	0

**Примечание:** значимое ( $p < 0,05$ ) снижение количества обострений.

В течение года у всех пациентов на фоне лечения препаратом дупилумаб тяжелых обострений не было.

Дупилумаб хорошо переносился пациентами. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не отмечалось. У 2 пациентов при первом введении препарата были реакции в месте введения препарата, в виде отека и гиперемии, которые самостоятельно разрешились. У одного пациента после первой инъекции была реакция в виде острой крапивницы. Высыпания исчезли на 3 день на фоне приема антигистаминных препаратов. Наблюдаемые нежелательные реакции не потребовали отмены терапии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ результатов исследования эффективности терапии дупилумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА Т2-эндотипа. Продemonстрировано значимое улучшение контроля над заболеванием у всех пациентов. Через 24 недели лечения по результатам опросника ACQ-5 медиана суммы баллов снизилась с 3,3 до 0,75, то есть был достигнут полный или частичный контроль над симптомами астмы.

Установлено снижение частоты обострений. У всех пациентов обострения отсутствовали в течение 12 месяцев терапии.

Отмечались единичные НЯ, которые разрешились без последствий.

Ни при одном НЯ не потребовалось отмены терапии.

Полученные нами результаты исследования согласуются с данными как клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике.

По результатам многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования параллельных групп 3-й фазы Liberty Asthma QUES при назначении дупилумаба пациентам с неконтролируемой астмой средней и тяжелой степени статистически значимо снижалась частота тяжелых обострений – на 48–46% по сравнению с плацебо. Согласно данным субанализа, у пациентов, имевших более одного обострения в течение предшествующего года, дупилумаб снижал частоту обострений на 48–46% по сравнению с плацебо, у пациентов с двумя и более обострениями – на 59–53%, у пациентов с более чем тремя обострениями в анамнезе – на 64–62%. У пациентов с более чем четырьмя обострениями за предыдущий до включения в исследование год дупилумаб снижал частоту тяжелых обострений астмы на 78% по сравнению с плацебо. Дупилумаб статистически значимо улучшал контроль БА по оценке показателей ACQ-5 к 24-й неделе по сравнению с плацебо [19]

Аналогичное уменьшение частоты тяжелых обострений продемонстрировано исследовании фазы 3 VENTURE. Через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы регистрировались на 59% реже, чем в группе плацебо. Также исследование фазы 3 VENTURE продемонстрировало, что при использовании дупилумаба статистически значимо улучшался контроль астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо (-1,05 против -0,58 соответственно).

Переносимость дупилумаба была хорошей. Общее количество любых нежелательных явлений в группе дупилумаба было сопоставимо с таковым в группе плацебо (62 против 64%) [20].

#### ВЫВОДЫ

1. Биологическая терапия препаратом дупилумаб существенно улучшает клиническую картину у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

2. У всех пациентов был достигнут полный или частичный контроль симптомов астмы. Медиана суммы баллов опросника ACQ-5 снизилась с 3,3 до 0,75.

3. Тяжелых обострений астмы, требующих госпитализации и/или приема системных глюкокортикостероидов не было.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России Бронхиальная астма. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2). (Дата обращения 05.12.2023).

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). (Дата обращения 05.12.2023).

3. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020 Mar;157(3):516-528. doi:10.1016/j.chest.2019.10.009.

4. Авдеев С. Н., Ненашева Н. М., Жуденков К. В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341-358. doi:10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

5. Ивахненко И. В., Колесникова И. Ю. Тактика ведения пациентов с обострением бронхиальной астмы. *Лекарственный вестник*. 2020;14(4):20-28.

6. Крапошина А. Ю., Собко Е. А., Демко И. В. и др. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме. *Архив внутренней медицины*. 2022;(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122.

7. Domingo C, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Sogo A, Mirapeix RM, Engroba C. Prevalence, T2-biomarkers and cost of severe asthma in the era of biologics: The BRAVO-1 study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024 Apr 12;34(2):97-105. doi:10.18176/jiaci.0871.

8. Price J. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study *Asthma Allergy*. 2018;29(11):193-204. doi:10.2147/JAA.S176026.

9. Howell I., Howell A., Pavord I. D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med*. 2023 Jul 3;220(7):e20221212. doi: 10.1084/jem.20221212.

10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>. (Дата обращения 08.12.2023).

11. Akdis C. A., Arkwright P. D., Brüggemann M. C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582-1605. doi:10.1111/all.143182022.

12. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-66. doi:10.1016/j.alit.2019.01.004.

13. Coffman R. L. Converging discoveries: The first reports of il-4. *Journal of immunology*. 2013;190(3):847-848.

14. Striz I., Golebski K., Strizova Z., et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023 May 18;137(9):727-753. doi:10.1042/CS20190281.

15. Курбачева О. М., Дынева М. Е., Ильина Н. И. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(16):186-196. doi:10.21518/2079-701X-2021-16-186-196.

16. Чурюкина Е. В. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология* 2022;(2):3-10. doi: 10.24412/2409-6636-2022-12937.

17. Bachert C., Han J. K., Desrosiers M., et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (LIBERTY NP SINUS24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results From Two Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1.

18. Agache I., Song Yang, Claudio Rocha C., et al. Efficacy and Safety of Treatment With Dupilumab for Severe Asthma: A Systematic Review of the EAACI guidelines Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1058-1068. doi:10.1111/all.14268.

19. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/ Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. doi:10.1007/s12325-018-0702-4.

20. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

## REFERENCES

1. Clinical recommendations The Russian Respiratory Society, the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, the Union of Pediatricians of Russia Bronchial Asthma. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2). (Accessed 05.12.2023). (In Russ.).

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). (Дата обращения 05.12.2023).

3. Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020 Mar;157(3):516-528. doi:10.1016/j.chest.2019.10.009.

4. Avdeev S. N., Nenasheva N. M., Zhudenkov K. V., etc. Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pulmonology*. 2018;28(3):341-358. (In Russ.). doi:10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

5. Ivakhnenko I. V., Kolesnikova I. Y. Tactics of management of patients with exacerbation of bronchial asthma. *Medicinal Bulletin*. 2020;14(4):20-28. (In Russ.).

6. Kraposhina A. Y., Sobko E. A., Demko I. V., etc. Modern understanding of severe bronchial asthma. *Archive of Internal Medicine*. 2022;(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122.

7 Domingo C, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Sogo A, Mirapeix RM, Engroba C. Prevalence, T2-biomarkers and cost of severe asthma in the era of biologics: The BRAVO-1 study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024 Apr 12;34(2):97-105. doi:10.18176/jiaci.0871.

8. Price J. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study *Asthma Allergy*. 2018;29(11):193-204. doi:10.2147/JAA.S176026.

9. Howell I., Howell A., Pavord I. D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med*. 2023 Jul 3;220(7):e20221212. doi: 10.1084/jem.20221212.

10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention,

2022. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>. (Дата обращения 08.12.2023).

11. Akdis C. A., Arkwright P. D., Brügger M. C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582-1605. doi:10.1111/all.143182022.

12. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-66. doi:10.1016/j.alit.2019.01.004.

13. Coffman R. L. Converging discoveries: The first reports of il-4. *Journal of immunology*. 2013;190(3):847-848.

14. Striz I., Golebski K., Strizova Z., et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023 May 18;137(9):727-753. doi:10.1042/CS20190281.

15. Kurbacheva O. M., Dyneva M. E., Ilyina N. I. Dupilumab: the main aspects of use in T2-mediated diseases. *Medical advice*. 2021;(16):186-196. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-16-186-196.

16. Churyukina E. V. Dupilumab: aspects of use in severe bronchial asthma in real clinical practice. *Practical Pulmonology* 2022;(2):3-10. (In Russ.). doi:10.24412/2409-6636-2022-12937.

17. Bachert C., et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (LIBERTY NP SINUS24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results From Two Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1.

18. Agache I., et al. Efficacy and Safety of Treatment With Dupilumab for Severe Asthma: A Systematic Review of the EAACI guidelines-Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1058-1068. doi:10.1111/all.14268.

19. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/ Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. doi:10.1007/s12325-018-0702-4

20. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА У ДЕТЕЙ С КЕРАТОКОНУСОМ

Копаненко А. И.<sup>1</sup>, Расин О. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Центр лазерной микрохирургии глаза «Око центр», 295051, бульвар Ленина, 9, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Копаненко Анна Ивановна доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: [annacrimea@mail.ru](mailto:annacrimea@mail.ru)

**For correspondence:** Anna I. Kopaenko, MD, Department of Ophthalmology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: [annacrimea@mail.ru](mailto:annacrimea@mail.ru)

### Information about authors:

**Копаненко А. И.**, <http://orcid.org/0000-0002-0084-4268>

**Расин О. Г.**, <http://orcid.org/0000-0002-3527-4728>

### РЕЗЮМЕ

Детский кератоконус – это эктазия роговицы, возникающая у детей до 18 лет. Кератоконус у детей быстро прогрессирует, тяжелые зрительные нарушения определяются на момент постановки диагноза. Цель работы было оценить эффективность стандартной методики кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) у детей с прогрессирующим кератоконусом I-II стадии. Материал и методы. В представленной работе произведен ретроспективный анализ лечения 39 детей (53 глаз) с кератоконусом I-II стадии. Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 12 – 17 лет. Пациентам был произведен КРК. Операция была проведена по Дрезденскому (стандартному) протоколу, который предусматривает абляцию роговичного эпителия. Результаты и обсуждение. До операции некоррегированная острота зрения (НКОЗ) у пациентов составила  $0,31 \pm 0,03$ , максимально коррегированная острота зрения (МКОЗ) –  $0,49 \pm 0,03$ . Средний сферический эквивалент рефракции составил  $5,8 \pm 0,9$  дптр. Всем пациентам была проведена кератотопография роговицы (на аппарате Oculus). Данные кератотопографии были характерны для кератоконуса. Среднее максимальное значение кератометрии на вершине кератоконуса было  $52,5 \pm 0,9$  дптр. Средняя кривизна роговицы в плоском меридиане составила в  $45,6 \pm 1,1$  дптр., средняя кривизна роговицы в крутом меридиане –  $49,6 \pm 0,8$  дптр., средняя оптическая силы роговицы –  $47,4 \pm 0,8$  дптр. Средняя толщина роговицы была снижена до  $498,8 \pm 5,2$  мкм. В период наблюдения 12 месяцев после КРК средняя НКОЗ и МКОЗ выросла соответственно на 74% и на 27% ( $p < 0,05$ ). Среднее максимальное значение кератометрии на вершине кератоконуса снизилось на 6%, средняя кривизна роговицы в плоском меридиане – на 3%, средняя кривизна роговицы в крутом меридиане – на 4%, средняя оптическая силы роговицы – на 5%. ( $p < 0,05$ ). Выводы. Кросслиндинг роговичного коллагена (Дрезденский протокол) является эффективной операцией для снижения риска прогрессирования кератоконуса у детей. Оценка эффективности кросслинкинга роговичного коллагена у детей в отдаленном периоде требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** детский кератоконус, лечение, кросслиндинг роговичного коллагена.

## EFFICACY OF CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING IN CHILDREN WITH KERATOCONUS

**Копаненко А. И., Расин О. Г.**

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

### SUMMARY

Pediatric keratoconus is corneal ectasia that occurs in children under 18 years old. Keratoconus in children progresses rapidly, severe visual impairment is detected at diagnosis time. The purpose of study was to evaluate the effectiveness of standard method of corneal collagen cross-linking (CXL) in children with progressive keratoconus stages 1-2. Material and methods. The study included 39 children (53 eyes) with keratoconus stage 1-2. The children were from 12 to 17 years old. All patients underwent CXL according to Dresden (standard) protocol. Results and discussion. Before surgery, uncorrected visual acuity (UCVA) in patients was  $0.31 \pm 0.03$ , best-corrected visual acuity (BCVA) –  $0.49 \pm 0.03$ . The mean spherical equivalent refraction was  $-5.8 \pm 0.9$  D. Topographic cornea indicators were increased. The mean maximum keratometry at keratoconus apex was  $52.5 \pm 0.9$  D. The average cornea keratometry in flat meridian was  $45.6 \pm 1.1$  D, average cornea keratometry in steep meridian –  $49.6 \pm 0.8$  D, the average cornea optical power –  $47.4 \pm 0.8$  D. The average corneal thickness was reduced to  $498.8 \pm 5.2$   $\mu$ m. In 12-month follow-up period after CXL, average UCVA was  $0.54 \pm 0.04$ , BCVA –  $0.62 \pm 0.04$ , which was 74% and 27% higher, respectively, than before treatment ( $p < 0.05$ ). The average maximum keratometry at keratoconus apex decreased to  $49.5 \pm 0.9$  D, average corneal keratometry in flat meridian – to  $44.1 \pm 0.9$  D, average corneal keratometry in steep meridian – to  $47.4 \pm 0.8$  D, average cornea optical power – to  $45.3 \pm 0.8$  D. ( $p < 0.05$ ). Conclusions. CXL is safe and effective procedure for reducing risk of keratoconus progression in children. Long-term assessment of CXL effectiveness in children requires further research.

**Key words:** pediatric keratoconus, treatment, corneal collagen cross-linking.



Кератоконус является двусторонним, асимметричным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим истончением и выпячиванием роговицы, что приводит к неправильному астигматизму и снижению остроты зрения. Традиционно это состояние описывалось как невоспалительное заболевание; однако в последнее время, некоторые исследователи связывают кератоконус с воспалением [1-4]. Кератоконус обычно развивается во второй-третьей декаде жизни и прогрессирует до четвертой декады. Состояние затрагивает все этнические группы и оба пола. Распространенность кератоконуса в общей популяции составляет 1 случай на 2000. Чаще кератоконус встречается у людей в возрасте от 20 до 30 лет, а также в азиатских странах [1; 4].

Детский кератоконус – это эктазия роговицы, возникающая у детей до 18 лет. Кератоконус у детей протекает с клиническими особенностями: заболевание быстро прогрессирует, нередко тяжелые зрительные нарушения определяются уже на момент постановки диагноза. Это оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов. По данным исследователей, распространенность кератоконуса в педиатрической популяции составляет 0,16%. [1] Кератоконус поражает индийцев, пакистанцев, арабов и полинезийцев в 4,4 раза чаще, чем европейцев [1]. Так, распространенность детского кератоконуса в Саудовской Аравии составляет 4,8% [1; 2]. Кератоконус может быть самостоятельным заболеванием; однако часто он встречается у пациентов с аллергическими заболеваниями (весенний кератоконъюнктивитом, атопический дерматит), синдромом Дауна, пигментной дегенерацией сетчатки, врожденным амврозом Лебера, пролапсом митрального клапана и заболеваниями соединительной ткани, такими как синдром Марфана и Элерса-Данлоса [1; 5]. Семейный анамнез кератоконуса, раздражение глаз, экзема, астма и аллергия являются факторами риска развития кератоконуса. В настоящее время актуальной проблемой является выявление кератоконуса ранних стадиях. Основным диагностическим методом для диагностики кератоконуса является топография роговицы. В начальных стадиях иногда использования одного параметра для диагностики кератоконуса недостаточно, поэтому наряду с топографией роговицы в настоящее время используются данные пахиметрии роговицы и аберраций высокого порядка. Тяжесть и прогрессирование кератоконуса можно классифицировать на основе морфологических особенностей и эволюции заболевания, глазных признаков и индексов [1; 5; 6].

В последнее время, благодаря успешному применению кросслинкинга роговичного коллагена (КРК), у взрослых пациентов с прогрессирующим

кератоконусом, этот метод изучается как терапия для замедления прогрессирования кератоконуса у детей. Большинство исследований сообщают о результатах применения стандартного (Дрезденского) протокола КРК при педиатрическом кератоконусе. Процедура КРК согласно Дрезденскому протоколу предполагает удаление эпителия; из-за этого возникает интенсивная послеоперационная боль, временное снижение зрения, могут развиваться стромальные помутнения и кератиты [5, 6]. Есть единичные публикации о применении нестандартных методик, которые включают трансэпителиальный КРК и ускоренный КРК [1]. Опубликованные работы описывают хорошие показатели безопасности, эффективности, улучшения некоррегированной остроты зрения (НКОЗ), максимально коррегированной остроты зрения (МКОЗ) и сообщают о значительном уплощении показаний кератометрии [8-10].

Целью данной работы было оценить эффективность стандартной методики КРК (Дрезденский протокол) у детей с прогрессирующим кератоконусом 1-2 стадии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

В статье представлены результаты ретроспективного анализа оперативного лечения (КРК) 39 детей (53 глаза) с кератоконусом 1-2 стадии. Средний возраст пациентов составил  $15,3 \pm 0,4$  года (от 12 до 17 лет). Мальчиков было 28 (72%), девочек – 11 (28%). Пациентам был произведен КРК. Операция была проведена по Дрезденскому (стандартному) протоколу, который предусматривает абляцию роговичного эпителия.

Оперативное лечение проводилось под местной капельной анестезией. Дрезденский протокол КРК включал следующие этапы: удаление эпителия роговицы диаметром 6-8 мм, закапывание раствора рибофлавина 0,1% с декстраном в течение получаса (по 1 капле каждые 5 минут), облучение роговицы ультрафиолетовым излучением  $3 \text{ mW/cm}^2$  в течение 30 минут, при котором продолжалась инстиляция раствора рибофлавина 0,1% с декстраном, в завершении операции закапывались антибактериальные капли и устанавливалась контактная линза.

Стандартное офтальмологическое обследование пациентов перед оперативным лечением и при плановых обследованиях после КРК включало: определение НКОЗ, МКОЗ, рефрактометрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию. Также всем больным проводили пахиметрию роговицы, кератотопографию (на приборе ALLEGRO Oculyzer). При проведении кератотопографии учитывали следующие параметры: кератометрию на вершине кератоконуса (Kmax), оптическую силу роговицы в плоском меридиане

(К1), в крутом меридиане (К2), среднюю оптическую силу роговицы (Km). Данное обследование проводили пациентам до оперативного лечения, а затем каждый месяц до 12 месяцев после лечения. Также в раннем послеоперационном периоде определяли интенсивность болевых ощущений (от 1 до 5).

Статистическую обработку количественных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением типических значений (среднее арифметическое, медиана) и показателей изменчивости (ошибка среднего, ошибка медианы). При изучении динамики средних значений в исследуемых группах применяли Т-критерий Уилксона для двух зависимых (связанных) выборок. Все результаты оценивали при заданном граничном уровне ошибки первого рода ( $\alpha$ ) не выше 5% ( $p < 0,05$ ). Исследование проведено в соответствии с требованиями биомедицинской этики (протокол заседания №7 «Комитета по био-

медицинской этики» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» от 25.06.2024 г.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

До операции при обследовании пациентов определено, что средняя НКОЗ составила  $0,31 \pm 0,03$ , МКОЗ –  $0,49 \pm 0,03$  (таблица 1). Средний сферический эквивалент рефракции был  $-5,8 \pm 0,9$  дптр. Топографический показатель, характеризующие кривизну роговицы, были резко повышены. Так, среднее максимальное значение кератометрии на вершине кератоконуса было  $52,5 \pm 0,9$  дптр. Средняя кривизна роговицы в плоском меридиане составила  $45,6 \pm 1,1$  дптр., средняя кривизна роговицы в крутом меридиане –  $49,6 \pm 0,8$  дптр., средняя оптическая силы роговицы –  $47,9 \pm 0,8$  дптр (таблица 2). Средняя толщина роговицы на вершине кератоконуса была снижена до  $498,8 \pm 5,2$  мкм, в центре роговицы –  $512,2 \pm 5,6$  мкм (таблица 1).

**Таблица 1. Острота зрения и толщина роговицы (значение пахиметрии) до и после лечения у пациентов с кератоконусом ( $M \pm m$ ).**

**Table 1. Visual acuity and corneal thickness (pachymetry) before and after treatment in patients with keratoconus ( $M \pm m$ ).**

Период наблюдения	НКОЗ	МКОЗ	Пахиметрия	
			На вершине кератоконуса (мкм)	В центре роговицы (мкм)
До лечения	$0,31 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,03$	$498,8 \pm 5,2$	$512,2 \pm 4,8$
1 месяц	$0,28 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$0,49 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$478,2 \pm 5,3$ $p < 0,05$	$497,6 \pm 5,2$ $p < 0,05$
3 месяца	$0,30 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,52 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$474,3 \pm 5,4$ $p < 0,05$	$499,3 \pm 5,1$ $p < 0,05$
6 месяцев	$0,53 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,60 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$473,8 \pm 5,3$ $p < 0,05$	$493,6 \pm 5,3$ $p < 0,05$
12 месяцев	$0,54 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,62 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$475,6 \pm 5,3$ $p < 0,05$	$493,3 \pm 5,1$ $p < 0,05$

**Примечание:** p – статистическая значимость различий соответствующих показателей до и после лечения.

**Note:** p – statistical significance differences of the corresponding parameters before and after treatment.

Все пациенты оперативное лечение перенесли удовлетворительно. В ходе оперативного лечения осложнений не было зафиксировано. В раннем послеоперационном периоде после проведения КРК у всех больных наблюдалось слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела (роговичный синдром), который длился 2–5 дней до завершения эпителизации роговицы. Пациенты оценивали болевые ощущения были от 1 до 4 баллов (в среднем  $3,1 \pm 0,1$  балла). На трех глазах наблюдали задержку эпителизации роговицы. Все больные в раннем послеоперационном пери-

оде отмечали снижение как НКОЗ, так и МКОЗ. Из послеоперационных осложнений было зафиксировано 5 случаев роговичного хейза (субэпителиальных помутнений). Хейз сохранялся до 4 месяцев. Не было зафиксировано случаев послеоперационных кератитов. У трех пациентов было отмечено повышение внутриглазного давления на фоне применения капельных кортикостероидов, оно было компенсировано местной гипотензивной терапией.

НКОЗ и МКОЗ восстанавливались после полной эпителизации роговицы и через месяц в



**Таблица 2. Показатели кератометрии у пациентов с кератоконусом до и после лечения (M±m).**  
**Table 2. Keratometric parameters before and after treatment in patients with keratoconus (M±m).**

Период наблюдения	K1	K2	Kmax	Km
До лечения	45,6±1,1	49,6±0,8	52,5±0,8	47,9±0,8
1 месяц	44,9±1,0 p>0,05	48,9±0,8 p>0,05	51,9±0,9 p>0,05	47,5±0,8 p>0,05
3 месяца	44,5±0,9 p<0,05	47,9±0,8 p<0,05	51,2±0,9 p>0,05	46,7±0,8 p<0,05
6 месяцев	44,0±0,9 p<0,05	47,1±0,9 p<0,05	50,2±0,9 p<0,05	45,4±0,8 p<0,05
12 месяцев	44,1±0,9 p<0,05	47,4±0,8 p<0,05	49,5±0,9 p<0,05	45,3±0,8 p<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различий соответствующих показателей до и после лечения.

**Note:** p – statistical significance differences of the corresponding parameters before and after treatment.

среднем не отличалась от показателей до операции (таблица 1). А через 6 месяцев после КРК у пациентов с кератоконусом определялось статистически значимое повышение НКОЗ и МКОЗ. Так, средняя НКОЗ составила 0,53±0,04, МКОЗ – 0,60±0,04 (p<0,05). В период наблюдения 12 месяцев средняя НКОЗ составила 0,54±0,04, МКОЗ – 0,62±0,04, что было соответственно на 74% и на 27% выше, чем до лечения (p<0,05). При этом НКОЗ повысилась лучше, чем МКОЗ.

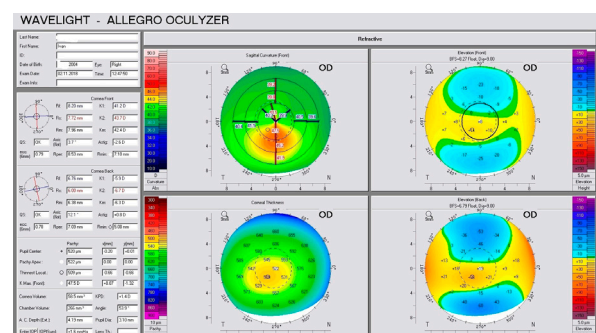
При проведении обследования через 1 месяц после КРК у больных кератоконусом отмечалось снижение толщины роговицы. Так, средняя толщина роговицы в центре составила 497,6±5,2 мкм, на вершине кератоконуса 478,2±5,3 мкм (снизилась соответственно на 15 мкм и на 21 мкм по сравнению с исходными показателями, p<0,05). Уменьшение толщины роговицы после КРК ученые связывают с компатизацией стромы роговицы под действием КРК. При последующих обследованиях толщина роговицы статистически значимо не менялась.

Через 6 месяцев после лечения среднее максимальное значение кератометрии на вершине кератоконуса снизилось до 50,2±0,9 дптр. (на 4,4% меньше по сравнению с данными до операции, p<0,05). Средняя кривизна роговицы в плоском меридиане составила в 44,0±0,9 дптр., средняя кривизна роговицы в крутом меридиане – 47,1±0,9 дптр., средняя оптическая силы роговицы – 45,4±0,9 дптр., что было соответственно на 3,5%, 5,0% и 5,2% ниже по сравнению с данными до операции (p<0,05). В период наблюдения 12 месяцев среднее максимальное значение кератометрии на вершине кератоконуса снизилось на 6%, средняя кривизна роговицы в плоском меридиане – на 3%, средняя кривизна роговицы в крутом меридиане – на 4%, средняя оптическая силы

роговицы – на 5%. (по сравнению с результатами до лечения, p<0,05).

Приведем клинический пример.

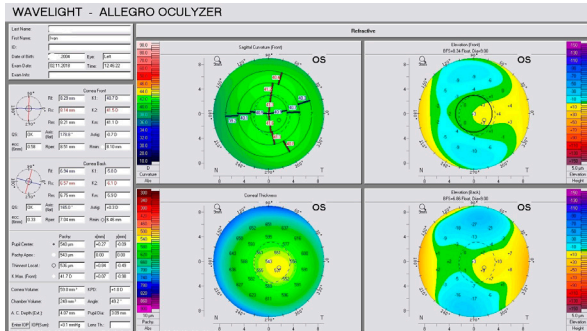
02.11.2018. Пациент И., 14 лет, обратился в клинику с жалобами на незначительное снижение зрения правого глаза. Острота НКОЗ правого глаза была 0,9-1,0, НКОЗ левого глаза – 1,0. Объективная рефракция: правый глаз – shp+0,25D cyl-1,0D ax2, левый глаз – shp+0,75D cyl-0,5D ax104. Пациенту проведена кератотопография роговицы (рис.1, 2). Поставлен диагноз: Кератоконус I стадии правого глаза. Учитывая, агрессивное течение кератоконуса в подростковом возрасте, предложено оперативное лечение – КРК правого глаза. Родители отказались и пришли в клинику через год.



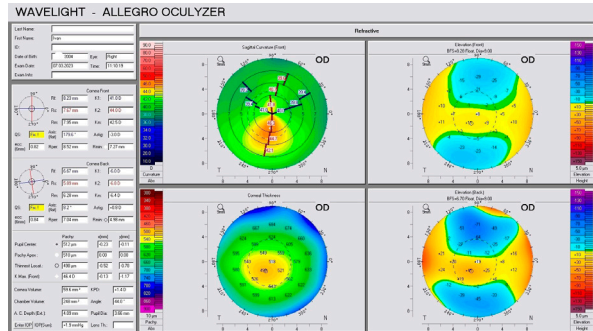
**Рис. 1. Кератотопограмма правого глаза пациента И. (02.11.2018).**

**Fig. 1. Keratotopogram. Right eye. Patient I. (02.11.2018).**

10.09.2019. НКОЗ правого глаза была 0,9-1,0, НКОЗ левого глаза – 1,0. Объективная рефракция: правый глаз – shp+0,25D cyl-2,0D ax2, левый глаз – shp+0,75D cyl-0,5D ax104. Отмечалось увеличение астигматизма и увеличение Kmax на правом глазу (рис. 3). Кератотопография левого



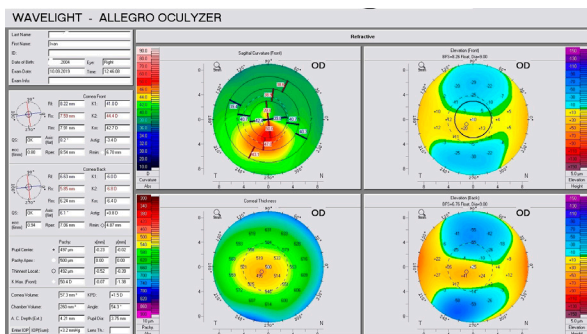
**Рис. 2. Кератотопограмма левого глаза пациента И. (02.11.2018).**  
**Fig. 2. Keratotopogram. Left eye. Patient I. (02.11.2018).**



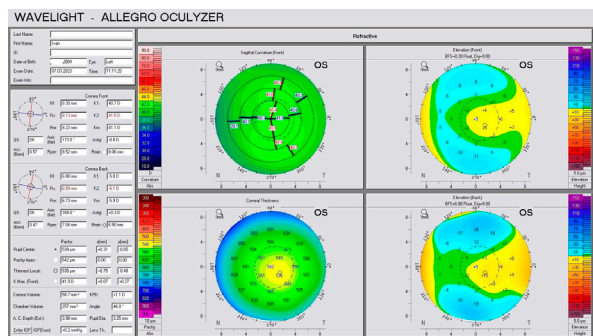
**Рис. 5. Кератотопограмма правого глаза пациента И. (07.03.23).**  
**Fig. 5. Keratotopogram. Right eye. Patient I. (07.03.2023).**

глаза была без изменений. Пациенту производится КРК правого глаза.

В 2020 году (через год после КРК). Сохраняются высокие острота зрительные функции: НКОЗ правого глаза – 0,9-1,0, НКОЗ левого глаза – 1,0. Объективная рефракция: правый глаз – shp+0,25Dcyl-2,0Dax2, левый глаз – shp+0,75Dcyl-0,5Dax104. Кератотопографические индексы улучшились, так Kmax снизилось с 50,4 дптр до 46,8 дптр (рис. 4). Кератотопография левого глаза без изменений.



**Рис. 3. Кератотопограмма правого глаза пациента И. (10.09.2019).**  
**Fig. 3. Keratotopogram. Right eye. Patient I. (10.09.2019).**



**Рис. 6. Кератотопограмма левого глаза пациента И. (07.03.2023).**  
**Fig. 6. Keratotopogram. Left eye. Patient I. (07.03.2023).**

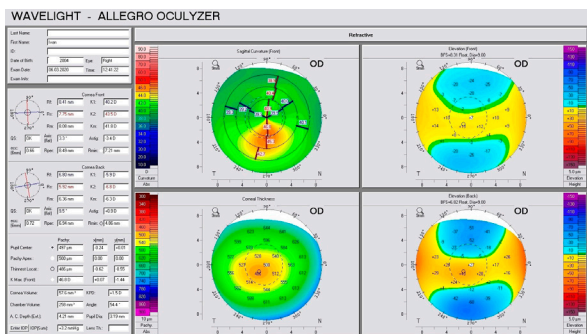
В 2023 год (через 3 года после КРК) острота зрения и объективная рефракция без изменений. Кератотопографические индексы правого глаза улучшились даже по-сравнению с показателями 2020 года (рис. 5). Кератотопография левого глаза без изменений (рис. 6).

На данном примере видно, что улучшение топографических индексов у детей после КРК происходит в течение нескольких лет.

**ОБСУЖДЕНИЕ.**

Представленное исследование показало высокую эффективность традиционной методики КРК в остановке прогрессирования кератоконуса у детей. Следует отметить, что уплощение роговицы продолжалось у некоторых пациентов в течение трех лет.

Аналогичная тенденция была отмечена и другими исследователями: I. Торрак с соавторами сообщают о стабилизации зрительных параметров через 4 года наблюдения, включая улучшение скорректированного зрения вдаль (CDVA) у 69% пролеченных пациентов и снижение Kmax на 1,4 дптр (p=0,04) [7]. При 5-летнем наблюдении D. Godefrooji с соавторами [6] показали снижение максимальной кератометрии в среднем на 2 диоп-



**Рис. 4. Кератотопограмма правого глаза пациента И. (06.03.2020).**  
**Fig. 4. Keratotopogram. Right eye. Patient I. (06.03.2020).**

трии ( $p=0,01$ ). N. Chatzis и F. Hafezi [8] соглашаясь с трехмесячными результатами, сообщили об регрессе положительного эффекта после 2-летнего наблюдения до дооперационных значений. Однако в этом исследовании представлены результаты наблюдения только за 11 пациентами, и к результатам следует относиться с осторожностью.

По данным некоторых ученых лечение согласно стандартному протоколу КРК у детей стабилизировало течение заболевания на срок до 5 лет. R. Agora и S. Wise сообщали, что стандартный КРК у детей был безопасным и эффективным для остановки прогрессирования заболевания в течение первых 12 месяцев, а топографические и функциональные результаты были сопоставимы со взрослыми [9; 10].

По данным исследователей, после КРК на 62% глаз развились специфические для кросслинкинга стрии, а в 7% случаев наблюдался роговичный хейз, который обычно регрессировал после 1 месяца лечения стероидами [6; 7]. Поскольку процедура стандартного КРК предполагает абляцию эпителия, послеоперационный период включает дискомфорт, боль, светобоязнь, временное снижение зрения, есть риск развития инфекции, помутнения роговицы, рубцов [1; 6; 7; 11]. В ходе данной работы у всех пациентов наблюдался роговичный синдром, на 3 глазах была отмечена длительная эпителизация, в 5 случаях – роговичный хейз.

Некоторые исследователи считают, что трансэпителиальный КРК является предпочтительным методом у детей из-за значительного сокращения продолжительности лечения, «бесконтактного» протокола и возможности выполнять процедуру под местной анестезией [1]. Основной целью трансэпителиального кросслинкинга является снижение послеоперационной боли и риска инфицирования. Однако эпителий обеспечивает значительный барьер для проникновения рибофлавина и УФА-излучения [1]. Так, L. Vuzonetti и G. Petrocelli сообщают, что процедура не показала улучшения топографических показателей и аберраций высокого порядка [12]. Аналогичные результаты получены нами при проведении трансэпителиального кросслинкина роговичного коллагена у взрослых [13]. Детский кератоконус протекает более агрессивно, чем у взрослых, поэтому проведение трансэпителиального кросслинкинга у детей представляется нам нецелесообразным. Применение традиционной методики кросслинкинга, несмотря на роговичный синдром, представляется предпочтительнее.

#### ВЫВОДЫ

1. КРК является эффективной операцией для снижения риска прогрессирования кератоконуса у подростков.

2. Оценка эффективности КРК в длительном периоде наблюдения требует дополнительных исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anitha V., Vanathi M., Raghavan A., Rajaraman R., Ravindran M., Tandon R. Pediatric keratoconus – Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol.* 2021;Feb;69(2):214-225. doi:10.4103/ijo.IJO\_1263\_20.
2. Gordon Shaag A., Millodot M., Shneur E. The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed Res Int.* 2015;2015:795738. doi:10.1155/2015/795738.
3. Balasubramanian S. A., Wasinger V. C., Pye D. C., Willcox M. D. Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Mol Vis.* 2013;19:2124-2134.
4. Davidson A. E., Hayes S., Hardcastle A. J., et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye.* 2014;28(2):189-195. doi:10.1038/eye.2013.278.
5. Gupta Y., Saxena R., Jhanji V., Maharana P. K., Sinha R., Agarwal T., Titiyal J. S., Sharma N. J. Management Outcomes in Pediatric Keratoconus: Childhood Keratoconus Study. *Ophthalmol.* 2022;Feb 7;2022:4021288. doi:10.1155/2022/4021288.
6. Godefrooiji D. A., Soeters N., Imhof S. M., Wisse R. P. Corneal cross-linking for pediatric keratoconus: long term results. *Cornea.* 2016;35(7):954-958. doi:10.1097/ico.0000000000000819.
7. Toprak I., Yaylali V., Yildirim C. Visual, topographic, and pachymetric effects of pediatric corneal collagen cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;54:84-89. doi:10.3928/01913913-20160831-01
8. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficiency of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-758. doi:10.3928/1081597X-20121011-01.
9. Arora R., Gupta D., Goyal J. L., et al. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg.* 2012;28:759-762. doi:10.3928/1081597X-20121011-02.
10. Wise S., Diaz C., Termote K., et al. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. *Cornea.* 2016;35(11):1441-1443. doi:10.1097/ICO.0000000000000923.
11. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., et al. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-



linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012;31:227-231. doi:10.1097/ICO.0b013e31822159f6.

12. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Ionophoretic transepithelial CXL to halt keratoconus in pediatric cases. *Cornea*. 2015;34:512-515. doi:10.1097/ICO.0000000000000410.

13. Копаянко А. И., Иванова Н. В. Трансэпителиальный кросслинкинг роговичного коллагена при прогрессирующем кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(2):42-47. doi: 10.17116/oftalma2018134242-47.

#### REFERENCES

1. Anitha V., Vanathi M., Raghavan A., Rajaraman R., Ravindran M., Tandon R. Pediatric keratoconus – Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol*. 2021;Feb;69(2):214-225. doi:10.4103/ijo.IJO\_1263\_20.

2. Gordon Shaag A., Millodot M., Shneur E. The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed Res Int*. 2015;2015:795738. doi:10.1155/2015/795738.

3. Balasubramanian S. A., Wasinger V. C., Pye D. C., Willcox M. D. Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Mol Vis*. 2013;19:2124-2134.

4. Davidson A. E., Hayes S., Hardcastle A. J., et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye*. 2014;28(2):189-195. doi:10.1038/eye.2013.278.

5. Gupta Y., Saxena R., Jhanji V., Maharana P. K., Sinha R., Agarwal T., Titiyal J. S., Sharma N. J. Management Outcomes in Pediatric Keratoconus: Childhood Keratoconus Study. *Ophthalmol*. 2022;Feb 7;2022:4021288. doi:10.1155/2022/4021288.

6. Godefrooij D. A., Soeters N., Imhof S. M., Wisse R. P. Corneal cross-linking for

pediatric keratoconus: long term results. *Cornea*. 2016;35(7):954-958. doi:10.1097/ico.0000000000000819.

7. Toprak I., Yaylali V., Yildirim C. Visual, topographic, and pachymetric effects of pediatric corneal collagen cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;54:84-89. doi:10.3928/01913913-20160831-01

8. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficiency of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012;28(11):753-758. doi:10.3928/1081597X-20121011-01.

9. Arora R., Gupta D., Goyal J. L., et al. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012;28:759-762. doi:10.3928/1081597X-20121011-02.

10. Wise S., Diaz C., Termote K., et al. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. *Cornea*. 2016;35(11):1441-1443. doi:10.1097/ICO.0000000000000923.

11. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., et al. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012;31:227-231. doi:10.1097/ICO.0b013e31822159f6.

12. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Ionophoretic transepithelial CXL to halt keratoconus in pediatric cases. *Cornea*. 2015;34:512-515. doi:10.1097/ICO.0000000000000410.

13. Копаянко А. И., Иванова Н. В. Трансэпителиальный кросслинкинг коллагена в пациентах с прогрессирующим кератоконусом. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(2):42-47. (In Russ).doi:10.17116/oftalma2018134242-47.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Махмутов Р. Ф., Налетов А. В., Шапченко Т. И., Журбий О. Е.

ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького МЗ РФ (ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ), 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

Для корреспонденции: Махмутов Равил Фаткулисламович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 2, ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького МЗ РФ, e-mail: ravilclassic@yandex.com

For correspondence: Makhmutov Ravil Fatkulislamovich, MD, Professor of the Department of Pediatrics № 2, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, e-mail: ravilclassic@yandex.com

### Information about authors:

Makhmutov R. F., <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Nalyotov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Shapchenko T. I., <https://orcid.org/0009-0001-7157-0508>

Zhurbii O. E., <https://orcid.org/0009-0006-8979-1874>

### РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день в определении триггерных факторов формирования пищевой аллергии у ребенка важное значение придается изучению аллергологического анамнеза, клиническим методом обследования больного и проведению диагностической элиминационной диеты. Цель работы. Изучить особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни. Материал и методы. Обследовано 105 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев с проявлениями атопического дерматита (диагностирована аллергия к белку коровьего молока). Контрольную группу составили 40 здоровых детей аналогичного возраста, без каких-либо проявлений аллергии. Верификацию диагноза «атопический дерматит» проводили на основании анамнестических данных, результатов клинических, лабораторных исследований, инструментальных исследований, консультативного заключения врача-аллерголога-иммунолога и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра». Результаты и обсуждение. У всех детей с проявлениями атопического дерматита была выявлена аллергия к белку коровьего молока. При тщательном анализе анамнестических сведений выявлена связь появления первых симптомов аллергии с употреблением молочных продуктов ребенком и/или матерью. Заключение. Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни, проживающих в Донецком регионе являются, сочетание дефицита массы тела ( $49,5 \pm 4,9\%$ ; 95% ДИ 39,8-59,2), кожных проявлений заболевания ( $58,1 \pm 4,8\%$ ; 95% ДИ 48,5-67,7), характеризующих развитие атопического дерматита и выраженной различной степени гастроинтестинальной симптоматикой ( $78,1 \pm 4,0\%$ ; 95% ДИ 70,1-85,1). Для диагностики пищевой аллергии у детей при сочетании кожных и гастроинтестинальных проявлений целесообразным является определение специфических антител к белку коровьего молока.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, клиника, гастроинтестинальные проявления, дети.

## FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY OF THE FIRST-YEAR CHILDREN OF LIFE LIVING IN THE DONETSK REGION

Makhmutov R. F., Nalyotov A. V., Shapchenko T. I., Zhurbii O. E.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

### SUMMARY

Despite the success of laboratory diagnostics, the most important importance in determining the trigger factors for the formation of food allergies in a child is still attached to the study of an allergic history, clinical methods of examination of the patient, as well as conducting a diagnostic elimination diet. The purpose of the work. To study the features of clinical manifestations of food allergies in children of the first year of life. Material and methods. 105 children (aged from 1 to 12 months) suffering from food allergies were examined. All children were diagnosed with an allergy to cow's milk protein. As a control group, 40 healthy children of the same age were involved without any manifestations of allergies. Verification of the diagnosis of «atopic dermatitis» was carried out on the basis of anamnestic data, the results of clinical, laboratory studies, instrumental studies, an advisory opinion of an allergist-immunologist and in accordance with the «ICD 10th revision». Results and discussion. All children suffering from food allergies have been confirmed to be allergic to cow's milk protein. A careful analysis of the anamnestic information revealed a causal relationship between the appearance of the first allergy symptoms and the consumption of dairy products by a child and/or mother. Conclusions. The features of clinical manifestations of food allergy in children of the first year of life living in the Donetsk region are a combination of body weight deficiency ( $49.5 \pm 4.9\%$ ; 95% CI 39.8-59.2), skin manifestations of the disease ( $58.1 \pm 4.8\%$ ; 95% CI 48.5-67.7), characterizing the development of atopic dermatitis and pronounced varying degrees gastrointestinal symptoms ( $78.1 \pm 4.0\%$ ; 95% CI 70.1-85.1). To diagnose food allergies in children with a combination of skin and gastrointestinal manifestations, it is advisable to determine specific antibodies to cow's milk protein.

**Key words:** food allergy, clinic, gastrointestinal manifestations, children.

Для эффективного лечения пищевой аллергии (ПА) у детей, необходимо выявить у них причинно-значимые аллергены. На сегодняшний день в определении триггерных факторов формирования ПА у ребенка важное значение придается изучению аллергологического анамнеза, клиническим методам обследования больного, а также проведению диагностической элиминационной диеты [1-3].

Цель работы – изучить особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение за детьми проводилось в ГБУ «ГДКБ № 1 г. Донецка» и ГБУ «ГДКБ № 2 г. Донецка». Всего было обследовано 105 детей (основная группа (ОГ)) в возрасте от 1 до 12 месяцев, с проявлениями атопического дерматита. У всех детей была диагностирована аллергия к белку коровьего молока (БКМ). Контрольную группу (КГ) составили 40 здоровых детей аналогичного возраста, без каких-либо проявлений аллергии.

Критерии включения: возраст от 1 до 12 месяцев; наличие проявлений аллергии к БКМ у детей; письменное согласие родителей (законных представителей) детей на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 12 месяцев; отсутствие проявлений аллергии к БКМ у детей; отказ родителей (законных представителей) пациента от участия в исследовании.

Верификацию диагноза «атопический дерматит» проводили на основании анамнестических данных, результатов клинических, лабораторных исследований, инструментальных исследований, консультативного заключения врача-аллерголога-иммунолога и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра» [4-7].

Методом непрямой иммунофлуоресценции определяли уровень sIgE к  $\alpha$ -лактальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину и казеину у детей при подозрении на наличие аллергии к БКМ с помощью автоматического иммунохимического анализатора «IMMULITE 2000 XPi» (фирма-производитель «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США) [7].

Исследование соответствовало требованиям, предъявляемым к научным работам и проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ (протокол № 7 от 18.05.2023).

Статистическая обработка полученных данных исследования проводилась на персональном компьютере (программы «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 7.0»). При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение

показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка (m%). Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). Для наиболее важных характеристик анализируемых признаков в работе рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) [8-10].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

У всех детей ОГ нами была подтверждена аллергия к БКМ. При тщательном анализе анамнестических сведений выявлена связь употребления молочных продуктов ребенком и/или матерью (в случаях грудного либо смешанного вскармливания) с появлениями первых симптомов ПА у 65 (61,9±4,7%) детей. У остальных пациентов наличие аллергии к БКМ было подтверждено результатами диагностической безмолочной диеты, диагностического введения продукта, содержащего БКМ и иммунологического исследования.

Реакции на два и более пищевых аллергена отмечалась у 36 (34,3±4,6%; 95% ДИ 25,0-43,5) пациентов. Аллергия на куриные яйца выявлена у 17 (16,2±3,6%; 95% ДИ 9,0-23,4) детей. В качестве причинно-значимых пищевых продуктов выступали мясо курицы у 8 (7,6±2,6%; 95% ДИ 2,4-12,8) пациентов, глютен – у 8 (7,6±2,6%; 95% ДИ 2,4-12,8) детей, рыба – у 7 (6,7±2,4%; 95% ДИ 1,8-11,5) пациентов, а также некоторые овощи и фрукты, среди которых самое важное значение имело яблоко – у 13 (12,3±3,2%; 95% ДИ 6,0-18,8) детей.

Таким образом, нами было установлено, что треть детей ОГ имеют поливалентную ПА. Среди наиболее значимых пищевых аллергенов помимо БКМ можно выделить входящие в «большую восьмерку» – куриные яйца, рыба, глютен, мясо курицы и яблоко.

При этом следует учитывать, что прямую причинно-следственную взаимосвязь от употребления молочных продуктов и развитием клинических симптомов заболевания можно выявить лишь в 50% случаев, что, безусловно, отражается на снижении качества первичной диагностики ПА у детей, а в дальнейшем и может влиять на приверженность родителей к строгому соблюдению длительной лечебной таргетной элиминационной диеты, приводящей к ограничению большого количества продуктов, поскольку содержат причинно-значимые аллергены в рационе питания матери (при кормлении ребенка грудным молоком) или больного ребенка.

Анализ физического развития детей показал, что практически у 52 (49,5±4,9%; 95% ДИ 39,8-59,2) обследованных детей ОГ отмечалось сни-



жение массы тела, показатель Z-score массы тела (WAZ) был менее  $-2SD$ . Среди пациентов КГ лишь у 3 (7,5±1,4%) детей был установлен дефицит прибавки массы тела, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). В большинстве случаев отставание в прибавке массы тела детей ОГ рассматривалось родителями или консультирующими специалистами как следствие сохраняющихся нарушений со стороны пищеварительной системы (срыгивания и/или диарея). Избыточная масса тела, либо высокий показатель роста/длина тела была выявлена только у 5 (4,8±2,1%) пациентов ОГ.

При изучении особенностей клинических проявлений ПА у детей ОГ было установлено, что наличие кожных проявлений аллергии было у 61 (58,1±4,8%; 95% ДИ 48,5-67,7) ребенка. У 44 (41,9±4,8%; 95% ДИ 32,3-51,5) детей был выставлен диагноз «атопический дерматит». Среди детей ОГ течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести у 8 (18,2±5,8%) пациентов, средней степени тяжести – у 22 (50,0±7,5%) детей, тяжелой степени тяжести – у 14 (31,8±7,0%) больных.

Среди гастроинтестинальных проявлений у 73 (69,5±4,5%; 95% ДИ 60,6-78,5) детей ОГ выявляли частые выраженные «срыгивания» (3-5 баллов). Объем «срыгиваний» составлял от нескольких чайных ложек до более половины разового объема кормления. Редкие «срыгивания» небольшим объемом нествороженным молоком, возникающие не позже одного часа после кормления (1-2 балла), не рассматривались в качестве проявлений ПА (часто регистрируются у здоровых младенцев).

Младенческие колики регистрировали у 72 (68,6±4,5%; 95% ДИ 59,5-77,6) детей ОГ. Колики характеризовались приступами беспокойства или безутешного плача, возникающего и завершающегося без очевидных причин. Длительность колик среди обследованных пациентов составляла от 3 до 6-7 часов в сутки. В ряде случаев данная симптоматика нарушала сон ребенка, а также вносила изменения в режимные моменты уго кормления. При этом характерной особенностью младенческих колик среди пациентов ОГ было то, что они не прекращались в обычном для этого возрасте 3-4-х месяцев, а встречались у детей до 6-ти месяцев, а при тяжелых проявлениях ПА – до годовалого возраста. В КГ младенческие колики отмечались лишь у 3 (7,5±1,4%) детей ( $p < 0,001$ ).

Изменения характера стула было практически у каждого пациента ОГ. Диарея отмечалась у 82 (78,1±4,0%; 95% ДИ 70,1-85,1) детей и характеризовалась разжиженным либо жидким стулом желтого, желто-зеленого, либо зеленого цвета с примесью слизи, белых комочков до 8-10

раз в сутки. Подобных проявлений в КГ не было ( $p < 0,001$ ). У 45 (54,9±5,5%) пациентов с диареей отмечалась гиперемия анального отверстия на фоне постоянного жидкого стула.

У 18 (17,1±3,7%; 95% ДИ 9,8-24,4) детей ОГ регистрировался запор. Частота стула составляла до 1-го раза в 3-4 дня с полуоформленным либо оформленным калом. У половины детей родители постоянно использовали глицериновые ректальные свечи, микроклизмы, стимуляцию ануса газоотводной трубкой. Подобных проявлений в КГ не было ( $p < 0,001$ ).

Кровь в стуле на фоне диареи отмечалась у 23 (21,9±4,0%; 95% ДИ 13,9-30,0) пациентов ОГ. Подобных проявлений в КГ не было ( $p < 0,05$ ). При этом кровь в большинстве случаев отмечалась в виде прожилок, либо перемешанной с жидким калом. Данное нарушение носило эпизодический характер. У 5 (4,8±2,1%) детей на момент поступления кровь в стуле регистрировалась каждый день в течение 10-14 дней. При изучении анамнеза было установлено, что появление крови в стуле у ребенка в большинстве случаев (16 (15,2±3,5%) пациентов) было ассоциировано с введением молочного продукта либо смене молочных смесей.

Учитывая, что БКМ являются основным этиологическим фактором формирования ПА у детей, 68 (64,8%) пациентам ОГ был проведен анализ уровня sIgE к БКМ ( $\alpha$ -лактальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину и казеину). Установлено, что sIgE к  $\alpha$ -лактальбумину отсутствовал у 14 (20,6±4,9%) детей, к  $\beta$ -лактоглобулину – у 16 (23,5±5,1%) пациентов, к казеину – у 7 (10,3±3,7%) детей. У этих пациентов регистрировали различные гастроинтестинальные проявления ПА без кожных или респираторных симптомов.

Более чем у половины детей концентрация специфических антител к различным БКМ была очень низкой или низкой (0/I-I классы сенсibilизации). При этом средний уровень специфичности sIgE (II класс сенсibilизации) к  $\alpha$ -лактальбумину установлен у 7 (10,3±3,7%) пациентов, к  $\beta$ -лактоглобулину – у 8 (11,8±3,9%) детей, к казеину – у 10 (14,7±4,3%) пациентов. Умеренно высокий уровень специфических антител (III класс сенсibilизации) определяли лишь у 2 (2,9±2,0%) детей к  $\alpha$ -лактальбумину и у 3 (4,4±2,3%) пациентов к казеину. При этом все дети со II-III классом сенсibilизации к БКМ имели сочетание кожных и гастроинтестинальных проявления ПА. Высокие классы сенсibilизации к БКМ не были установлены ни у одного из пациентов ОГ.

Проведенное иммунологическое обследование пациентов ОГ с определением уровня sIgE к различным БКМ, подтвердило, что у детей с ПА использование этого лабораторного метода не всегда позволяет диагностировать аллергию

к БКМ. Целесообразным является определение специфических антител к БКМ для диагностики ПА у пациентов при сочетании кожных и гастроинтестинальных проявлений. При наличии изолированных гастроинтестинальных проявлений аллергии проведение данного анализа не является специфичным, что еще раз подтверждает не-IgE-опосредованный генез аллергии при вовлечении в патологических процесс ЖКТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенностями клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни, проживающих в Донецком регионе являются, сочетание дефицита массы тела ( $49,5 \pm 4,9\%$ ; 95% ДИ 39,8-59,2), кожных проявлений заболевания ( $58,1 \pm 4,8\%$ ; 95% ДИ 48,5-67,7), характеризующих развитием атопического дерматита и выраженной различной степени гастроинтестинальной симптоматикой ( $78,1 \pm 4,0\%$ ; 95% ДИ 70,1-85,1). Для диагностики пищевой аллергии у детей при сочетании кожных и гастроинтестинальных проявлений целесообразным является определение специфических антител к белку коровьего молока.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Махмутов Р. Ф., Налетов А. В., Шапченко Т. И. Современный взгляд на этиологию, патогенез и клинические проявления пищевой аллергии у детей (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи. 2022;27(1):142-150.

2. Крючко Т. О., Бубыр Л. Н., Несина И. Н., Ткаченко О. Я. Частота виявлення алергічних реакцій на харчові продукти у дітей з атопічним дерматитом та патологією травного тракту. Здоров'є ребенка. 2019;14(4):199-204.

3. Новикова В. П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике. Детская гастроэнтерология 2019 : избранные труды общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Под общ. ред. А. И. Хавкина, В. П. Новиковой, Г. В. Вольнец. М.: ИД «ФСП»; 2019;1:5-32.

4. Ванденплас И., Хаузер Б., Сальваторе С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев и детей раннего возраста: от рекомендаций к клинической практике. Consilium Medicum. Педиатрия. 2019;3:14-23.

5. Иванов Д. О., Богданова Н. М. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорожденных. III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участи-

ем «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии: сборник трудов» Под ред. Д. О. Иванова, В. П. Новиковой, Т. В. Косенковой. Санкт-Петербург;2018:97-45. URL:[http://ivszi.ru/wp-content/uploads/2018/04/Sbornik\\_2018\\_pre.pdf](http://ivszi.ru/wp-content/uploads/2018/04/Sbornik_2018_pre.pdf). (Дата обращения: 10.04.2024).

6. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018;66(3):516-554.

7. Налетов А. В., Шапченко Т. И., Масюта Д. И. Эффективность использования витамина D в формировании пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией. Педиатр. 2019; 10(4):25-29.

8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. Донецк: Папакица Е.К.; 2006.

9. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В. П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.

10. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. Український журнал телемедицини та медичної телематики. 2012;10(2):69-76.

#### REFERENCES

1. Mahmutov R. F., Naletov A. V., Shapchenko T. I. Current perspective on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of food allergy in children (literature review). Medical and social problems of the family. 2022;27(1):142-150. (In Russ.).

2. Kryuchko T. O., Buby L. N., Nesina I. N., Tkachenko O. Ya. Incidence of food allergic reactions in children with atopic dermatitis and digestive tract pathology. Child's health. 2019;14(4):199-204. (In Ukr.).

3. Novikova V. P. Diagnosis of allergic gastrointestinal diseases in pediatric practice. Pediatric Gastroenterology 2019: Selected Papers of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. A. I. Havkina, V. P. Novikovo, G. V. Volynec, eds. M.: ID «FSP»; 2019;1:5-32. (In Russ.).

4. Vandenplas I., Hauzer B., Sal'vatore S. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and young children: from

recommendations to clinical practice. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2019;3:14-23. (In Russ.).

5. Ivanov D.O., Bogdanova N.M. Functional gastrointestinal disorders in newborns. III All-Russian scientific and practical conference with international participation «Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy” a collection of works. Ivanov D. O., Novikova V. P., Kosenkova T. V., eds. Sankt-Peterburg. 2018:97-45. (In Russ.). URL:[http://lvszr.ru/wp-content/uploads/2018/04/Sbornik\\_2018\\_pre.pdf](http://lvszr.ru/wp-content/uploads/2018/04/Sbornik_2018_pre.pdf). (Accessed: April 26, 2018).

6. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition J. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;66(3):516-554.

7. Naletov A. V., Shapchenko T. I., Masyuta D. I. The effectiveness of vitamin D in the formation of food tolerance to cow’s milk proteins in children with food allergies. *Pediatrician*. 2019;10(4):25-29. (In Russ.).

8. Lyah Yu. E., Gur’yanov V. G., Homenko V. N., Panchenko O. A. Basics of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the Medstat statistical package. Doneck: Papakica E. K.; 2006. (In Russ.).

9. Petri A., Sebin K. Visual statistics in medicine. Transl. from Engl. V.P. Leonova. M.: GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.).

10. Lyah Yu.E., Gur’yanov V.G. Mathematical modeling in solving classification problems in biomedicine. *Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics*. 2012;10(2):69-76. (In Russ.).

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТАЗОВЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ СПАЕК ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ

Сулима А. Н., Гудзь О. В., Давыдова А. А.

*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Сулима Анна Николаевна, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

**For correspondence:** Anna N. Sulima, MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: gsulima@yandex.ru

### Information about authors:

**Sulima A. N.**, <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>.

**Gudz O. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-4881-6792>.

**Davydova A. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-0843-1465>.

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение морфологических особенностей тканей спайки и роли, в формировании спаечного процесса, функционально активных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скванджер рецептор CD163 у пациенток в условиях urgentных гинекологических операций. Материал и методы. Проведен анализ ткани спаек, полученных интраоперационно у 50 пациенток репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, госпитализированных в стационар для оказания экстренной гинекологической помощи. Контрольная группа: 20 образцов ткани мезосальпинкса, полученного при выполнении добровольной хирургической стерилизации. При проведении исследования использовались гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и статистический методы. Результаты. Отмечена экспрессия CD25 только в ткани спаек у 12 пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, в других этиологических случаях CD25 в ткани спаек не экспрессировался. CD163 достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях с urgentными случаями - 50 пациенток, а количество CD163 клеток был самым высоким у 12 пациенток со спаечным процессом на фоне эндометриоза. При этом активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. Большая концентрация этих клеток может свидетельствовать о высоком уровне иммунореактивности у таких пациентов. Выводы. В тканях тазовых спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов, характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

**Ключевые слова:** спайки, морфология, макрофаги, иммуногистохимия, urgentная операция.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF PELVIC PERITONEAL ADHESIONS IN GYNECOLOGICAL URGENT SURGERY

Sulima A. N., Gudz O. V., Davydova A. A.

*Order of the Labor Red Banner Medical institute named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, 295051, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Russia.*

### SUMMARY

Objective: to study the morphological features of adhesions and the role of functionally active T-lymphocytes and B-lymphocytes in the formation of the adhesive process, as well as classically activated and intermediate monocytes expressing the CD163 squanger receptor in patients with abdominal adhesions in urgent gynecological operations. Material and methods. The analysis of adhesions tissue obtained intraoperatively in 50 patients of reproductive age from 18 to 49 years old who were hospitalized in a hospital for emergency gynecological care was carried out. Control group: 20 mesosalpinx tissue samples were obtained from healthy patients who were hospitalized as planned for voluntary surgical sterilization. Histological, immunohistochemical, morphometric and statistical methods were used in the study. Results. CD25 expression was noted only in the tissue of adhesions in patients with endometrioid heterotopias, in other etiological cases CD25 was not expressed in the tissue of adhesions. CD163 was quite vividly expressed in all observations, and the number of CD163+ cells was the highest in patients with adhesions on the background of endometriosis. At the same time, activated T-lymphocytes and B-lymphocytes, which give a positive reaction with CD25, are found in the tissue of mature peritoneal pelvic adhesions only in cases associated with external genital endometriosis. A high concentration



of these cells may indicate a high level of immunoreactivity in such patients. Conclusions. In the tissues of pelvic adhesions removed against the background of emergency gynecological pathology, a significant imbalance of immunoregulatory processes was revealed at the local level, characterized by a violation of the functional activity of cellular and humoral links of immunity.

**Key words:** adhesions, morphology, macrophages, immunohistochemistry, urgent surgery.

Спаечный процесс органов малого таза в послеоперационном периоде, до сих пор актуальная проблема urgentной оперативной гинекологии. Адгезивный послеоперационный процесс имеет первостепенное значение для потери фертильности, развития спаечной кишечной непроходимости, формирования синдрома хронической тазовой боли, что нарушает качество жизни пациентки, ведет к сексуальной дисфункции, снижению работоспособности, психоэмоциональным расстройствам на фоне неспособности к рождению детей [1-3].

Одним из важных вопросов современной urgentной хирургии является ведение пациенток со спаечной болезнью органов малого таза. При рутинном гистологическом исследовании ткань спаек представляла собой сложную структуру комбинированного строения, формирование которой приводит к потере фертильности, развитию спаечной кишечной непроходимости, синдрома хронической тазовой боли и другим осложнениям [4-7].

Травмирующее воздействие на брюшину приводит к выбросу воспалительных клеток, состоящих из лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов. Моноциты экспрессируют цитокины, в том числе ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , влияющие на выраженность слипчивого процесса [8]. Проведенные работы в изучении иммунокомпетентных клеток были посвящены, в основном, изучению роли полиморфно-ядерных нейтрофилов, Т- и В-клеточного иммунитета. Оценивалась участие Т-лимфоцитов в реакции тканей на различные виды воздействия [9]. Единичные работы посвящены изучению роли классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скванджер рецептор CD163. CD163 является структурной составляющей рецептора SRCR – SF, роль которых состоит в распознавании патогенов, модуляции иммунного ответа, эпителиальном гомеостазе. CD163 участвует в адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, выполняя основную роль – подавление воспалительного процесса, индукции толерантности в регенерации тканей, может ингибировать развитие воспалительной реакции [10-12].

В нашем исследовании показана роль некоторых элементов клеточного звена иммунитета: участие CD25 (функционально активных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов) и CD163 клеток (классически активированных и промежуточных

моноцитов, экспрессирующих скванджер рецептор CD163) в формировании послеоперационного спаечного процесса органов малого таза и определена их диагностическая ценность.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей тканей спайки и роли функционально активных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скванджер рецептор CD163 в формировании спаек у пациенток с urgentной гинекологической патологией.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования послужила ткань спаек, полученная при urgentном лапароскопическом оперативном вмешательстве на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет (n=50), в том числе 22 (44%) пациентки с разрывами кист яичников, 16 (32%) пациенток с эктопической беременностью и 12 (24%) пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В качестве контроля использовалась ткань мезосальпинкса (n=20) 20 здоровых женщин, которым диагностирован спаечный процесс I-II степени (классифицированным согласно критериев R-AFS), полученного при проведении добровольной хирургической стерилизации.

Проведенное исследование разработано и осуществлено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», после подписания добровольного информированного согласия (выписка из протокола № 2 заседания «Комитета по этике» от 22 февраля 2024 года ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»).

При обработке и анализе материала использован комплексный подход с использованием современных методов, которые включали в себя: гистологический (окраска гематоксилином и эозином), иммуногистохимический, морфометрический и статистический.

Фрагменты ткани спаек и участки мезосальпинкса фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, с последующей проводкой и окраской гематоксилином и эозином по стандартной методике [4]. Патогистологическое исследование проводилось на базе Центральной научно-ис-



следовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием двойного пероксидаза-антипероксидазного метода на срезах толщиной 3-5 мкм, в соответствии с протоколами компании Thermo Scientific (США), системой визуализации Leica Biosystem (Novocastra; США) и DAB Chromogen (Abcam, Великобритания) с докрасиванием гематоксилином. Белок CD163 моноцитарной/макрофагальной линии (клон EPR-19518, разведение 1:500, Abcam; Великобритания). CD25 (клон 4C9, RTU, Leica Biosystem (Novocastra; США)). В стандартную методику входило использование негативного и позитивного контроля.

Исследование и фотографирование микропрепаратов выполнялось цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, фиксированной на микроскопе «Olympus CX-41».

Морфометрическое исследование включало измерение количества позитивно окрашенных клеток в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400 при иммуногистохимическом окрашивании с маркерами CD25, CD163 с помощью программы Image J (НИН; США) и последующей статистической обработкой.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью программной системы для анализа данных STATISTICA версия 12. Для сравнения центров распределения признаков в двух независимых выборках использовали критерий U Манна-Уитни. Нулевую гипотезу об отсутствии различий отвергали при  $p < 0,05$ , (где  $p$  - уровень статистической значимости).

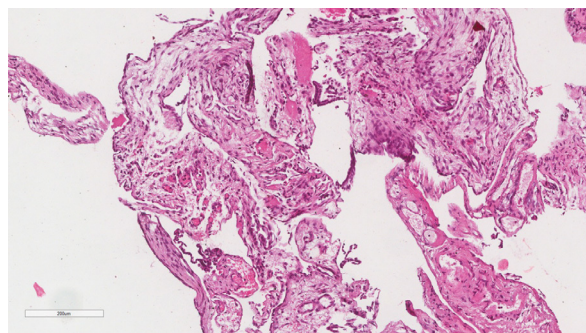
#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическому исследованию в нашей работе подлежали спайки, полученные у пациенток при ургентном оперативном гинекологическом вмешательстве. Наиболее частыми нозологиями в нашем исследовании были: эктопическая (трубная) беременность - 16 пациенток (32%), разрыв кисты желтого тела яичника, перекрут ножки яичника и маточной трубы - 22 пациентки (44%), а также наружный генитальный эндометриоз - 12 пациенток (24%).

При рутинном гистологическом исследовании ткань спаек, удаленных при ургентном оперативном вмешательстве, представляла собой сложную структуру комбинированного строения. В нашем исследовании выявлены определенные характерные особенности строения спайки у таких пациенток.

Тело спайки было образовано массивом соединительной ткани, покрытым полностью или частично мезотелием.

Мезотелий, покрывающий спайку, располагался в виде монослоя клеток, и часто формировал мелкие узлы пролифераты. Соединительная ткань спайки в основном была представлена грубоволокнистой фиброзной тканью с выраженным отеком, очагами разволокнения, а также фокусами фибриноидного набухания и гиалиноза. В соединительной ткани располагались множественные кровеносные сосуды различного калибра, иногда с явлениями артериолосклероза и гиалиноза. Обращали на себя внимание выраженные гемодинамические расстройства в ткани спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии невоспалительного генеза. Большинство кровеносных сосудов были расширены, переполнены кровью. В отдельных случаях обнаруживались периваскулярные кровоизлияния, а также явления стаза и формирование микротромбов (Рис. 1).



**Рис. 1. Ткань тазовой перитонеальной спайки с выраженным интерстициальным отеком, полнокровием, частично покрытая мезотелиоцитами. Окраска гематоксилином и эозином (×12).**

**Fig. 1. Pelvic peritoneal adhesions tissue with pronounced interstitial edema, fullness, partially covered with mesotheliocytes. Staining with hematoxylin and eosin (×12).**

Обязательным компонентом клеточного состава спайки были клетки воспалительного ряда. Мононуклеары и отростчатые макрофаги располагались в спайке преимущественно в виде периваскулярных скоплений, реже распределялись в спайке диффузно.

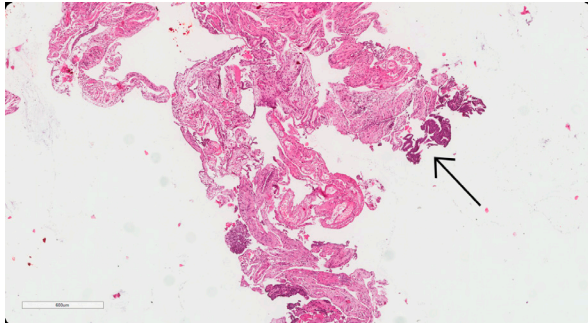
В исследуемой ткани спаек ургентных пациенток у 13 (26%) даже на микроскопическом уровне обнаруживались нервные волокна. Нервы включали как миелинизированные, так и немиелинизированные аксоны и часто, но не всегда, были связаны с кровеносными сосудами.

У 9 ургентных пациенток (18%) в ткани спаек была обнаружена жировая ткань, в виде крупных массивов или единичных клеток.

В материале, полученном от 12 пациенток (24%), в ткани спаек определялись мелкие очаги эндометриоидных гетеротопий. Такие очаги

2024, том 27, № 2

представляли собой мелкие участки стромы эндометрия, иногда с наличием железоподобных тубулярных структур. В окружающей ткани определялись гранулы золотисто-коричневого пигмента, скопления клеток воспалительного ряда и выраженный фиброз (Рис. 2).



**Рис. 2.** Эндометриоидные гетеротопии в ткани тазовой перитонеальной спайки (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 8$ ).

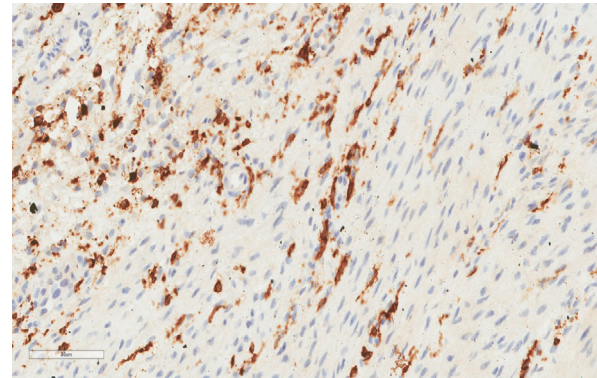
**Fig. 2.** Endometrioid nodes in the tissue of the pelvic peritoneal adhesions (indicated by an arrow). Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 8$ ).

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами. Такие инфильтраты располагались как очагово, преимущественно периваскулярно, так и в виде массивных диффузных инфильтратов по всей ткани спайки.

Материалом для гистологического и иммуногистохимического исследования у женщин контрольной группы, были фрагменты маточных труб, покрытые мезосальпинксом. При рутинной окраске гематоксилином и эозином, маточная труба имела типичное гистологическое строение. Покрывающий ее мезосальпинкс представлял собой тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, и монослой мезотелия. В соединительной ткани отмечалось очаговая слабо выраженная гиперемия, располагались единичные мононуклеары. Иммуногистохимическое исследование с избранными маркерами CD25 и CD163 дало негативную реакцию (отсутствие экспрессии).

В ткани тазовых перитонеальных спаек при всех urgentных случаях отмечалась высокая концентрация CD163 позитивных клеток. Количественный анализ показал, что число таких клеток составляет в горячих точках  $34,2 \pm 0,2$  (Рис. 3).

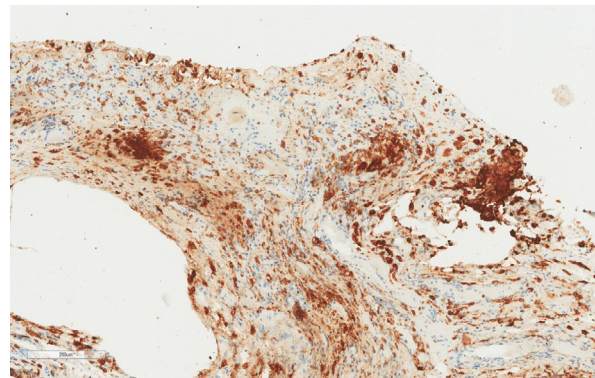
В 12 (24%) случаях, на фоне наружного генитального эндометриоза, который был выявлен



**Рис. 3.** Позитивная цитоплазматическая экспрессия CD163 в ткани тазовой перитонеальной спайки, до лечения. ИГХ ( $\times 40$ ).

**Fig. 3.** Positive cytoplasmic expression of CD163 in pelvic peritoneal adhesions tissue, before treatment. IHC ( $\times 40$ ).

при гистологическом исследовании, количество CD163 клеток составляло  $69,1 \pm 0,7$  (Рис. 4).



**Рис. 4.** Выраженная позитивная цитоплазматическая реакция маркера CD163 в наблюдениях с морфологически верифицированным эндометриозом ткани спайки. ИГХ ( $\times 12$ ).

**Fig. 4.** Pronounced positive cytoplasmic reaction of the CD163 marker in observations with morphologically verified endometriosis of the adhesions tissue. IHC ( $\times 12$ ).

Иммуногистохимическое исследование ткани тазовых перитонеальных спаек с CD25 дало негативный результат с полным отсутствием экспрессии данного маркера. Исключение составляли случаи с верифицированным в спайке эндометриозом. Экспрессия CD25 наблюдалась только в спайках пациенток с очагами эндометриоза. В таких наблюдениях обнаруживались очаговые скопления CD25 клеток с выраженной цитоплазматической реакцией (Рис. 5). Число CD25 клеток составляло в этих наблюдениях  $18,4 \pm 0,3$  (Таблица 1).

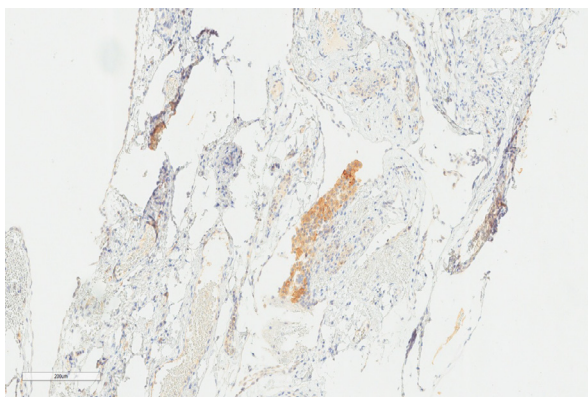


**Таблица 1. Сравнительный анализ экспрессии иммунокомпетентных клеток в ткани спайки и серозной оболочке маточной трубы.**

**Table 1. Comparative analysis of the expression of immunocompetent cells in the tissue of the commissure and the serous membrane of the fallopian tube.**

Показатели	Ткань спайки, ед. в п.з.	Ткань спайки (эндометриоз), ед. в п.з.	Ткань мезосальпингса, ед. в п.з.	p
CD25	-	18,4±0,3*	-	<0,001
CD163	34,2±0,2*	69,1±0,7*	-	<0,001

**Примечание** - \* - достоверность различий показателей ( $p < 0,001$ ) в группах сравнения в сравнении с контрольной группой



**Рис. 5. Очаг скопления клеток со слабой позитивной цитоплазматической реакцией CD25 в ткани тазовой перитонеальной спайки на фоне эндометриоза. ИГХ (×12).**

**Fig. 5. A focus of cells accumulation with a weak positive cytoplasmic CD25 reaction in the tissue of the pelvic peritoneal adhesions against the background of endometriosis. IHC (×12).**

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенных ранее работах Алексеевым А. А. изучались цитокины ИЛ-1 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-а), был зафиксирован низкий уровень экспрессии этих цитокинов в ткани спаек, а наибольшая экспрессия отмечена в ткани спаек пациенток с эндометриозом [8].

В работе Пучкиной Г. А. проведен анализ активности CD20 В-лимфоцитов, CD4 Т-лимфоцитов, CD8 Т-лимфоцитов, CD138, который продемонстрировал значимое присутствие CD4 Т-лимфоцитов в ткани спаек, и не были выявлены CD20 В-лимфоциты, которые чаще выявлялись при аутоиммунных поражениях, также отмечен высокий уровень экспрессии CD8 Т-лимфоцитов и CD138 [2].

В нашей работе изучается альфа-цепь высокоаффинного гетеротримерного рецептора IL-2 CD 25, который экспрессируется в активированных циркулирующих иммунных комплексах и регуляторных Т-клетках. Они представляют собой эффекторные CD4 Т клетки в стадии активации [8].

Параллельно нами изучался класс I скванджер рецепторов, которые экспрессируются на М-(Нв) макрофагах и М2 макрофагах, отмечено, что выделение CD163 на моноцитах индуцирует выделение провоспалительных цитокинов [12].

В ткани спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии, отмечались выраженные гемодинамические расстройства, в виде отека, полнокровия и кровоизлияний, а также явления стаза и формирование микротромбов.

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами.

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек пациенток экспериментальной группы и группы сравнения выявило ряд ярких особенностей.

Нами было отмечено, что экспрессия CD25 определяется только в ткани спаек у пациенток с эндометриозными гетеротопиями. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25 в ткани спаек не экспрессировался.

CD163 достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях. Количество CD163 клеток самым высоким было у пациенток со спаечным процессом на фоне эндометриоза.

Активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. Большая концентрация этих клеток может свидетельствовать о высоком уровне иммунореактивности у таких пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в тканях тазовых спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов,

характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что в целях профилактики послеоперационного спаечного процесса при urgentных гинекологических операциях у пациенток репродуктивного возраста возникает необходимость в применении иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии, начиная с первых суток послеоперационного периода, которая является патогенетически обоснованной и позволит улучшить результаты оперативного лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yiu-Tai L., Chia-Hao L., Peng-Hui W. Pelvic adhesion: A challenge of all gynecologic surgeries. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2022;85(8):813-814. doi:10.1097/JCMA.0000000000000756
2. Пучкина Г. А., Сулима А. Н., Давыдова А. А. Иммунокомпетентные клетки в ткани спаек пациенток со спаечным процессом в малом тазу. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):72-77. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77
3. Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Давыдова А. А., Яковчук Е. К., Аникин С. С. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Juvenis Scientia*. 2016;3:29-31. doi:10.15643/jscientia.2016.3.101
4. Zhang Z., Zhao L., Zhou X., Meng X., Zhou X.. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol*. 2023;13:1098725. doi:10.3389/fimmu.2022.1098725
5. Иммуногистохимические методы: Руководство. Пер. с англ. под ред. Франка Г. А. и Малькова П. Г. М.: ДАКО; 2011.
6. Steensel S., Liu H., Vercoulen T. F., Hadfoune M., Breukink S., Stassen L. et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by a hyaluronic acid gel; an experimental study in rats. *J Biomater Appl*. 2021;35(7):887-897. doi:10.1177/0885328220954188
7. Сулима А. Н., Давыдова А. А., Яковчук Е. К. Провоспалительные цитокины в ткани тазовых перитонеальных спаек у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2015;5(4):39-42.
8. Алексеев А. А., Сулима А. Н., Давыдова А. А. Особенности экспрессии ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в тканях спаек малого таза у женщин репродуктивного возраста. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015;4(55):51-53.
9. Betjes M., Habib M., Struijk D., Barreto D., Korte M., Abrahams A. et al. Encapsulating peritoneal sclerosis is associated with T-cell activation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(9):1568-1576. doi:10.1093/ndt/gfv092
10. Kassan M., Wecker A., Kadowitz P., Trebak M., Matrougui K. CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1939-1943. doi:10.1097/HJH.0b013e328362feb7
11. Savini L. Recombinant protein for diagnostic purposes: expression optimization, purification and structural characterization. *Università Politecnica delle Marche Biomolecular Sciences XXXIII cycle*. Doctoral thesis. 2020.
12. Гусев Е. Ю., Зотова Н. В., Журавлева Ю. А., Черешнев В. А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):7-48. doi:10.15789/1563-0625-PAP-1893

#### REFERENCES

1. Yiu-Tai L., Chia-Hao L., Peng-Hui W. Pelvic adhesion: A challenge of all gynecologic surgeries. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2022;85(8):813-814. doi:10.1097/JCMA.0000000000000756
2. Puchkina G. A., Sulima A. N., Davidova A. A. Immunocompetent cells in the tissue of adhesives of patients with adhesion process in the small pelvis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):72-77. (In Russ.). doi:10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77
3. Rybalka A. N., Sulima A. N., Davydova A. A., Yakovchuk Y. K., Anikin S. S. Features of proinflammatory cytokines expression in pelvic adhesions tissue at women with pelvic chronic inflammatory diseases. *Juvenis Scientia*. 2016;3:29-31. (In Russ.) doi:10.15643/jscientia.2016.3.101
4. Zhang Z., Zhao L., Zhou X., Meng X., Zhou X.. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol*. 2023;13:1098725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1098725
5. Kumar L. G., Lars R., eds. *Immunohistochemical Methods: A Guide*. Moscow: ДАКО; 2011. (In Russ.).
6. Steensel S., Liu H., Vercoulen T. F., Hadfoune M., Breukink S., Stassen L. et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by a hyaluronic acid gel; an experimental study



in rats. *J Biomater Appl.* 2021;35(7):887-897. doi:10.1177/0885328220954188

7. Sulima A. N., Davydova A. A., Yakovchuk Y. K. Proinflammatory cytokines in the pelvic peritoneal adhesions tissues of reproductive age women with external genital endometriosis. *Crimea journal of experimental and clinical medicine.* 2015;5(4):39-42. (In Russ.).

8. Alexeev A. A., Sulima A. N., Davydova A. A. Osobennosti ekspressii FNO- $\alpha$  i IL-1 v tkanyah spaek malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2015;4(55):51-53. (In Russ.).

9. Betjes M., Habib M., Struijk D., Barreto D., Korte M., Abrahams A. et al. Encapsulating peritoneal sclerosis is associated with T-cell

activation. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30(9):1568–1576. doi:10.1093/ndt/gfv092

10. Kassan M., Wecker A., Kadowitz P., Trebak M., Matrougui K. CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1939–1943. doi:10.1097/HJH.0b013e328362feb7

11. Savini L. Recombinant protein for diagnostic purposes: expression optimization, purification and structural characterization. Università Politecnica delle Marche Biomolecular Sciences XXXIII cycle. Doctoral thesis. 2020.

12. Gusev E. Yu., Zotova N. V., Zhuravleva Yu. A., Chereshev V. A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Medical Immunology.* 2020;22(1):7-48. (In Russ.). doi:10.15789/1563-0625-PAP-1893.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ушаков А. В.<sup>1</sup>, Захарьян Е. А.<sup>1</sup>, Григорьев П. Е.<sup>2,3</sup>, Коросташовец И. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», 299053, ул. Университетская, 33, Севастополь, Россия.

<sup>3</sup>ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», 298650, ул. Мухина, 10/3, Ялта, Россия.

**Для корреспонденции:** Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1, Медицинский институт им. 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, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: locren@yandex.ru

### Information about authors:

Ushakov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

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

Grigoriev P. E., <http://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Korostashovets I. G., <http://orcid.org/0009-0006-4460-764X>

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение связи концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Материал и методы. В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с диагнозом ИБС. Среди пациентов были выделены подгруппы с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (110 человек) и стенокардией (152 человека). Группа контроля представлена здоровыми добровольцами (44 человека). Пациентам выполнены коронароангиография; эхокардиографическое исследование; дуплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Проведено исследование уровня ФНО-α в сыворотке крови. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты и обсуждение. Обнаружена более высокая концентрация уровня ФНО-α в группе с ИБС в сравнении с группой контроля. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ФНО-α и выраженностью поражения коронарных артерий согласно баллам по шкале SYNTAX ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,0001$ ). Отмечено нарастание показателей ФНО-α по мере увеличения возраста пациентов ( $r = 0,174$ ;  $p < 0,01$ ), толщины комплекса интима-медиа ( $r = 0,288$ ,  $p < 0,05$ ) и функционального класса стенокардии ( $r = 0,233$ ,  $p < 0,001$ ). Показана статистическая значимость различий уровня ФНО-α между группами пациентов с наличием стенокардии ( $p < 0,01$ ) и инфаркта миокарда в анамнезе ( $p < 0,01$ ) в сравнении с пациентами без данных признаков. Заключение. Полученные данные подтверждают роль ФНО-α как биомаркера диагностики выраженности низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли альфа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда.

## THE RELATIONSHIP OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA WITH CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Ushakov A. V.<sup>1</sup>, Zakharyan E. A.<sup>1</sup>, Grigoriev P. E.<sup>2,3</sup>, Korostashovets I. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Sevastopol State University, 33 Universitetskaya Str., 299053, Sevastopol, Russia

<sup>3</sup>I. M. Sechenov Yalta Institute of Physical Treatment Methods and Medical Climatology, Yalta, Russia

### SUMMARY

The aim was to study the relationship between the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in blood serum and the clinical and instrumental characteristics of patients with coronary heart disease (CHD). Material and methods. The study included 264 people (161 men and 103 women); 220 were patients diagnosed with CHD. Also subgroups of patients with a history of myocardial infarction (110 people) and angina pectoris (152 people) were identified. The control group is represented by healthy volunteers (44 people). Patients underwent coronary angiography; echocardiographic examination; duplex ultrasound scanning of the extracranial sections of the brachiocephalic arteries. The level of TNF-α in blood serum was studied. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Results and discussion. A higher concentration of TNF-α levels was found in the group with CHD compared with the control group. A direct correlation was found between the concentration

of TNF- $\alpha$  and the severity of coronary artery damage according to the SYNTAX score ( $r=0.573$ ,  $p<0.0001$ ). There was an increase in TNF- $\alpha$  indices with increasing age of patients ( $r=0.174$ ;  $p<0.01$ ), intima-media thickness ( $r=0.288$ ,  $p<0.05$ ) and functional class of angina ( $r=0.233$ ,  $p<0.001$ ). The statistical significance of differences in TNF- $\alpha$  levels between groups of patients with angina ( $p<0.01$ ) and a history of myocardial infarction ( $p<0.01$ ) in comparison with patients without these signs is shown. Conclusion. The data obtained confirm the role of TNF- $\alpha$  as a biomarker for diagnosing the severity of low-intensity inflammation in patients with CHD.

**Key words:** tumor necrosis factor alpha, atherosclerosis, coronary heart disease, angina pectoris, myocardial infarction.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) был впервые описан в 1975 году как белок, способный вызывать некроз опухолевых клеток у лабораторных мышей [1]. Он состоит из 157 аминокислот и преимущественно вырабатывается активированными макрофагами, Т-лимфоцитами и моноцитами [2; 3], однако недавние исследования показали способность неиммунных клеток (эндотелиоцитов, адипоцитов, нейронов, кардиомиоцитов) также продуцировать данный фактор [4; 5]. Известно, что ФНО- $\alpha$  активирует эндотелиальные клетки и индуцирует экспрессию моноцитами/макрофагами цитокинов и хемокинов, которые приводят к прогрессированию атеросклеротических процессов [6]. Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение взаимосвязи сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в контексте их клинико-инструментальных характеристик.

Целью исследования явилось изучение связи концентрации фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями невключения были: перенесенные менее 6 недель назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточную концентрацию ФНО- $\alpha$ ; хроническая болезнь почек  $\geq$  III стадии (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); сахарный диабет обоих типов при уровне гликированного гемоглобина  $>11\%$  или уровне глюкозы в течение суток  $\geq 11,0$  ммоль/л; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с установленным диагнозом ИБС, 44 – здоровые добровольцы (группа контроля).

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330». Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения КА использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (110 человек) и стенокардией (152 человека); два человека не имели указанных признаков и были направлены на коронарографию по относительным показаниям в связи с наличием эпизодов желудочковых нарушений ритма. Группа контроля была представлена здоровыми добровольцами, которым не была проведена коронарография, а сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (44 человека). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В настоящем исследовании толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере «Samsung UGEO H60».

Также нами проведено исследование концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Уровень ФНО- $\alpha$  (пг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы (Cloud-Clone, США) согласно инструкции производителя.

Для статистической обработки данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-

Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости: статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для множественных сравнений центральных тенденций в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела-Уоллиса; в качестве апостериорного критерия для последующих попарных сравнений использовали критерий Данна. Статистические сравнения долей номинальных признаков

проводили с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона. Критическую область во всех случаях полагали двусторонней. Для расчета критериев Краскела-Уоллиса и Данна использовали статистический пакет “Past”, для всех остальных расчетов – статистический пакет “Statistica Statsoft”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Клинико-anamnestическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов.**

**Table 1. Clinical, anamnestic and laboratory-instrumental characteristics of patients.**

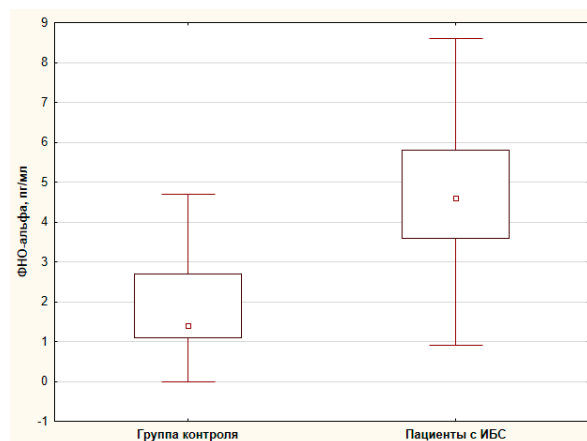
Показатели	Пациенты с ИБС
Возраст (годы) / Age (years), (Me [Q25; Q75])	65,0 [59,0; 69,0]
SYNTAX, (баллы) / SYNTAX (score) (Me [Q25; Q75])	19 [12,0; 29,0]
Стенокардия / Angina, n (%)	152 (69,1)
ФК 2 стенокардии / Angina pectoris class 2, n (%)	43 (19,6)
ФК 3 стенокардии / Angina pectoris class 3, n (%)	105 (47,7)
ФК 4 стенокардии / Angina pectoris class 4, n (%)	4 (1,8)
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	110 (50,0)
ТИМ сонных артерий, см / Carotid arteries IMT, cm (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,8; 1,0]

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; Q75), количество пациентов – n (%); ИМ – инфаркт миокарда; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; ФК – функциональный класс.

**Note:** The data are presented in the form of median and interquartile range – Me (Q25; Q75), number of patients – n (%); IMT – intima-media thickness; MI – myocardial infarction.

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ( $p < 0,0001$ ). Так, в группе с ИБС меди-

ана уровня ФНО- $\alpha$  составила 4,6 пг/мл (3,6; 5,8), в то время как в группе контроля – 1,4 пг/мл (1,1; 2,7) (Рис. 1).



**Рис. 1. Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца.**

**Примечание:** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

**Fig. 1. Serum TNF- $\alpha$  concentration in control groups and patients with coronary artery disease**

**Note:** CHD – coronary heart disease; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha.



**Таблица 2. Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями ФНО- $\alpha$  с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.**  
**Table 2. Evaluation of the statistical relationship between clinical and instrumental indicators and TNF- $\alpha$  values using Spearman's rank correlation coefficient.**

Показатель	r	p
Возраст / Age	0,174	<0,01
Количество баллов SYNTAX / SYNTAX score	0,573	<0,0001
ТИМ / Carotid arteries IMT	0,288	<0,05
ФК стенокардии / Angina pectoris class	0,233	<0,001

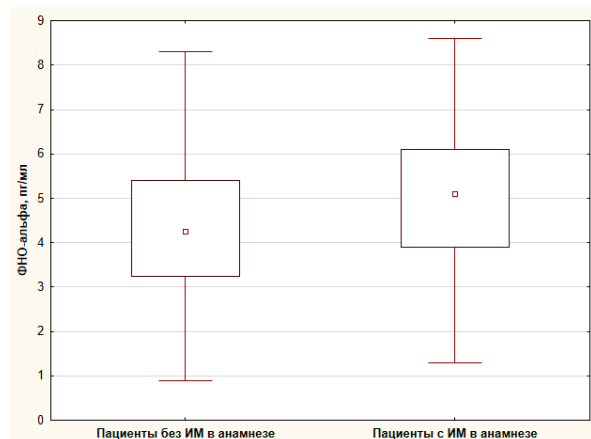
**Примечание:** ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; ФК – функциональный класс.

**Note:** IMT – intima-media thickness; FC – functional class.

При изучении концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена прямая статистически значимая средняя корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ( $r=0,6023$ ,  $p<0,0001$ ).

Отмечено нарастание показателей ФНО- $\alpha$  по мере увеличения возраста пациентов ( $r=0,1735$ ;  $p<0,01$ ).

Также обращают на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей (табл. 2). Обнаружена прямая корреляционная связь между ФНО- $\alpha$  и ТИМ по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, а также ФК стенокардии.



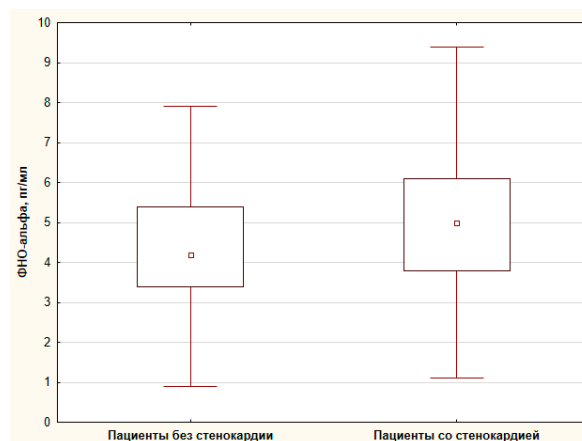
**Рис. 2. Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе**

**Примечание:** ИМ – инфаркт миокарда; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

**Fig. 2. TNF- $\alpha$  serum concentration in patients depending on the presence of myocardial infarction history**

**Note:** MI – myocardial infarction; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha.

Выявлена достоверность различий показателей ФНО- $\alpha$  между группой пациентов с наличием ИМ в анамнезе и пациентов без острых коронарных событий в прошлом ( $p<0,01$ ). Так, у па-



**Рис.3. Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия стенокардии**

**Примечание:** ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

**Fig. 3. TNF- $\alpha$  serum concentration in patients depending on the presence of angina**

**Note:** TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha.

циентов с наличием ИМ медиана уровня ФНО- $\alpha$  составила 5,1 пг/мл (3,9; 6,1), что статистически значимо выше показателей ФНО- $\alpha$  у пациентов без ИМ в анамнезе, у которых медиана данного маркера равнялась 4,3 пг/мл (3,3; 5,4) (Рис.2).

Наряду с этим, обнаружены различия в значениях ФНО- $\alpha$  у пациентов с ангинозными приступами в сравнении с исследуемыми без указанных событий в анамнезе. Так, медиана уровня ФНО- $\alpha$  у пациентов без стенокардии составила 4,2 пг/мл (3,4; 5,4), в то время как у пациентов со стенокардией – 5,0 пг/мл (3,8; 6,1) ( $p<0,01$ ) (Рис.3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенным ранее исследованиям, продемонстрировано существование двух форм ФНО- $\alpha$ : трансмембранной (tmTNF- $\alpha$ ) и растворимой (sTNF- $\alpha$ ) [6]. Известно, что биологическая активность ФНО- $\alpha$  достигается с помощью рецепторов: TNFR1 и TNFR2. TNFR1 экспрессируется в большинстве ядросодержащих клеток и активируется как tmTNF- $\alpha$ , так и sTNF- $\alpha$ ; TNFR2 экспрессируется главным образом в иммунных клетках и в миокарде [7]. ФНО- $\alpha$  участвует во многих патофизиологических процессах, таких как воспаление, иммунный ответ, пролиферация клеток, апоптоз и липидный обмен [6].

Было показано, что в сердце ФНО- $\alpha$  проявляет двойной эффект в зависимости от его концентрации и от типа его рецептора: низкая доза ФНО- $\alpha$  улучшает функцию миокарда, в то время как высокая доза усиливает реперфузионное повреждение [8]. Так, *in vivo* ФНО- $\alpha$  продемонстрировал свой кардиотоксический эффект через рецептор TNFR1 и кардиопротекторный – через TNFR2.

ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток путем усиления аутофагии, а также способствует их преждевременному старению [9]. В исследовании Zhang et al. продемонстрирована значительная связь между полиморфизмом гена ФНО- $\alpha$ -308G/A и риском развития ИБС в европейской и азиатской популяциях [10]. В ряде работ было продемонстрировано, что ФНО- $\alpha$  вызывает дисфункцию эндотелия, способствует образованию пенных клеток, ангиогенезу, пролиферации гладкомышечных клеток и тромбозу [11; 12]. В настоящей работе выявлена более высокая концентрация ФНО- $\alpha$  у пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля, а также нарастание его концентрации по мере увеличения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Более того, обнаружена прямая корреляционная связь уровня ФНО- $\alpha$  с функциональным классом стенокардии и ТИМ по результатам исследования сосудов брахиоцефального бассейна.

Ранее было описано повышение уровня ФНО- $\alpha$  и его рецепторов у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ). Так, исследование Kehmeier ES, et al. (2012) показало, что уровни ФНО- $\alpha$ , измеренные у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства, прямо коррелировали с его размерами [13]. Однако клиническое исследование с применением антагониста ФНО- $\alpha$  у пациентов с ИМ, как и в случае с пациентами с СН, не показало его эффективности [14; 15]. В настоящем исследовании обнаружены более высокие показатели ФНО- $\alpha$  у пациентов с наличием стенокардии и ИМ в анамнезе в сравнении с больными без указанных признаков.

Полученные данные свидетельствуют о том, что участие ФНО- $\alpha$  в патогенезе ИБС представляется крайне сложным, и необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания точного молекулярного механизма действия данного фактора у пациентов с ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена большая концентрация ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля.
2. Отмечена более высокая концентрация ФНО- $\alpha$  у пациентов с наличием стенокардии и ИМ в анамнезе в сравнении с больными без данных признаков.
3. Обнаружена прямая корреляционная связь между значениями ФНО- $\alpha$  и выраженностью поражения коронарных артерий согласно баллам по шкале SYNTAX, толщиной комплекса интима-медиа, а также функциональным классом стенокардии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carswell E. A., Old L. J., Kassel R. L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72(9):3666-70. doi:10.1073/pnas.72.9.3666.
2. Aggarwal B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):745-56. doi: 10.1038/nri1184.
3. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1215-28. doi: 10.1093/rheumatology/keq031.
4. Ryden M., Arner P. M. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue—from signalling mechanisms to clinical implications. *Journal of Internal Medicine.* 2007;262(4):431-438.
5. Riezzo I., Pomara C., Neri M., Turillazzi E., Fineschi V. Myocardial tumor necrosis factor-alpha expression in a sudden death due to dilated cardiomyopathy with endomyoelastofibrosis. *Int J Cardiol.* 2009;134(2):e62-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.088.
6. Qian Y., Mao M., Nian F. The Effect of TNF- $\alpha$  on CHD and the Relationship between TNF- $\alpha$  Antagonist and CHD in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract.* 2022;24:6192053. doi: 10.1155/2022/6192053.

7. Keck M., Flamant M., Mougenot N., Favier S., Atassi F., Barbier C., Nadaud S., Lompré A. M., Hulot J. S., Pavoine C. Cardiac inflammatory CD11b/c cells exert a protective role in hypertrophied cardiomyocyte by promoting TNFR2- and Orai3-dependent signaling. *Sci Rep.* 2019;9(1):6047. doi:10.1038/s41598-019-42452-y.
8. Teringova E., Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med.* 2017;15(1):87. doi:10.1186/s12967-017-1191-y.
9. Chen J. X., Huang X. Y., Wang P., Lin W. T., Xu W. X., Zeng M. Effects and mechanism of arachidonic acid against TNF- $\alpha$  induced apoptosis of endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;77(3):259-265. doi: 10.3233/CH-200946.
10. Zhang P., Wu X., Li G., He Q., Dai H., Ai C., Shi J. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(14):e6569. doi:10.1097/MD.0000000000006569.
11. An L., Shen S., Wang L., Li Y., Fahim S., Niu Y., Pan S. TNF-alpha increases angiogenic potential in a co-culture system of dental pulp cells and endothelial cells. *Braz Oral Res.* 2019;33:e059. doi:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0059.
12. Shi X., Pan S., Li L., Li Y., Ma W., Wang H., Xu C., Li L., Wang D. HIX003209 promotes vascular smooth muscle cell migration and proliferation through modulating miR-6089. *Aging (Albany NY).* 2020;12(10):8913-8922. doi:10.18632/aging.103079.
13. Kehmeier E. S., Lepper W., Kropp M., Heiss C., Hendgen-Cotta U., Balzer J., Neizel M., Meyer C., Merx M. W., Verde P. E., Ohmann C., Heusch G., Kelm M., Rassaf T. TNF- $\alpha$ , myocardial perfusion and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(10):815-27. doi:10.1007/s00392-012-0465-x.
14. Padfield G. J., Din J. N., Koushiappi E., Mills N. L., Robinson S. D., Cruden N. M., Lucking A. J., Chia S., Harding S. A., Newby D. E. Cardiovascular effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study. *Heart.* 2013;99(18):1330-5. doi:10.1136/heartjnl-2013-303648.
15. Gupta L., Thomas J., Ravichandran R., Singh M., Nag A., Panjiyar B. K. Inflammation in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of Biomarkers and Therapeutic Targets. *Cureus.* 2023;15(9):e45483. doi: 10.7759/cureus.45483.

## ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Шустова М. С., Крутиков С. Н., Федосеева В. М., Крутиков Е. С.

*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Шустова Марина Сергеевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: marina\_ua\_22@mail.ru

**For correspondence:** Marina S. Shustova, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine No.1 Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: marina\_ua\_22@mail.ru

### Information about authors:

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

Krutikov S. N., <http://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

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

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

### РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек при циррозе печени (ЦП) является одним из факторов, влияющих на дальнейший исход заболевания, частота встречаемости которого достигает 45%. Цель исследования – оценить выживаемость и особенности почечной дисфункции у пациентов с алкогольным и вирусным циррозом печени. Материал и методы. Обследовано 274 больных ЦП, средний возраст которых составил  $52,1 \pm 1,7$  лет. При обследовании больных выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле СКД-ЕРІ. Результаты. Клинический анализ крови показал достоверное снижение уровня гемоглобина  $P_u=0,006$  и количества эритроцитов  $P_u<0,0001$ , тромбоцитов  $P_u<0,0001$ . Значимые отличия были выявлены при сравнении креатинина  $P_\lambda<0,05$ , СКФ  $P_\lambda<0,001$  и общего белка  $P_u=0,025$  у больных ЦП алкогольного и вирусного генеза. Уровень альбумина снижен в обеих группах, но достоверно не отличался  $P_u=0,25$ . В группе больных с алкогольным ЦП выражен синдром холестаза (щелочная фосфатаза, общий билирубин  $P_u<0,0001$ ) и цитолитический синдром (АСТ/АЛТ  $P_u<0,0001$ ). У пациентов с ЦП алкогольной этиологии в моче в 1,5 раза чаще встречается протеинурия ( $P_\phi<0,01$ ) и в 2 раза чаще наблюдается лейкоцитурия ( $P_\phi<0,01$ ), гематурия ( $P_\phi<0,01$ ), цилиндрурия ( $P_\phi<0,05$ ) и с одинаковой частотой бактериурия ( $P_\phi>0,05$ ). Заключение. Установлено, что и алкогольный ЦП и вирусный ЦП имеют клинико-биохимические особенности и признаки наличия почечной дисфункции. Частота распространенности почечной дисфункции среди пациентов с ЦП алкогольной и вирусного генеза достаточно велика и соответствует более 50%. У больных ЦП алкогольной этиологии почечная дисфункция развивается раньше, что статистически значимо ухудшает их выживаемость. При анализе выживаемости пациентов в зависимости от этиологического фактора ЦП и наличия почечной дисфункции выявлено негативное влияние ее на продолжительность жизни пациентов при алкогольном ЦП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, почечная дисфункция, выживаемость

## RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ALCOHOL AND VIRAL LIVER CIRRHOSIS

Shustova M. S., Krutikov S. N., Fedoseeva V. M., Krutikov E. S.

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

### SUMMARY

Chronic kidney disease in liver cirrhosis (LC) is one of the factors influencing the further outcome of the disease, the incidence of which reaches 45%. The aim of the study was to evaluate the survival and features of renal dysfunction in patients with alcoholic and viral LC. Material and methods. 274 patients with LC were examined, the average age of which was  $52,1 \pm 1,7$  years. Results. Clinical blood test showed a significant decrease in the level of hemoglobin  $P_u=0.006$  and the number of erythrocytes  $P_u<0,0001$ , platelets  $P_u<0,0001$ . Significant differences were revealed when comparing creatinine  $P_\lambda<0.05$ , GFR  $P_\lambda<0.001$  and total protein  $P_u=0.025$  in patients with alcoholic and viral LC. Albumin levels were reduced in both groups, but did not significantly differ in  $P_u=0.25$ . In the group of patients with alcoholic CP, cholestasis syndrome (alkaline phosphatase, total bilirubin  $P_u<0,0001$ ) and cytolytic syndrome (AST/ALT  $P_u<0,0001$ ) are expressed. In patients with alcoholic LC, proteinuria is 1.5 times more common ( $P_\phi<0.01$ ) and leukocyturia ( $P_\phi<0.01$ ), hematuria ( $P_\phi<0.01$ ), cylindruria ( $P_\phi<0.05$ ) and bacteriuria with the same frequency ( $P_\phi>0.05$ ) are 2 times more common. Conclusion. It was found that both alcoholic and viral LC have clinical and biochemical features and signs of renal dysfunction. The incidence of renal dysfunction among patients with alcoholic and viral LC is quite high and corresponds to more than 50%. In patients with cerebral palsy of alcoholic etiology, renal dysfunction develops earlier, which statistically significantly worsens their survival. The analysis of patient survival depending on the etiological factor of LC and the presence of renal dysfunction revealed its negative effect on the life expectancy of patients with alcoholic LC.

**Key words:** liver cirrhosis, renal dysfunction, survival.



На сегодняшний день наблюдается неуклонный рост развития хронической болезни почек (ХБП) у больных циррозом печени (ЦП) и её распространенность по разным данным составляет 40-45% [1-5].

Смертность при наличии почечной недостаточности у пациентов с ЦП увеличивается в 7,5 раз, чем больных ЦП без нее [6].

Больные ЦП предрасположены к развитию почечной дисфункции из-за нарушений системного и регионарного кровообращения, воспаления, вторичной инфекции, инвазивных процедур [7-10].

Хроническая патология печени приводит к тяжелейшим осложнениям - органическому поражению почек, развитию гепаторенального синдрома, геморрагическому синдрому, отечно-асцитическому синдрому, которые могут быть устранены только с помощью трансплантации печени [11].

ХБП в настоящее время включает в себя как органическую ХБП из-за структурного повреждения почек, так и функциональную ХБП из-за циркуляторного и нейрогормонального дисбаланса при ЦП [3].

Также было отмечено, что значительная доля острого почечного повреждения (ОПП) трансформируется в ХБП у больных с декомпенсированным ЦП. В зависимости от тяжести, продолжительности и частоты ОПП увеличивает риск развития ХБП из-за уменьшения почечной массы и числа нефронов, сосудистой недостаточности и неадекватных механизмов восстановления [12].

У больных ЦП вирусного генеза (вирус гепатита В, вирус гепатита С) наиболее часто встречаются различные морфологические варианты гломерулонефрита [13-15].

При ЦП алкогольного генеза наиболее часто встречаются ОПП, вторичная IgA-нефропатия, хронический пиелонефрит [16-18]. Наличие ХБП представляет собой ключевой фактор, влияющий на прогноз ЦП в целом.

Цель исследования – сделать анализ развития, выживаемости, клинико-биохимических особенностей функционального состояния почек у больных циррозом печени алкогольного и вирусного генеза.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 274 больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ РК «СГКБ №7» в 2015-2020 гг. Средний возраст пациентов  $52,1 \pm 1,7$  лет.

Диагностировали ЦП согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению

фиброза и цирроза печени и их осложнений 2021 г [19]. Стадию ХБП определяли согласно клиническим рекомендациям «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (2021) [20]. Значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле СКD-EPI.

Работа проведена согласно с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол №7 от 25.06.2024 года).

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США) и StatPlus. Результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение в виде  $M \pm \sigma$  для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального. Значимость различий для количественных переменных между группами оценивалась по критерию по критерию Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), двухвыборочный критерий Колмогорова – Смирнова ( $\lambda$ ), сравнение качественных признаков в исследуемых группах проводили по методу углового преобразования Фишера ( $\phi$ ).

Также анализировали общую выживаемость у больных ЦП с ХБП по методу Каплана-Мейера. Для сравнения выживаемости применяли log-rank тест.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования пациентов представлены в таблице 1.

В исследовании было 194 больных с алкогольным ЦП и 80 больных ЦП вирусной этиологии. Среди пациентов с алкогольным ЦП мужчин 59,83%, а женщин 40,17%. Среди пациентов с вирусным ЦП мужчин 33,33%, а женщин 66,67% ( $P < 0,01$ ). Средний возраст пациентов с алкогольным ЦП составлял  $49,8 \pm 11,2$  лет, пациентов с вирусным ЦП  $54 \pm 11,7$  лет ( $P < 0,0001$ ). Средний возраст умерших больных в изучаемых группах составлял  $51,6 \pm 9,6$  лет – пациенты с алкогольным ЦП и  $59,4 \pm 12,6$  у пациентов с вирусным ЦП ( $P = 0,0012$ ).

Анализ красной крови показал достоверное снижение уровня гемоглобина  $P_u = 0,006$  и количества эритроцитов  $P_u < 0,0001$  у больных алкогольным ЦП в отличие от пациентов с вирусным ЦП.

У больных алкогольным ЦП уровень лейкоцитов  $P_u < 0,0001$ , был выше и статистически отличался от данных больных с вирусным ЦП, но оба были в пределах референсных значений.

**Таблица 1. Лабораторные особенности течения цирроза печени алкогольного и вирусного генеза (Me (Q1— Q3)).****Table 1. Laboratory features of the course of liver cirrhosis of alcoholic and viral origin (Me (Q1— Q3)).**

Этиология ЦП	Алкогольная	Вирусная	достоверность
Количество пациентов	N=194	N=80	
Мужчины	59,83%	33,33%	Pφ=0,01
Женщины	40,17%	66,67%	
Возраст, лет	49,8±11,2	54±11,7	Pt<0,0001
Возраст умерших, лет	51,6±9,6	59,4±12,6	Pt=0,0001
Частота ХБП	56,50%	66,98%	Pφ=0,05
Гемоглобин, г/л	104,0 (88,0-119,0)	113,0 (94,0-125,2)	Pu=0,006
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	3,15 (2,76- 3,69)	3,79 (3,27-4,17)	Pu<0,0001
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	7,9 (5,3-11,9)	4,9 (3,5-7,0)	Pu<0,0001
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	168,0 (103,0-228,0)	120,0 (73,0-207,0)	Pu<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	80,0 (65,0-103,0)	85,0 (75,00-108,00)	Pλ< 0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	83,65 (64,00-107,00)	69,50 (54,00-82,00)	Pλ< 0,001
Общий белок, г/л	64,0 (59,0-70,0)	68,0 (62,0-71,0)	Pu= 0,025
Альбумин, г/л	30,0 (25,9-35,0)	32,0 (26,0-37,4)	Pu=0,25
ЩФ, Ед/л	584,5 (310,5-2623,0)	316,0 (224,0-512,0)	Pu=0,004
АСТ/АЛТ	2,19 (1,53-3,06)	1,38 (0,56-1,79)	Pu<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	78,00 (33,95-175,15)	39,35 (23,60-64,30)	Pu<0,0001

Общее количество тромбоцитов было снижено в обеих группах, но в группе пациентов с вирусным ЦП уровень тромбоцитов был ниже, отличия между группами имели достоверность Pu<0,0001.

Значимые отличия были выявлены при сравнении креатинина Pλ< 0,05, СКФ Pλ< 0,001 и общего белка Pu=0,025 у больных ЦП алкогольного

и вирусного генеза. Уровень альбумина снижен в обеих группах, но достоверно не отличался Pu=0,25.

В группе больных с алкогольным ЦП выражен синдром холестаза (щелочная фосфатаза, общий билирубин Pu<0,0001) и цитолитический синдром (АСТ/АЛТ Pu<0,0001).

**Таблица 2. Данные общего анализа мочи у больных с алкогольным и вирусным циррозом печени.****Table 2. Data from a general urine test in patients with alcoholic and viral cirrhosis of the liver.**

Этиология ЦП	Алкогольная	Вирусная	Достоверность
Количество пациентов	N=194	N=80	
Протеинурия [% (n)]	98 (50%)	25 (32.1%)	Pφ<0,01
Лейкоцитурия [% (n)]	89 (45.4%)	19 (24.4%)	Pφ<0,01
Гематурия [% (n)]	60 (30.6%)	13 (16.7%)	Pφ<0,01
Цилиндрурия [% (n)]	25 (12.8%)	5 (6.4%)	Pφ<0,05
Бактериурия [% (n)]	40 (20.4%)	22 (28.2%)	Pφ>0,05

При анализе мочевого осадка выявлены следующие изменения. У пациентов с ЦП алкогольной этиологии в моче в 1,5 раза чаще встречается протеинурия (Pφ<0,01) и в 2 раза чаще наблюдается лейкоцитурия (Pφ<0,01), гематурия (Pφ<0,01), цилиндрuria

(Pφ<0,05) и с одинаковой частотой бактериурия (Pφ>0,05).

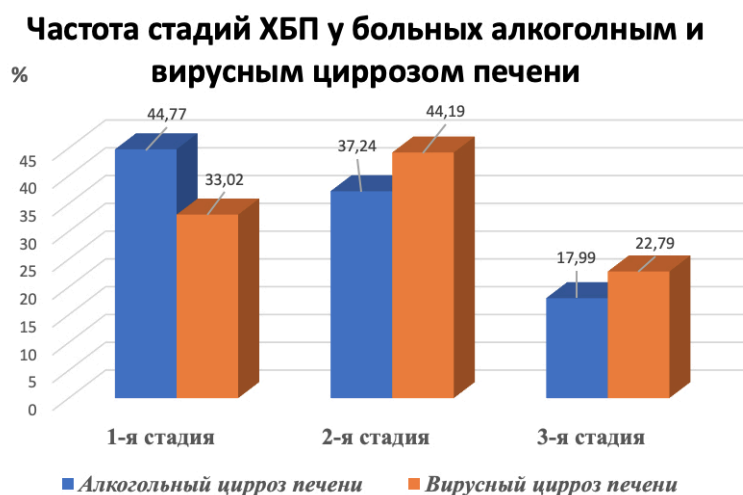
#### ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие длительного прогрессирующего патологического процесса в печени приводит к по-

вреждению почечной паренхимы. В патогенезе почечной дисфункции при ЦП рассматриваются ряд патофизиологических механизмов, которые оказывают непосредственное влияние на работу мочевыделительной системы.

Сочетание мочевого синдрома, изменений в сыворотке крови продуктов азотистого обмена и снижение СКФ свидетельствует о наличии и прогрессировании ХБП у пациентов с алко-

гольным и вирусным ЦП. Из-за бессимптомного течения начальных стадий и болезней печени и почечной патологии иногда бывает трудно определить длительность лабораторных изменений в крови и моче. Вследствие этого, диагноз ХБП устанавливается либо на этапе субкомпенсации ЦП или декомпенсации ЦП, когда проявляются выраженные клинические симптомы.



**Рис. 1. Частота встречаемости различной СКФ у больных ЦП алкогольного и вирусного генеза.**  
**Fig. 1. Frequency of occurrence of different glomerular filtration rates in patients with liver cirrhosis (LC) of alcoholic and viral origin.**

Анализируя распространенность снижения СКФ у пациентов с алкогольным и вирусным ЦП (рис.1), можно видеть, что большинство пациентов с алкогольным ЦП имели СКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> что соответствует ХБП I стадии и ХБП II стадии, согласно классификации, KDIGO 2012. Большинство пациентов с ЦП вирусной этиологии имели СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что можно классифицировать как ХБП II стадии и ХБП III стадии соответственно.

Анемия осложняет течение ХБП и встречается на всех стадиях течения заболевания [21-24]. У пациентов с алкогольным ЦП выражен анемический синдром, который, вероятно, влияет на прогрессирование почечной дисфункции у данной категории больных. В группе больных алкогольным ЦП анемический синдром наиболее выражен.

Кроме того, изучено влияние системного воспаления на прогрессирование основного заболевания и развитие внепеченочных поражений, в частности почечной дисфункции [25].

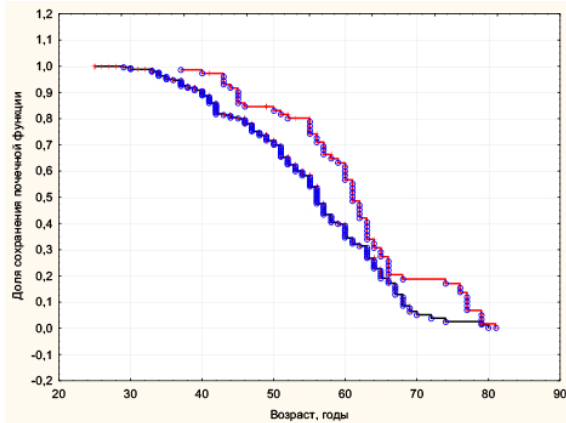
Системная воспалительная реакция при ЦП имеет тесную взаимосвязь с клинико-биохимическими данными [26]. Следует отметить, что лейкопения преобладала при вирусном поражении и составляла 45,3% против алкогольного – 13,1%,  $P < 0,01$ .

Кроме того, существует концепция холемической нефропатии, которая основана главным образом на экспериментах, указывающих, на то что нарушение пигментного обмена приводит к органическому поражению почек [27; 28].

Во врачебной практике важное значение имеет прогноз продолжительности жизни больных при хронических заболеваниях. Для построения модели прогнозирования времени развития почечной дисфункции, жизни больных ЦП алкогольной и вирусной этиологии нами был использован метод Каплана-Мейера.

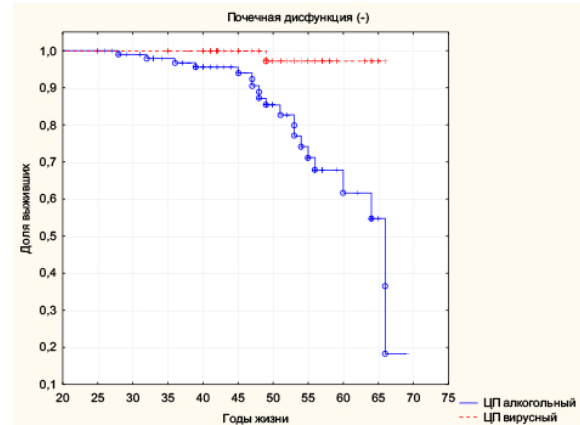
Провели анализ прогрессирования почечной дисфункции у больных ЦП алкогольной и вирусной этиологии. Полученные данные (рис.2) свидетельствуют о том, что при алкогольном ЦП почечная дисфункция развивается намного раньше, чем у пациентов с ЦП вирусного генеза и эти отличия являются статистически значимыми log-rank  $p = 0,00018$ .

Течение ЦП вирусной этиологии более благоприятное и при ЦП вирусного генеза и наличии почечной дисфункции продолжительность жизни достоверно выше, чем при ЦП алкогольного генеза и наличии почечной дисфункции log-rank  $p < 0,0001$  (рис. 3 и рис. 4).



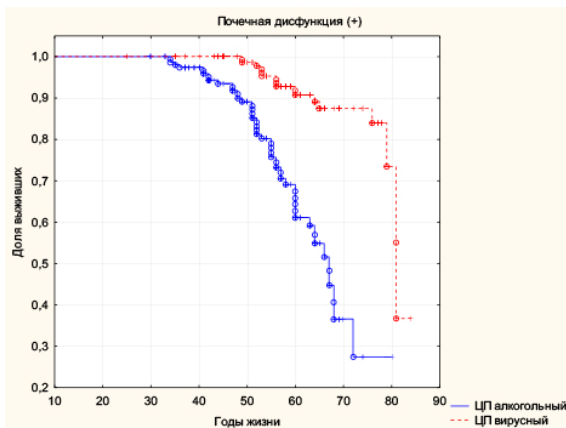
**Рис.2.** Прогрессирование хронической болезни почек у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии (N=274).

**Fig.2.** Progression of chronic kidney disease in patients with liver cirrhosis of alcoholic and viral etiology (N=274).



**Рис 4.** Кумулятивная функция выживаемости у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии при отсутствии почечной дисфункции.

**Fig 4.** Cumulative survival function in patients with liver cirrhosis of alcoholic and viral etiology in the absence of renal dysfunction.



**Рис. 3.** Кумулятивная функция выживаемости у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии при наличии почечной дисфункции.

**Fig.3.** Cumulative survival function in patients with liver cirrhosis of alcoholic and viral etiology in the presence of renal dysfunction.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования дали возможность выявить, что и алкогольный ЦП и вирусный ЦП имеют клинико-биохимические особенности течения и признаки наличия почечной дисфункции. Установлены достоверные отличия как клеточного состава крови, так и основных биохимических показателей плазмы.

Частота распространенности почечной дисфункции среди пациентов с ЦП алкогольного и вирусного генеза достаточно велика и соответствует более 50%. Кроме того, у больных ЦП алкогольной этиологии почечная дисфункция развивается раньше, что статистически значимо

ухудшает выживаемость. Следует отметить, что показатели мочевого синдрома более выражены и достоверно значимы также у больных ЦП алкогольной этиологии.

При анализе выживаемости пациентов в зависимости от этиологического фактора ЦП и наличия почечной дисфункции выявлено негативное влияние ее на продолжительность жизни пациентов при алкогольном ЦП. Установлено, что возраст умерших больных с ЦП вирусной этиологии достоверно больше, чем при алкогольном ЦП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wong F., Reddy K. R., O'Leary J. G., Tandon P., Biggins S. W., Garcia-Tsao G., Maliakkal B. J., Lai J. C., Fallon M. B., Vargas H. E., Subramanian R., Thuluvath P. J., Kamath P. S., Thacker L., Bajaj J. S. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019;25:870-880. doi:10.1002/lt.25454.
2. Carvalho G. C., Regis C. de A., Kalil J. R., Cerqueira L. A., Barbosa D. S., Motta M. P., da Silva Nery M., Pires Soares M. A., Zollinger C. C., Bittencourt P. L. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol.* 2012 Jan-Feb;11(1):90-5. doi:10.1016/S1665-2681(19)31491-7.
3. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):990-1005. doi:10.3748/wjg.v27.i11.990.



4. Cullaro G., Verna E. C., Lee B. P., Lai J. C. Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl.* 2020;26:498-506. doi:10.1002/lt.25694.
5. Maiwall R., Pasupuleti S. S. R., Bihari C., Rastogi A., Singh P. K., Naik V., Singh A., Jain P., Kumar A., Mukund A., Mathur R. P., Kumar G., Sarin S. K. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Transition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease in Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Hepatology.* 2020;71:1009-1022. doi:10.1002/hep.30859.
6. Fede G., D'Amico G., Arvaniti V., Tsochatzis E., Germani G., Georgiadis D., Morabito A., Burroughs A. K. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):810-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.016.
7. Arroyo V., Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S69-89. doi:10.1016/s0168-8278(03)00007-2.
8. Arroyo V., Fernandez J. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2011 May;10 Suppl 1:S6-14. doi:10.1016/S1665-2681(19)31600-X.
9. Bucsics T., Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5:127-137. doi: 10.1093/gastro/gox009.
10. Parke C. Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *ClinLiverDis (Hoboken).* 2015;5:150-153. doi:10.1002/cld.485.
11. Ojeda-Yuren A. S., Cerda-Reyes E., Herrero-Maceda M. R., Castro-Narro G., Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol.* 2021 May-Jun;22:100236. doi:10.1016/j.aohep.2020.07.008.
12. Chawla L. S., Kimmel P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *KidneyInt.* 2012;82:516-524. doi: 10.1038/ki.2012.208.
13. Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L. E., Roccatello D., Pozzato G., Nevola R., Tonizzo M., Gitto S., Andreone P., Gattei V. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses.* 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249.
14. Xu G., Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):161-6. doi:10.1016/j.ejim.2010.11.005.
15. Cacoub P., Asselah T. Hepatitis B Virus Infection and Extra-Hepatic Manifestations: A Systemic Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):253-263. doi:10.14309/ajg.0000000000001575.
16. Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Агафонов А. В., Туев А. В. Алкоголь-ассоциированные поражения почек. *Терапия.* 2019;2(28):83-8. doi:10.18565/.
17. White S. L., Polkinghorne K. R., Cass A., Shaw J. E., Atkins R. C., Chadban S. J. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2464-72. doi:10.1093/ndt/gfp114.
18. Ma A.T., Patidar K.R. Editorial: Unmasking the silent threat-acute kidney injury in alcohol-associated hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jan;59(1):122-123. doi:10.1111/apt.17771.
19. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С., Жигалова С. Б., Киценко Е. А., Манукьян Г. В., Трухмнов А. С., Маев И. В., Тихонов И. Н., Деева Т. А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56-102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
20. Смирнов А. В., Ватазин А. В., Добронравов В. А., Бобкова И. Н., Ветчинникова О. Н., Волгина Г. В., Голубев Р. В., Горелова Е. А., Гуревич К. Я., Ермоленко В. М., Ильин А. П., Карунная А. В., Каюков И. Г., Кучер А. Г., Михайлова Н. А., Строков А. Г., Чернышева Н. Н., Шилов В. Ю., Шутков Е. В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84.
21. Cases A., Egocheaga M.I., Tranche S., Pallarés V., Ojeda R., Górriz J.L., Portolés J.M. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Jan-Feb;38(1):8-12. English, Spanish. doi:10.1016/j.nefro.2017.09.004.
22. Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1-9. doi:10.1159/000452104.
23. de Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2021 Mar 12;156(5):235-242. doi:10.1016/j.medcli.2020.07.035.
24. Ku E., Del Vecchio L., Eckardt K. U., Haase V. H., Johansen K. L., Nangaku M., Tangri N., Waikar S. S., Więcek A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayr W. C., Wheeler D. C.; for Conference Participants. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023 Oct;104(4):655-680. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.009.

25. Yang D., Xie Y., Pan H., Huang Y., Dai Y., Tong Y., Chen M. Clinical characteristics and prognostic factors of liver cirrhosis patients with systemic inflammatory response syndrome. *Hepatol Res.* 2017 Oct;47(11):1174-1185. doi: 10.1111/hepr.12886.

26. Федоров В. Э., Захарова Н. Б., Логвина О. Е. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) при осложнениях желчнокаменной болезни в сочетании с механической желтухой (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2020;179(6):94-100. doi:10.24884/0042-4625-2020-179-6-94-100.

27. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687.

28. Fickert P., Krones E., Pollheimer M.J., Thueringer A., Moustafa T., Silbert D., Halilbasic E., Yang M., Jaeschke H., Stokman G., Wells R.G., Eller K., Rosenkranz A.R., Eggertsen G., Wagner C.A., Langner C., Denk H., Trauner M. Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-duct-ligated mice. *Hepatology.* 2013 Dec;58(6):2056-69. doi: 10.1002/hep.26599.

## REFERENCES

1. Wong F., Reddy K. R., O'Leary J. G., Tandon P., Biggins S. W., Garcia-Tsao G., Maliakkal B. J., Lai J. C., Fallon M. B., Vargas H. E., Subramanian R., Thuluvath P. J., Kamath P. S., Thacker L., Bajaj J. S. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019;25:870-880. doi:10.1002/lt.25454.

2. Carvalho G. C., Regis C.de A., Kalil J. R., Cerqueira L. A., Barbosa D. S., Motta M. P., da Silva Nery M., Pires Soares M. A., Zollinger C. C., Bittencourt P. L. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol.* 2012 Jan-Feb;11(1):90-5. doi:10.1016/S1665-2681(19)31491-7.

3. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):990-1005. doi:10.3748/wjg.v27.i11.990.

4. Cullaro G., Verna E. C., Lee B. P., Lai J. C. Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl.* 2020;26:498-506. doi:10.1002/lt.25694.

5. Maiwall R., Pasupuleti S. S. R., Bihari C., Rastogi A., Singh P. K., Naik V., Singh A., Jain P., Kumar A., Mukund A., Mathur R. P., Kumar G., Sarin S. K. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Transition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease in Cirrhosis: A Prospective Cohort

*Study. Hepatology.* 2020;71:1009-1022. doi:10.1002/hep.30859.

6. Fede G., D'Amico G., Arvaniti V., Tsochatzis E., Germani G., Georgiadis D., Morabito A., Burroughs A. K. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):810-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.016.

7. Arroyo V., Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S69-89. doi:10.1016/s0168-8278(03)00007-2.

8. Arroyo V., Fernandez J. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2011 May;10 Suppl 1:S6-14. doi:10.1016/S1665-2681(19)31600-X.

9. Bucsecs T., Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5:127-137. doi: 10.1093/gastro/gox009.

10. Parke C. Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015;5:150-153. doi:10.1002/cld.485.

11. Ojeda-Yuren A. S., Cerda-Reyes E., Herrero-Maceda M. R., Castro-Narro G., Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol.* 2021 May-Jun;22:100236. doi:10.1016/j.aohp.2020.07.008.

12. Chawla L. S., Kimmel P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82:516-524. doi: 10.1038/ki.2012.208.

13. Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L. E., Roccatello D., Pozzato G., Nevola R., Tonizzo M., Gitto S., Andreone P., Gattei V. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses.* 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249.

14. Xu G., Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):161-6. doi:10.1016/j.ejim.2010.11.005.

15. Cacoub P., Asselah T. Hepatitis B Virus Infection and Extra-Hepatic Manifestations: A Systemic Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):253-263. doi:10.14309/ajg.0000000000001575.

16. Khlynova O. V., Karpunina N. S., Agafonov A. V., Tuev A. V. Alcohol-associated kidney disorders. *Therapy.* 2019;2(28):83-88. doi:10.18565/. (In Russ.).

17. White S. L., Polkinghorne K. R., Cass A., Shaw J. E., Atkins R. C., Chadban S. J. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2464-72. doi:10.1093/ndt/gfp114.

18. Ma A.T., Patidar K.R. Editorial: Unmasking the silent threat-acute kidney injury in alcohol-associated hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jan;59(1):122-123. doi:10.1111/apt.17771.
19. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Zhigalova S. B., Kitsenko E. A., Manukyan G. V., Trukhmanov A. S., Maev I. V., Tikhonov I. N., Deeva T. A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56-102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-10. (In Russ.).
20. Smirnov A. V., Vatazin A. V., Dobronravov V. A., Bobkova I. N., Vetchinnikova O. N., Volgina G. V., Golubev R. V., Gorelova E. A., Gurevich K. Ya., Ermolenko V. M., Ilyin A. P., Karunnaya A. V., Kayukov I. G., Kucher A. G., Mikhailova N. A., Stokov A. G., Chernysheva N. N., Shilo V. Yu., Shutov E. V. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology.* 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84. (In Russ.).
21. Cases A., Egocheaga M.I., Tranche S., Pallarés V., Ojeda R., Górriz J.L., Portolés J.M. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Jan-Feb;38(1):8-12. English, Spanish. doi:10.1016/j.nefro.2017.09.004.
22. Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1-9. doi:10.1159/000452104.
23. de Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2021 Mar 12;156(5):235-242. doi:10.1016/j.medcli.2020.07.035.
24. Ku E., Del Vecchio L., Eckardt K. U., Haase V. H., Johansen K. L., Nangaku M., Tangri N., Waikar S. S., Więcek A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayr W. C., Wheeler D. C.; for Conference Participants. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023 Oct;104(4):655-680. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.009.
25. Yang D., Xie Y., Pan H., Huang Y., Dai Y., Tong Y., Chen M. Clinical characteristics and prognostic factors of liver cirrhosis patients with systemic inflammatory response syndrome. *Hepatol Res.* 2017 Oct;47(11):1174-1185. doi: 10.1111/hepr.12886.
26. Fedorov V. E., Zakharova N. B., Logvina O. E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in complications of gallstone disease accompanied by mechanical jaundice (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(6):94-100. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625-2020-179-6-94-100.
27. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687.
28. Fickert P., Krones E., Pollheimer M.J., Thueringer A., Moustafa T., Silbert D., Halilbasic E., Yang M., Jaeschke H., Stokman G., Wells R.G., Eller K., Rosenkranz A.R., Eggertsen G., Wagner C.A., Langner C., Denk H., Trauner M. Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-duct-ligated mice. *Hepatology.* 2013 Dec;58(6):2056-69. doi: 10.1002/hep.26599.

## МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Гербали О. Ю., Джанаева А. Э.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Джанаева Амиде Энверовна, ассистент кафедры хирургии №1, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: dzhanaeva.amika@mail.ru

**For correspondence:** Amide E. Dzhanava, Assistant of the Department of Surgery №1, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: dzhanaeva.amika@mail.ru

### Information about authors:

**Gerbali O. Yu.**, <https://orcid.org/0000-0001-7601-6226>

**Dzhanava A. E.**, <https://orcid.org/0000-0001-9535-9523>

### РЕЗЮМЕ

За последнее время число пациентов с кистозными поражениями поджелудочной железы возросло вследствие роста числа больных острым и хроническим панкреатитом, одним из исходов которого является формирование ложных кист. Клиническое течение кист не всегда отличается благополучием, нередко развиваются различные жизнеугрожающие состояния, такие как нагноение и прорыв кисты в брюшную полость, сдавление полых органов с нарушением проходимости. Поэтому лечение больных с постнекротическими кистами продолжает оставаться актуальной задачей. Однако традиционные оперативные вмешательства нередко являются весьма травматичными из-за обширного спаечного процесса после перенесенного панкреонекроза. В связи с этим появились новые способы хирургического лечения кист. Малоинвазивное лечение кист поджелудочной железы основано на использовании специальных инструментов и технологий, которые позволяют существенно снизить риск осложнений и значительно сократить время восстановления пациента. Был проведен поиск в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по ключевым словам: кисты поджелудочной железы, диагностика, хирургические методы лечения, биомаркеры, рак поджелудочной железы. Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2018 по 2023 год. Нами был проведен ретроспективный анализ научных статей, содержащих предмет исследования. В статьях проанализированы результаты использования различных методов исследования, позволяющих не только установить факт наличия кисты, но и установить ее природу, что определило оптимальный алгоритм обследования данной группы пациентов. Также на основании анализа статей определены абсолютные показания к резекционным методам лечения кист поджелудочной железы и установлено место мининвазивных методов лечения, в частности различных методов абляции кист под контролем УЗИ. В статье рассказывается о различных методиках выполнения абляций кист поджелудочной железы и показаниях к ним, что и определило актуальность данного исследования.

**Ключевые слова:** кисты поджелудочной железы, диагностика, хирургические методы лечения, биомаркеры, рак поджелудочной железы.

## MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF PANCREAS CYSTS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Gerbali O. Yu., Dzhanava A. E.

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

### SUMMARY

Recently, the number of patients with cystic lesions of the pancreas has increased due to an increase in the number of patients with acute and chronic pancreatitis, one of the outcomes of which is the formation of false cysts. The clinical course of cysts is not always favorable; various life-threatening conditions often develop, such as suppuration and rupture of the cyst into the abdominal cavity, compression of hollow organs with obstruction of patency. Therefore, the treatment of patients with postnecrotic cysts continues to be an urgent task. However, traditional surgical interventions are often very traumatic due to extensive adhesions after pancreatic necrosis. In this regard, new methods of surgical treatment of cysts have emerged. Minimally invasive treatment of pancreatic cysts is based on the use of special tools and technology that can significantly reduce the risk of complications and significantly reduce the patient's recovery time. A search was conducted in the PubMed, Scopus and Web of Science databases using the keywords: pancreatic cysts, diagnosis, surgical treatments, biomarkers, pancreatic cancer. The search was limited to articles published between 2018 and 2023. We conducted a retrospective analysis of scientific articles containing the subject of the study. The articles analyze the results of using various research methods that allow not only to establish the presence of a cyst, but also to establish its nature, which determined the optimal algorithm for examining this group of patients. Also, based on the analysis of articles, absolute indications for resection methods of treating pancreatic cysts were determined and the place of minimally invasive treatment methods, in particular various methods of ablation of cysts under ultrasound guidance, was



established. The article describes various methods of performing ablations of pancreatic cysts and indications for them, which determined the relevance of this study.

**Key words: pancreatic cysts, pancreatic cysts, diagnosis, surgical methods of treatment, biomarkers, pancreatic cancer.**

Кисты поджелудочной железы (КПЖ) представляют собой гетерогенную группу поражений, от доброкачественных до злокачественных, часто диагностируемых случайно у бессимптомных пациентов, проходящих визуализирующие исследования.

Среди факторов риска развития КПЖ выделяют: возраст, расу, перенесенный острый панкреатит и семейный анамнез рака поджелудочной железы.

Риск кистозных поражений увеличивается после 40 лет, более того, пожилые пациенты, как правило, имеют множественные кистозные поражения и более высокий риск развития злокачественных новообразований [1].

Несмотря на прогресс, достигнутый в идентификации новых биомаркеров в кистозной жидкости, которые также поддерживают дифференцировку кист, их применение в клинической практике ограничено [2].

В то время как КПЖ обнаруживаются все чаще, смертность от рака поджелудочной железы не снизилась. Следовательно, диагностике КПЖ уделяется значительное внимание, поскольку клиницисты сосредоточены на стратификации злокачественного потенциала этих кист, чтобы предотвратить смертность, связанную с прогрессированием рака ПЖ [3].

Цель работы – выполнить обзор научной литературы по проблеме малоинвазивных методов лечения КПЖ, их эффективности и риска осложнений.

Был проведен поиск в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по ключевым словам: кисты поджелудочной железы, диагностика, хирургические методы лечения, биомаркеры, рак поджелудочной железы. Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2018 по 2023 год. Статьи были проверены на предмет релевантности, и те, которые не соответствовали критериям включения, были исключены. Критериями включения были статьи, в которых обсуждались минимально инвазивные методы лечения КПЖ. Затем статьи были проанализированы на предмет содержащихся в них выводов.

Обследование пациента со случайной КПЖ следует начинать с целенаправленного сбора анамнеза с акцентом на острый или хронический панкреатит и семейный анамнез рака поджелудочной железы.

Даже если кисты протекают бессимптомно и обнаружены случайно, основной целью являет-

ся дифференцировать кисту со злокачественным потенциалом от доброкачественной кисты и выбрать правильную тактику лечения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) обычно предпочтительнее компьютерной томографии (КТ) из-за отсутствия излучения и превосходной способности диагностировать внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО) и выявлять признаки высокого риска [4].

Способность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) характеризовать метаболическую активность и стратифицировать подтип ВПМО оказалась полезным инструментом для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений с чувствительностью, специфичностью и точностью 80%, 95% и 87% соответственно [5].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) помогает в диагностике и дифференциации КПЖ, предлагая лучшую характеристику поражений, помогая визуализировать толщину стенки, границы, перегородки, узловые образования, связь с главным протоком ПЖ и позволяет забирать жидкость из кисты для дальнейшего анализа с помощью аспирации тонкой иглой. ЭндоУЗИ может дополнять результаты МРТ в отношении кист, которые остаются неопределенными или имеют характерные особенности при визуализации.

Несмотря на прогресс, достигнутый в идентификации новых биомаркеров в кистозной жидкости и поддержке дифференциации КПЖ, их применение в клинической практике все еще ограничено.

Различные маркеры жидкости кисты, включая раково-эмбриональный антиген (РЭА), глюкозу, амилазу, цитологические и ДНК-маркеры, помогают отличить муцинозные кисты от немучинозных. Одновременное определение уровней глюкозы и РЭА привело к более высокой чувствительности [2].

При анализе рисков, которые представляют КПЖ, необходимо тщательно учитывать ожидаемую продолжительность жизни и риск смерти от других факторов. Стоимость обследования кисты и наблюдения за ней высока, а польза с точки зрения профилактики рака не доказана. Не проводилось специального анализа экономической эффективности наблюдения за случайными КПЖ.

Риски операций на ПЖ относительно высоки. Недавний обзор литературы показывает, что смертность от резекции поджелудочной железы по поводу КПЖ составляет 2,1% при уровне заболеваемости 30% [6].

Текущим стандартом лечения предраковых КПЖ является хирургическая резекция [6; 7]. Почти две трети этих операций требуют панкреатодуоденэктомии, поскольку большинство этих новообразований находятся в головке ПЖ. Хотя смертность при этой высокоинвазивной операции за последние 20 лет улучшилась, заболеваемость и осложнения остаются удручающе постоянными [7].

Не было четко показано, что даже минимально инвазивные хирургические методы лапароскопической роботизированной панкреатодуоденэктомии снижают оперативную заболеваемость [8].

Хирургическая резекция рекомендуется у пациентов с по крайней мере одним тревожным признаком (размер более 3 см, главный проток поджелудочной железы 5-9 мм, не увеличивающиеся узлы, цитология с атипичными клетками, панкреатит) или признаком высокого риска (увеличивающийся узел, главный проток ПЖ 1 см и более, цитология раком, желтуха) [9].

Абсолютными показаниями к резекции являются:

- расширение магистрального протока более 10 мм;
- желтуха;
- увеличение узелка более 5 мм;
- цитологическое исследование, подозрительное или положительное на злокачественность.

Новые методы лечения КПЖ включают эндоскопические методы, наиболее изученными из которых являются алкогольная абляция под управлением эндоУЗИ, эндоУЗИ-химиоабляция или радиочастотной абляции (РЧА) [10].

Было показано, что абляция под управлением эндоУЗИ, устраняет кисты в 33-79% случаев, а также улучшает качество жизни, избегая хирургического вмешательства [10].

К показаниям для удаления кисты путем инъекции этанола или противоопухолевых средств, относятся пациенты с муцинозной кистой размером более 3 см или растущей более 2 см, в то время как злокачественность и короткая продолжительность жизни являются противопоказаниями [10-12].

Идеальные кисты для абляции под эндоУЗ навигацией имеют следующие особенности:

1 - одноочаговые или многоочаговые (менее 7 мест), чтобы обеспечить надлежащую инъекцию в каждое место;

2- размер кисты 2-6 см;

3 - отсутствие открытого сообщения с главным протоком поджелудочной железы [10].

Реакция на абляцию определяется уменьшением объема кисты, которое подвержено изменениям в измерении кисты даже при использовании одного и того же метода до и после процедуры. Полный ответ определяется как минимум 95%-ное уменьшение объема, частичный ответ - от 75% до 95%, а отсутствие ответа - от 0% до 74% [11].

Этанол является эффективным, широко доступным, недорогим и с быстрым началом действия, средством для лечения кистозных поражений. Вскоре после инъекции он вызывает лизис клеточной мембраны, денатурацию белка и закупорку сосудов [10]. Исследования, использующие абляцию этанолом для лечения КПЖ, установили, что показатели полного разрешения варьируются от 9 до 85%. Однако, алкогольная абляция под управлением ЭУС связана с более высокими рисками развития панкреатита, предположительно, из-за экстравазации алкоголя в окружающую паренхиму ПЖ, по сравнению с химиоабляцией паклитаксолом [13; 14].

Паклитаксел обладает высокой вязкостью и гидрофобностью и теоретически может оставаться в кисте в течение длительного времени, оказывая свое апоптотическое действие на эпителиальную оболочку. Нежелательные явления ниже при лечении препаратами на основе паклитаксела (15%) по сравнению с алкогольной абляцией (21,7%) [13].

В 2015 году Пай и коллеги провели предварительное исследование эндоУЗИ-РЧА, в котором 6 КПЖ были успешно пролечены, и показали полное разрешение или уменьшение размеров кист у всех пациентов без каких-либо серьезных побочных эффектов (только в двух случаях были легкие самоограничивающиеся боли в животе).

Более крупное проспективное исследование, проведенное Барте и соавторами, включало наблюдение 17 пациентов в течение 1 года, из которых 16 с ВПМО и 1 с муцинозной кистозной опухолью [15].

В этом исследовании пациентам сначала проводилась аспирация кист тонкой иглой под управлением эндоУЗИ, а затем эндоУЗИ-РЧА с помощью иглы 18 калибра (STARmed, Коян, Корея). Среди 17 пациентов в фазе восстановления полное разрешение через 6 и 12 месяцев произошло у 47% и 64,7% соответственно.

Общая частота нежелательных явлений составила 10%, но модифицированный протокол снизил частоту осложнений до 3,5%. Панкреатит, осложненный инфекцией и перфорацией тощей кишки, произошел у первых двух участников исследования. Последующие модифика-

ции протокола ректального применения диклофенака, антибиотиков и аспирации жидкости из кисты перед РЧА привели только к одному последующему осложнению (стеноз протока ПЖ). Очевидно, что необходимы более масштабные и долгосрочные исследования для дальнейшей оценки эффективности и безопасности эндоУЗИ-РЧА при КПЖ [15].

Нарративный обзор показал, что КТ и МРТ дифференцировали доброкачественные и злокачественные кисты с одинаковыми показателями (чувствительность для КТ 58-69% против 65-77% для МРТ; специфичность для КТ 64-83% против 58-89% для МРТ). Тем не менее, МРТ была более достоверной для выявления ВПМО (чувствительность 97% против 81%) [4].

РЭА является наиболее проверенным биомаркером на сегодняшний день, однако глюкоза может служить дифференцирующим маркером в клинической практике, являясь доступным, простым и недорогим методом, обладающей большей чувствительностью, специфичностью и точностью при различении муцинозных и немучинозных кист.

В связи с риском развития осложнений при лечении КПЖ методом алкогольной абляции и абляции паклитакселом, предпочтение стоит отдавать методу чрескожного эхоконтролируемого пункционного дренирования парапанкреатического очага и методу радиочастотной абляции.

Стратификация риска злокачественного потенциала случайной КПЖ для определения тактики лечения требует индивидуального подхода, углубленного обследования в плане визуализации и молекулярной диагностики кистозной жидкости, определение оптимальных маркеров для прогнозирования неоплазии.

Исследования показали, что малоинвазивные методы лечения КПЖ эффективны и имеют меньший риск осложнений, чем традиционная хирургия. Чрескожное эхоконтролируемое пункционное дренирование – это широко используемый метод, являющийся действенным при лечении кист на фоне острого панкреатита.

Методы эндоУЗ абляции привели к различной степени разрешения кисты, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальную технику.

На сегодняшний день существуют новые методы лечения, одним из которых является радиочастотная абляция. Есть доказательства того, что КПЖ могут реагировать на РЧА в долгосрочной перспективе. В течение 3-летнего наблюдения за пациентами с КПЖ, получавшими эндоУЗИ-РЧА, было обнаружено, что значительный ответ после первоначального лечения составил 67%. Возмож-

но, что повторное лечение могло бы еще больше улучшить эти результаты.

Таким образом, эндоУЗИ-РЧА является новым методом лечения различных поражений ПЖ, который может избавить пациентов от высокоинвазивных операций и будет играть определенную роль в лечении предраковых КПЖ в следующем десятилетии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Majumder S., Chari S.T. Epidemiology of Cystic Neoplasms of the Pancreas. In *The Pancreas* (eds H.G. Beger, M.W. Büchler, R.H. Hruban, J. Mayerle, J.P. Neoptolemos, T. Shimosegawa, A.L. Warshaw, D.C. Whitcomb, Y. Zhao, C. Groß). doi:10.1002/9781119876007.ch80.
2. Wietrzykowska-Grishanovich D., Pawlik E., Neubauer K. Biochemical Intracystic Biomarkers in the Differential Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions. *Medicina* (Kaunas). 2022 Jul 26;58(8):994. doi:10.3390/medicina58080994.
3. Canakis A., Lee, L. S. State-of-the-Art Update of Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci* 67, 1573–1587 (2022). doi:10.1007/s10620-021-07084-1.
4. Jones M. J., Buchanan A. S., Neal C. P. Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: a systematic review. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2013;13:436-442. doi:10.1016/j.pan.2013.05.007.
5. Serafini S., Sperti C., Brazzale A.R., Cecchin D., Zucchetta P., Pierobon E. S., Ponzoni A., Valmasoni M., Moletta L. The Role of Positron Emission Tomography in Clinical Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Cancers* 2020;12:807. doi:10.3390/cancers12040807.
6. Elta G H, Enestvedt B K, Sauer B G, Lennon A M. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):464-479. doi:10.1038/ajg.2018.14.
7. Karaisz F G, Elkelany O O, Davies B, Lozanski G, Krishna S G. A Review on Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Pancreatic Lesions. *Diagnostics*.2023; 13(3):536. doi: 10.3390/diagnostics13030536.
8. Underwood P. W., Gerber M. H., Hughes S. J. Pitfalls of minimally invasive pancreatoduodenectomy. *Ann.Pancreat. Cancer* 2019;2:2. doi:10.21037/apc.2018.12.02.
9. Ardeshtna D R, Woods E, Tsung A, Krishna S G. An update on EUS-guided ablative techniques for pancreatic cystic lesions. *Endosc Ultrasound*.

2022 Nov-Dec;11(6):432-441. doi:10.4103/EUS-D-21-00178.

10. Canakis A., Law R., Baron T. An updated review on ablative treatment of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endoscopy*. 2020;91:520-526. doi:10.1016/j.gie.2019.09.037.

11. Teoh A. Y-B., Seo D. W., Brugge W. Position statement on EUS-guided ablation of pancreatic cystic neoplasms from an international expert panel. *Endoscopy International. Open*. 2019;7:1064-1077. doi:10.1055/a-0959-5870.

12. Moyer, M. T., Maranki, J. L., De Witt J. M. EUS-Guided Pancreatic Cyst Ablation: a Clinical and Technical Review. *Curr Gastroenterol*. 2019;19:Rep 21. doi:10.1007/s11894-019-0686-5.

13. Attila T., Adsay V., Faigel D. O. The efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cysts with alcohol and paclitaxel: A systematic review. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 31:1-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000001297.

14. Canakis A., Lee L. S. State-of-the-Art Update of Pancreatic Cysts. *Dig. Dis. Sci*. 2021;67:1573-1587. doi:10.1007/s10620-021-07084-1.

15. Barthet M., Giovannini M., Lesavre N. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2019;51:836-842. doi: 10.1055/a-0824-7067.

Подписано в печать: 30.05.2024.

Дата выхода в свет: 30.08.2024

Ф- т 60 x 84 1/8. Печать офсетная.

Усл. п. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

295051, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина 5/7

Адрес типографии: 295051, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина 5/7