

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	№ 1	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: tmbv_ma@mail.ru

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

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

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание 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 № 4 от 25.04.2024 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Беглицэ Д. А., Лагунова Н. В., Трофимова И. А.**
ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА
С МАССОЙ ТЕЛА МАТЕРИ5
- Balakchina A. I., Kaladze N. N., Beglitse D. A., Lagunova N. V., Trofimova I. A.**
INTERRELATION OF NEWBORNS' ANTHROPOMETRIC PARAMETERS WITH MOTHERS' MASS5
- Белоконев В. И., Пушкин С. Ю., Галстян Н. Э., Малютин И. А., Алексеева З. Н.,
Тарасов С. Б., Беззубов А. Р., Рыжков Р. С.**
ПЛАНИРОВАНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ
ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННЫМИ ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ 15
- Belokonev V. I., Pushkin S. Yu., Galstyan N. E., Malyutin I. A., Alekseeva Z. N.,
Tarasov S. B., Bezzubov A. R., Ryzhkov R. S.**
PLANNING AND JUSTIFICATION OF OPERATION VOLUME IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
COMPLICATED BY SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM..... 15
- Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю., Корепанов А. Л.**
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРНЕТ-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 У ШКОЛЬНИКОВ И
СТУДЕНТОВ 24
- Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu., Korepanov A. L.**
USING INTERNET TECHNOLOGIES TO PREVENT THE MORBIDITY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION
COVID-19 IN SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS 24
- Коломиец В. И., Одуд А. М., Одуд Ю. С.**
ВАЗОМОТОРНАЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ
(COVID-19).....28
- Kolomiets V. I., Odud A. M., Odud Yu. S.**
VASOMOTOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE
COMBINED WITH DIABETES MELLITUS WHO HAD UNDERGONE A CORONAVIRUS INFECTION
(COVID-19).....28
- Линёв К. А., Торба А. В., Тананакина Т. П., Замуруева Е. А., Арушанян В. Ю.**
ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ФАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ 34
- Linyov K. A., Torba A. V., Tananakina T. P., Zamurueva E. A., Arushunyan V. Yu.**
THE SERUM FACIES STRUCTURE FEATURES IN PATIENTS WITH DIGESTIVE ORGANS MALIGNANT
NEOPLASMS..... 34

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Слободян Е. И., Мурадосилова Л. И., Говдалюк А. Л., Эсатова З. Э.**
РАСШИРЕНИЕ СОБИРАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА 40
- Slobodian E. I., Muradosilova L. I., Govdaliuk A. L., Esatova Z. E.**
DILATATION OF THE RENAL COLLECTING SYSTEM IN CHILDREN IN PEDIATRIC PRACTICE40

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Бутырский А. Г., Безрукова Е. Н., Любомирский Д. Н., Дмитриевская С. А., Чинай З. М.	
ПРОЯВЛЕНИЯ КАЛЬЦИФИЛАКСИИ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ	55
Butyrskii A. G., Bezrukova Ye. N., Lyubomirskii D. N., Dmitriyevskaia S. A., Chinau Z. M.	
MANIFESTATIONS OF CALCIPHYLAXIS ON LOWER EXTREMITIES	55
Стяжкина С. Н., Черепанова Ю. А., Хайруллин А. А., Аюбов Р. К., Семенов А. С., Тахиров Ш. У., Гущин С. Г.	
ОСОБЕННОСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	61
Styazhkina S. N., Cherepanova Yu. A., Khairullin A. A., Ayubov R. K., Semenov A. S., Takhirov Sh. U., Gushcin S. G.	
FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN SURGICAL PATIENTS	61
ОБЗОРЫ	
REVIEWS	
Карпушин Д. И.	
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ, ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	67
Karpushin D. I.	
NEW ASPECTS OF THE PROBLEM OF POLYNEUROPATHIES, A VIEW AT THE PROBLEM	67
Смуглов Е. П., Хохлова Я. Н., Персидская Е. А.	
МИКРОРНК КАК БИОМАРКЕРЫ РИСКА ОСНОВНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	78
Smuglov E. P., Khokhlova Y. N., Persidskaya E. A.	
MICRORNAS AS BIOMARKERS OF RISK OF MAIN ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN ATRIAL FIBRILLATION	78
Фоломеева Л. И., Ильченко Ф. Н., Гривенко С. Г., Барановский Ю. Г., Семенов Ю. А., Деркач Н. Н.	
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ АБДОМИНОПЛАСТИКИ. РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ	88
Folomeeva L. I., Ichenko F. N., Grivenko S. G., Baranovsky Yu. G., Semenov Yu. A., Derkach N. N.	
FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF ABDOMINALIS RECTUS MUSCLES AFTER ABDOMINOPLASTY. ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES	88
Шиклеева М. И., Бобрик Ю. В.	
РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО	99
Shikleeva M. I., Bobrik Yu. V.	
THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS VULGARIS	99

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С МАССОЙ ТЕЛА МАТЕРИ

Балакчина А. И.¹, Каладзе Н. Н.², Беглицэ Д. А.³, Лагунова Н. В.¹, Трофимова И. А.¹

¹Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней

²Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, 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

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом №1», 295017, ул. Воровского 8, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Балакчина Анна Игоревна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anna.balakchina@mail.ru

For correspondence: Balakchina Anna Igorevna, assistant, Department of pediatrics with a course of pediatric infectious diseases, 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: anna.balakchina@mail.ru

Information about authors:

Balakchina A. I., <http://orcid.org/0000-0001-6239-885X>

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

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

Lagunova N. V., <http://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

Trofimova I. A., <http://orcid.org/0000-0002-2257-1408>

РЕЗЮМЕ

Физическое развитие ребенка зависит от наследственной предрасположенности и средовых факторов. На антропометрические показатели новорожденных большое влияние оказывает физическое развитие их матерей. Цель исследования – изучить зависимость антропометрических показателей новорожденного ребенка от массы матери. Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: 1300 историй родов (форма № 096/у) доношенных новорожденных. Были проанализированы масса тела (МТ), длина тела (ДТ), окружность головы (ОГ) и окружность грудной клетки (ОГК) 1300 доношенных новорожденных детей: мальчиков – 640 (49,23%), девочек – 660 (50,77%), а также масса их матерей. Результаты. Выявлены достоверные различия ($p < 0,01$) между антропометрическими характеристиками мальчиков и девочек. Определены средние значения МТ, ДТ, ОГ и ОГК новорожденных в зависимости от массы матерей. Зависимость антропометрических показателей новорожденных от массы матерей имела линейный прямопропорциональный характер. Обсуждение. Антропометрические характеристики новорожденных мальчиков выше ($p < 0,01$) антропометрических показателей новорожденных девочек, что связано с половым диморфизмом. Максимальные значения средних показателей МТ, ДТ, ОГ и ОГК как для мальчиков, так и для девочек были в группе больше 100 кг, минимальные – в группе до 60 кг. Внутриутробно ребенок развивается в условиях тесных взаимоотношений с организмом матери и чем больше масса тела матери, тем крупнее будет ребенок, поэтому оценку антропометрических параметров новорожденного ребенка следует осуществлять с учетом массы тела матери. Заключение. Полученные результаты исследования указывают на то, что оценку антропометрических параметров новорожденного ребенка следует осуществлять с учетом массы тела матери, и подтверждают необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной принадлежности.

Ключевые слова: здоровые доношенные новорожденные, антропометрические показатели, масса тела, длина тела, окружность головы, окружность грудной клетки, масса матери.

INTERRELATION OF NEWBORNS' ANTHROPOMETRIC PARAMETERS WITH MOTHERS' MASS

Balakchina A. I.¹, Kaladze N. N.¹, Beglitse D. A.², Lagunova N. V.¹, Trofimova I. A.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Simferopol Clinical Maternity Hospital No.1, Simferopol, Russia

SUMMARY

The physical development of a child depends on hereditary predisposition and environmental factors. The anthropometric indicators of newborns are greatly influenced by the physical development of their mothers. The purpose of the study is to study the dependence of the anthropometric parameters of a newborn child on the mother's weight. Material and methods. A retrospective analysis of medical documentation was carried out: 1300 birth histories (form No. 096/u) of full-term newborns. Body weight (BW), body length (LB), head circumference (HC) and chest circumference (CHC) of 1300 full-term newborns were analyzed: boys - 640 (49.23%), girls - 660

(50.77%), as well as a lot of their mothers. Results. Significant differences ($p < 0.01$) were revealed between the anthropometric characteristics of boys and girls. The average values of BW, WT, OG and OGK of newborns were determined depending on the weight of the mothers. The dependence of anthropometric indicators of newborns on the weight of mothers was linear and directly proportional. Discussion. Anthropometric characteristics of newborn boys are higher ($p < 0.01$) than anthropometric indicators of newborn girls, which is associated with sexual dimorphism. The maximum values of the average indicators of MT, DT, OG and OGK for both boys and girls were in the group greater than 100 kg, the minimum in the group up to 60 kg. In utero, a child develops in a close relationship with the mother's body and the greater the mother's body weight, the larger the child will be, therefore, the assessment of the anthropometric parameters of a newborn child should be carried out taking into account the mother's body weight. Conclusion. The results of the study indicate that the assessment of the anthropometric parameters of a newborn child should be carried out taking into account the mother's body weight and confirm the need to assess the physical development of newborns depending on gender.

Key words: healthy full-term newborns, anthropometric indicators, body weight, body length, head circumference, chest circumference, mother's weight.

Физическое развитие ребенка зависит от наследственной предрасположенности и средовых факторов (национальных и региональных особенностей, стиля жизни, экологической и климатической ситуации, наличия или отсутствия болезней, социальной обстановки, условий воспитания и обучения и других факторов среды обитания) [1-8]. На антропометрические показатели новорожденных большое влияние оказывает физическое развитие их матерей [9]. Так, была изучена зависимость между показателями физического развития новорожденных детей и основными морфофункциональными характеристиками их матерей. Обнаружено, что наиболее сильно связаны ростовые показатели новорожденных с массой тела и размерами таза матери [10; 11]. У женщин с более высокими показателями массы тела, длины тела и большим количеством родов рождаются более крупные дети [12]. Значимое влияние на формирование физического развития детей оказывают такие медико-социальные факторы, как течение беременности, акушерско-гинекологический анамнез и материальное состояние семьи [13-15]. Рассчитаны основные антропометрические показатели новорожденных в зависимости от возраста женщины, но достоверных зависимостей массы, длины тела новорожденных мальчиков и девочек от возраста матери не выявлено [16].

Цель исследования: изучить зависимость антропометрических показателей новорожденного ребенка от массы матери.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1». Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: 1300 историй родов (форма № 096/у) доношенных новорожденных. Были проанализированы масса тела (МТ), длина тела (ДТ), окружность головы (ОГ) и окружность грудной клетки (ОГК) 1300 доношенных новорожденных детей: мальчиков – 640 (49,23%), девочек – 660 (50,77%), а также масса тела их матерей.

Критерии включения: здоровые доношенные новорожденные.

Критерии исключения: срок гестации новорожденных менее 37 и более 42 недель, оценка по шкале Апгар менее 8 баллов на 1 и 5 минуте, врожденные пороки развития.

Исследование антропометрических параметров новорожденного ребенка в зависимости от МТ матери предполагало распределение матерей по группам в соответствии с их массой. Были сформированы группы «61-70» кг, «71-80» кг, «81-90» кг, «91-100» кг, «Больше 100» кг.

Научная работа проведена в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ, одобрена Комитетом по этике при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол №1 от 30 января 2024 года).

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10. Анализ антропометрических данных проведен методом вариационной статистики. Определены средняя арифметическая величина (М), среднее квадратическое отклонение (δ) МТ, ДТ, ОГ и ОГК доношенных новорожденных. Достоверность различия признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований в зависимости от МТ матери были неравномерно распределены по выбранным группам и показали, что наибольшее количество новорожденных наблюдалось в группе «61-70» - 204 (16%) мальчика и 216 (17%) девочек. Значительное количество новорожденных наблюдалось в группе «71-80» - 184 (14%) мальчика и 195 (15%) девочек, в группе «81-90» - 128 (10%) мальчиков и 120 (9%) девочек. Большинство матерей (81%) имели МТ от 60 до 90 кг (Таблица 1).

Таблица 1. Зависимость массы тела новорожденных от массы тела матери
Table 1. Dependence of body weight of newborns on maternal body weight

Масса матери, кг	Пол	N	Масса тела новорожденных, г (M±δ)
До 60	м	49	3213,67±363,78
	ж	57	3075,88±379,69 ^{1**}
61-70	м	204	3410,95±376,26 ^{2**}
	ж	216	3279,44±402,39 ^{1**/3***}
71-80	м	184	3554,28±413,86 ^{4***/12***}
	ж	195	3401,79±377,29 ^{1**/5***/13**}
81-90	м	128	3618,97±417,88 ^{6***/14***/20*}
	ж	120	3491,25±413,84 ^{1**/7***/15***/21*}
91-100	м	53	3722,26±419,12 ^{8***/16***/22*/26*}
	ж	51	3529,80±361,93 ^{1**/9***/17***/23*/27*}
Больше 100	м	22	3969,09±413,79 ^{10***/18***/24***/28***/30*}
	ж	21	3683,81±532,70 ^{1**/11**/19**/25**/29*/31*}

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между: 1 группой мальчиков и девочек в группах матерей «до 60», «61-70», «71-80», «81-90», «91-100», «больше 100»; 2 мальчиками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 3 девочками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 4 мальчиками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 5 девочками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 6 мальчиками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 7 девочками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 8 мальчиками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 9 девочками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 10 мальчиками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 11 девочками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 12 мальчиками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 13 девочками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 14 мальчиками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 15 девочками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 16 мальчиками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 17 девочками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 18 мальчиками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 19 девочками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 20 мальчиками в группах матерей «71-80» и «81-90»; 21 девочками в группах матерей «71-80» и «81-90»; 22 мальчиками в группах матерей «71-80» и «91-100»; 23 девочками в группах матерей «71-80» и «91-100»; 24 мальчиками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 25 девочками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 26 мальчиками в группах матерей «81-90» и «91-100»; 27 девочками в группах матерей «81-90» и «91-100»; 28 мальчиками в группах матерей «81-90» и «больше 100»; 29 девочками в группах матерей «81-90» и «больше 100»; 30 мальчиками в группах матерей «91-100» и «больше 100»; 31 девочками в группах матерей «91-100» и «больше 100»

* -p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Во всех группах распределения МТ матерей установлены достоверные различия (p<0,01) между МТ мальчиков и МТ девочек (Таблица 1).

Зависимость МТ новорожденных от МТ матерей имела линейный характер. Анализ влияния МТ матерей на МТ новорожденных показал, что МТ мальчиков в группе матерей «до 60» меньше МТ мальчиков в группе «61-70» (p<0,01), «71-80» (p<0,001), «81-90» (p<0,001), «91-100» (p<0,001), «больше 100» (p<0,001); МТ девочек в группе матерей «до 60» также меньше МТ девочек в группе «61-70» (p<0,001), «71-80» (p<0,001), «81-90» (p<0,001), «91-100» (p<0,001), «больше 100» (p<0,01) (Таблица 1).

МТ мальчиков в группе матерей «61-70» меньше МТ мальчиков в группе «71-80» (p<0,001), «81-90» (p<0,001), «91-100» (p<0,001), «больше 100» (p<0,001); МТ девочек в группе матерей «61-70», также меньше МТ девочек в группе «71-80» (p<0,01), «81-90» (p<0,001), «91-100» (p<0,001), «больше 100» (p<0,01) (Таблица 1).

МТ мальчиков в группе матерей «71-80» меньше МТ мальчиков в группе «81-90» (p<0,05), «91-100» (p<0,05), «больше 100» (p<0,001); МТ девочек в группе матерей «71-80» также меньше МТ девочек в группе «81-90» (p<0,05), «91-100» (p<0,05), «больше 100» (p<0,01) (Таблица 1).

МТ мальчиков в группе матерей «81-90» меньше МТ мальчиков в группе «91-100» (p<0,05),

«больше 100» ($p < 0,001$); МТ девочек в группе матерей «81-90» также меньше МТ девочек в группе «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p < 0,05$) (Таблица 1).

МТ мальчиков в группе матерей «91-100» меньше МТ мальчиков в группе, «больше 100» ($p < 0,05$); МТ девочек в группе матерей «91-100»

также меньше МТ девочек в группе «больше 100» ($p < 0,05$) (Таблица 1).

Максимальные значения средних показателей МТ для мальчиков были в группе больше 100 кг и составили $3969,09 \pm 413,79$ г, минимальные значения отмечены в группе до 60 кг и составили $3213,67 \pm 363,78$ г (Рис. 1).

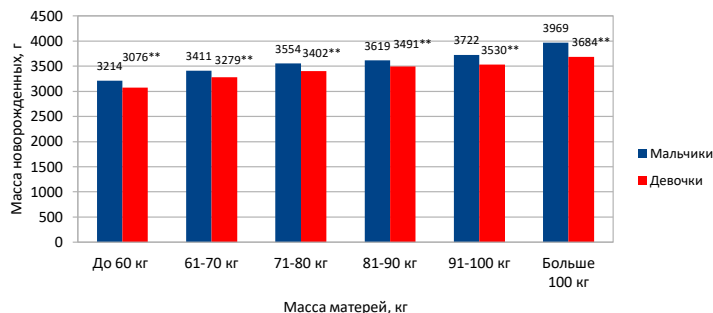


Рис. 1. Масса тела доношенных новорожденных в зависимости от массы матери.

Fig. 1. Body weight of full-term newborns depending on maternal weight.

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой мальчиков и девочек, ** - $p < 0,01$

Аналогичные значения для девочек: максимальные значения средних показателей МТ – в группе больше 100 кг и составили $3683,81 \pm 532,70$ г, минимальные - в группе до 60 кг и составили $3075,88 \pm 379,69$ г (Рисунок 1).

Во всех группах распределения МТ матерей установлены достоверные различия ($p < 0,01$) между ДТ мальчиков и девочек (Таблица 2).

Зависимость ДТ новорожденных от МТ матерей имела линейный характер. Анализ влияния МТ матерей на ДТ новорожденных показал, что ДТ мальчиков в группе матерей «до 60» меньше ДТ мальчиков в группе «61-70» ($p < 0,001$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$); ДТ девочек в группе матерей «до 60» также меньше МТ девочек в группе «61-70» ($p < 0,01$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$) (Таблица 2).

ДТ мальчиков в группе матерей «61-70» меньше ДТ мальчиков в группе «71-80» ($p < 0,01$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$); ДТ девочек в группе матерей «61-70», также меньше ДТ девочек в группе «71-80» ($p < 0,01$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$) (Таблица 2).

ДТ мальчиков в группе матерей «71-80» меньше ДТ мальчиков в группе, «81-90» ($p > 0,05$), «91-100» ($p < 0,05$), «больше 100» ($p < 0,001$); ДТ девочек в группе матерей «71-80» также меньше ДТ девочек в группе «81-90» ($p > 0,05$), «91-100» ($p < 0,05$), «больше 100» ($p < 0,05$) (Таблица 2).

ДТ мальчиков в группе матерей «81-90» меньше ДТ мальчиков в группе «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p < 0,05$); ДТ девочек в группе матерей «81-90» также меньше ДТ девочек в группе «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p > 0,05$) (Таблица 2).

ДТ мальчиков в группе матерей «91-100» меньше ДТ мальчиков в группе, «больше 100» ($p < 0,05$); ДТ девочек в группе матерей «91-100» также меньше ДТ девочек в группе «больше 100» ($p > 0,05$) (Таблица 2).

Максимальные значения средних показателей ДТ для мальчиков были в группе больше 100 кг и составили $53,00 \pm 1,7$ см, минимальные – в группе до 60 кг и составили $50,20 \pm 1,79$ см (Рис. 2).

Аналогичные показатели у девочек: максимальные значения средних показателей ДТ зафиксированы в группе больше 100 кг и составили $51,86 \pm 1,88$ см, а минимальные – в группе до 60 кг и составили $49,68 \pm 1,83$ см (Рисунок 2).

Во всех группах распределения МТ матерей установлены достоверные различия ($p < 0,01$) между ОГ мальчиков и девочек (Таблица 3).

Зависимость ОГ новорожденных от МТ матерей имела линейный характер. Анализ влияния МТ матерей на ОГ новорожденных показал, что ОГ мальчиков в группе матерей «до 60» меньше ОГ мальчиков в группе «61-70» ($p < 0,05$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$); ОГ девочек в группе матерей «до 60» также меньше ОГ девочек в группе «61-70» ($p < 0,01$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-

Таблица 2. Зависимость длины тела новорожденных от массы тела матери
Table 2. Dependence of body length of newborns on maternal body weight

Масса матери, кг	Пол	N	Длина тела новорожденных, см (M±δ)
До 60 кг	м	49	50,20±1,79
	ж	57	49,68±1,83 ^{1**}
61-70	м	204	51,16±1,69 ^{2***}
	ж	216	50,52±1,74 ^{1**/3**}
71-80	м	184	51,66±1,71 ^{4***/12**}
	ж	195	51,03±1,65 ^{1**/5***/13**}
81-90	м	128	51,95±1,81 ^{6***/14***}
	ж	120	51,30±1,93 ^{1**/7***/15***}
91-100	м	53	52,19±1,78 ^{8***/16***/20*}
	ж	51	51,41±1,37 ^{1**/9***/17***/21*}
Больше 100 кг	м	22	53,00±1,72 ^{10***/18***/22***/24*/25*}
	ж	21	51,86±1,88 ^{1**/11***/19***/23*}

Примечания: Вероятность различий по t-критерию Стьюдента между: 1 группой мальчиков и девочек в группах матерей «до 60», «61-70», «71-80», «81-90», «91-100», «больше 100»; 2 мальчиками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 3 девочками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 4 мальчиками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 5 девочками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 6 мальчиками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 7 девочками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 8 мальчиками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 9 девочками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 10 мальчиками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 11 девочками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 12 мальчиками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 13 девочками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 14 мальчиками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 15 девочками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 16 мальчиками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 17 девочками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 18 мальчиками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 19 девочками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 20 мальчиками в группах матерей «71-80» и «91-100»; 21 девочками в группах матерей «71-80» и «91-100»; 22 мальчиками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 23 девочками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 24 мальчиками в группах матерей «81-90» и «больше 100»; 25 мальчиками в группах матерей «91-100» и «больше 100»

* -p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

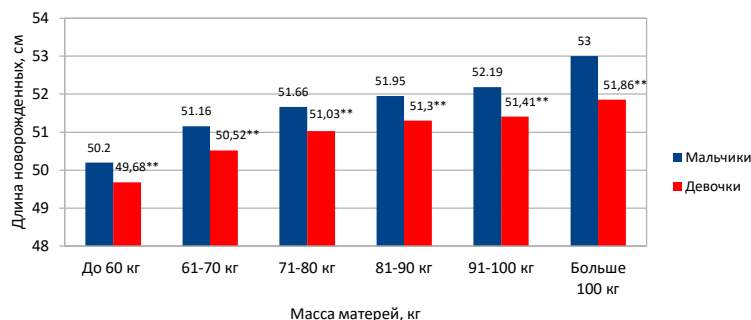


Рис. 2 Длина тела доношенных новорожденных в зависимости от массы матери.
Fig. 2. Dependence of full-term newborns' body length on maternal weight.

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой мальчиков и девочек, ** - p<0,01

90» (p<0,001), «91-100» (p<0,001), «больше 100» (p<0,001) (Таблица 3).

ОГ мальчиков в группе матерей «61-70», меньше ОГ мальчиков в группе «71-80» (p<0,001), 81-

**Таблица 3. Зависимость окружности головы новорожденных от массы тела матери.
Table 3. Dependence of head circumference of newborns from mother's body weight.**

Масса матери, кг	Пол	N	Длина тела новорожденных, см (M±δ)
До 60 кг	м	49	34,67±1,14
	ж	57	34,02±0,99 ^{1**}
61-70	м	204	35,04±1,22 ^{2*}
	ж	216	34,59±1,28 ^{1**/3**}
71-80	м	184	35,48±1,10 ^{4***/12***}
	ж	195	34,70±1,10 ^{1**/5***}
81-90	м	128	35,64±1,16 ^{6***/13***}
	ж	120	35,08±1,26 ^{1**/7***/14***/19**}
91-100	м	53	35,53±1,17 ^{8***/15**}
	ж	51	34,98±1,12 ^{**/9***/16*}
Больше 100 кг	м	22	36,50±1,06 ^{10***/17***/20***/22**/23**}
	ж	21	35,52±1,08 ^{1**/11***/18**/21**/24*}

Примечания: Вероятность различий по t-критерию Стьюдента между: 1 группой мальчиков и девочек в группах матерей «до 60», «61-70», «71-80», «81-90», «91-100», «больше 100»; 2 мальчиками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 3 девочками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 4 мальчиками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 5 девочками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 6 мальчиками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 7 девочками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 8 мальчиками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 9 девочками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 10 мальчиками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 11 девочками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 12 мальчиками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 13 мальчиками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 14 девочками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 15 мальчиками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 16 девочками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 17 мальчиками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 18 девочками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 19 девочками в группах матерей «71-80» и «81-90»; 20 мальчиками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 21 девочками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 22 мальчиками в группах матерей «81-90» и «больше 100»; 23 мальчиками в группах матерей «91-100» и «больше 100»; 24 девочками в группах матерей «91-100» и «больше 100»;

* -p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

90» (p<0,001), «91-100» (p<0,01), «больше 100» (p<0,001); ОГ девочек в группе матерей «61-70», также меньше ОГ девочек в группе «71-80» (p>0,05), «81-90» (p<0,001), «91-100» (p<0,05), «больше 100» (p<0,01) (Таблица 3).

ОГ мальчиков в группе матерей «71-80» меньше ДТ мальчиков в группе, «81-90» (p>0,05), «91-100» (p>0,05), «больше 100» (p<0,001); ОГ девочек в группе матерей «71-80» также меньше ОГ девочек в группе 81-90» (p<0,01), «91-100» (p>0,05), «больше 100» (p<0,01) (Таблица 3).

ОГ мальчиков в группе матерей «81-90» больше ОГ мальчиков в группе, «91-100» (p>0,05) и меньше в группе «больше 100» (p<0,01); ОГ девочек в группе матерей «81-90» также больше ОГ девочек в группе «91-100» (p>0,05), и меньше в группе «больше 100» (p>0,05) (Таблица 3).

ОГ мальчиков в группе матерей «91-100» меньше ОГ мальчиков в группе, «больше 100»

(p<0,01); ОГ девочек в группе матерей «91-100» также меньше ОГ девочек в группе «больше 100» (p<0,05) (Таблица 3).

Максимальные значения средних показателей ОГ для мальчиков были в группе больше 100 кг и составили 36,50±1,06 см, минимальные значения - в группе до 60 кг и составили 34,67±1,14 см (Рис. 3).

Максимальные значения средних показателей ОГ для девочек были в группе больше 100 кг и составили 35,52±1,08 см, минимальные - в группе до 60 кг и составили 34,02±0,99 см (Рис. 3).

Во всех группах распределения МТ матерей установлены достоверные различия (p<0,01) между ОГК мальчиков и девочек (Таблица 4).

Зависимость ОГК новорожденных от МТ матери имеет линейный характер. Анализ влияния МТ матерей на ОГК новорожденных показал, что ОГК мальчиков в группе матерей «до 60» мень-

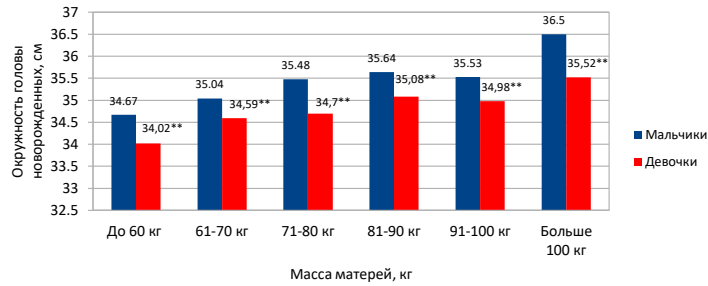


Рис. 3. Окружность головы доношенных новорожденных в зависимости от массы матери.
Fig. 3. Head circumference of full-term newborns depending on maternal weight.

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой мальчиков и девочек, ** - $p < 0,01$

Таблица 4. Зависимость окружности грудной клетки новорожденных от массы тела матери
Table 4. Dependence of chest circumference in newborns from mother's body weight

Масса матери, кг	Пол	N	Длина тела новорожденных, см (M±δ)
До 60 кг	м	49	33,69±1,42
	ж	57	33,11±1,25 ^{1**}
61-70	м	204	34,11±1,40 ^{2*}
	ж	216	33,70±1,62 ^{1**/3*}
71-80	м	184	34,59±1,59 ^{4***/12**}
	ж	195	34,05±1,39 ^{**/5***/13*}
81-90	м	128	34,83±1,54 ^{6***/14***}
	ж	120	34,44±1,57 ^{1**/7***/15***/20*}
91-100	м	53	34,98±1,53 ^{8***/16***}
	ж	51	34,47±1,38 ^{1**/9***/17**/21*}
Больше 100 кг	м	22	35,73±1,39 ^{10***/18***/22**/24**/25*}
	ж	21	34,95±1,69 ^{1**/11***/19***/23**}

Примечания: Вероятность различий по t-критерию Стьюдента между: 1 группой мальчиков и девочек в группах матерей «до 60», «61-70», «71-80», «81-90», «91-100», «больше 100»; 2 мальчиками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 3 девочками в группах матерей «до 60» и «61-70»; 4 мальчиками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 5 девочками в группах матерей «до 60» и «71-80»; 6 мальчиками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 7 девочками в группах матерей «до 60» и «81-90»; 8 мальчиками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 9 девочками в группах матерей «до 60» и «91-100»; 10 мальчиками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 11 девочками в группах матерей «до 60» и «больше 100»; 12 мальчиками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 13 девочками в группах матерей «61-70» и «71-80»; 14 мальчиками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 15 девочками в группах матерей «61-70» и «81-90»; 16 мальчиками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 17 девочками в группах матерей «61-70» и «91-100»; 18 мальчиками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 19 девочками в группах матерей «61-70» и «больше 100»; 20 девочками в группах матерей «71-80» и «81-90»; 21 девочками в группах матерей «71-80» и «91-100»; 22 мальчиками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 23 девочками в группах матерей «71-80» и «больше 100»; 24 мальчиками в группах матерей «81-90» и «больше 100»; 25 мальчиками в группах матерей «91-100» и «больше 100»

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

ше ОГК мальчиков в группе «61-70» ($p < 0,05$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$); ОГК девочек в группе матерей «до 60» также меньше ОГК дево-

чек в группе «61-70» ($p < 0,05$), «71-80» ($p < 0,001$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$) (Таблица 4).

ОГК мальчиков в группе матерей «61-70», меньше ОГК мальчиков в группе «71-80» ($p < 0,01$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,001$), «больше 100» ($p < 0,001$); ОГК девочек в группе матерей «61-70», также меньше ОГК девочек в группе «71-80» ($p < 0,05$), «81-90» ($p < 0,001$), «91-100» ($p < 0,01$), «больше 100» ($p < 0,001$) (Таблица 4).

ОГК мальчиков в группе матерей «71-80» меньше ОГК мальчиков в группе, «81-90» ($p > 0,05$), «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p < 0,01$); ОГК девочек в группе матерей «71-80» также меньше ОГК девочек в группе «81-90» ($p < 0,05$), «91-100» ($p < 0,05$), «больше 100» ($p < 0,01$) (Таблица 4). ОГК мальчиков в группе матерей «81-90» меньше ОГК

мальчиков в группе, «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p < 0,01$); ОГК девочек в группе матерей «81-90» также меньше ОГК девочек в группе «91-100» ($p > 0,05$), «больше 100» ($p > 0,05$) (Таблица 4).

ОГК мальчиков в группе матерей «91-100» меньше ОГК мальчиков в группе «больше 100» ($p < 0,05$); ОГК девочек в группе матерей «91-100» также меньше ОГК девочек в группе «больше 100» ($p > 0,05$) (Таблица 4).

Максимальные значения средних показателей ОГК для мальчиков были в группе больше 100 кг и составили $35,73 \pm 1,39$ см, минимальные - в группе до 60 кг и составили $33,69 \pm 1,42$ см (Рис.4).

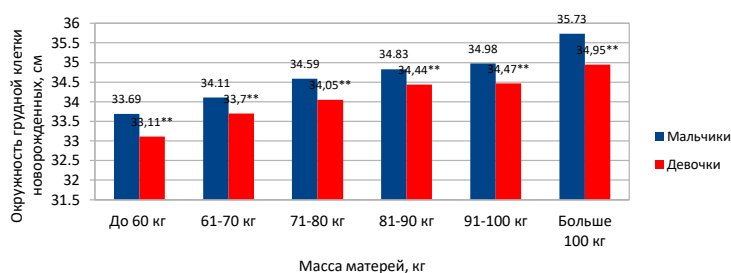


Рис. 4. Окружность грудной клетки доношенных новорожденных в зависимости от массы матери.
Fig. 4. Chest circumference of full-term newborns depending on maternal weight.

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой мальчиков и девочек, ** - $p < 0,01$

Максимальные значения средних показателей ОГК для девочек были в группе больше 100 кг и составили $34,95 \pm 1,69$ см, минимальные – в группе до 60 кг и составили $33,11 \pm 1,25$ см (Рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании во всех группах распределения МТ матерей установлены достоверные различия ($p < 0,01$) между МТ, ДТ, ОГ и ОГК мальчиков и девочек, что совпадает с проводимыми ранее исследованиями [17; 18] и что, вероятно, связано с половым диморфизмом. Антропометрические характеристики новорожденных мальчиков выше антропометрических показателей новорожденных девочек, что вполне логично, т.к. половой диморфизм размеров тела новорожденных — хорошо известный факт, связанный с более жестким внутриутробным отбором у более экзочувствительных мальчиков [18].

Установлено, что зависимость антропометрических характеристик новорожденных от МТ матерей имела линейный прямопропорциональный характер. Максимальные значения средних показателей МТ, ДТ, ОГ и ОГК как для мальчиков,

так и для девочек были в группе больше 100 кг, минимальные – в группе до 60 кг. Полученные результаты подтверждают литературные данные, которые фиксируют, что у женщин с более высокими показателями массы тела рождаются более крупные дети [12]. Это связано с тем, что на антропометрические характеристики новорожденных детей достаточно сильно влияют наследственные факторы, включающие в себя физическое развитие матерей. Внутриутробно ребенок развивается в условиях тесных взаимоотношений с организмом матери и чем больше масса тела матери, тем крупнее будет ребенок, поэтому оценку антропометрических параметров новорожденного ребенка следует осуществлять с учетом массы тела матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования была рассмотрена взаимосвязь антропометрических показателей новорожденного ребенка с массой тела матери. Во всех группах распределения массы тела матерей установлены достоверные различия ($p < 0,01$) между антропометрическими

характеристиками мальчиков и девочек - антропометрические характеристики новорожденных мальчиков достоверно ($p < 0,01$) выше антропометрических показателей новорожденных девочек. Определены средние значения массы тела, длины тела, окружности груди и окружности грудной клетки новорожденных в зависимости от массы матерей. Зависимость антропометрических показателей новорожденных от массы матерей имела линейный прямопропорциональный характер. С увеличением массы матерей увеличиваются антропометрические характеристики новорожденных детей. Таким образом, полученные результаты исследования указывают на то, что оценку антропометрических параметров новорожденного ребенка следует осуществлять с учетом массы тела матери и подтверждают необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной принадлежности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Щеплягина Л. А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе. Российский педиатрический журнал. 2005;(3):4-8.
2. Баранов А. А., Кучма В. Р., Скоблина Н. А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: Научный центр здоровья детей РАМН; 2008.
3. Баранов А. А., Кучма В. Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. акад. РАН и РАМН А.А. Баранова, член-корр. РАМН В.Р. Кучмы. М.: Издательство «ПедиатрЪ»; 2013.
4. Година Е. З., Задорожная Л. В., Хомякова И. А., Пурунджан А. Л., Гилярова О. А., Степанова А. В. Влияние факторов среды на процессы роста и развития у человека. Этнос и среда обитания. Том 2. Сборник этноэкологических исследований к 85-летию В. И. Козлова. Ред. Н. И. Григулевич, Н. А. Дубова (отв. ред.), А. Н. Ямсков. М.: Старый сад; 2009:186-209.
5. Кучма В. Р., Скоблина Н. А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(1):26-28
6. Лещенко Я. А., Боева А. В., Дугина Н. Ю. Оценка физического развития детей первого года жизни с применением региональных стандартов. Бюллетень. ВСНЦ СО РАМН. 2007;(6):47-51.
7. Тупицына Л. С., Динамика антропометрических показателей у новорожденных детей в г. Нижневартовске. Гигиена и санитария. 2015;94(3):87-92.
8. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Анализ изучения физического развития детей Крыма. Вестник физиотерапии и курортологии. 2022;28(4):43-46. doi:10.37279/2413-0478-2022-28-4-43-46.
9. Оводкова О. Н., Ипполитова Л. И., Чистотинова Т. Г., Початков В. А. Опыт прогнозирования основных антропометрических показателей у детей при рождении. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):288-292.
10. Крикун Е. Н., Зависимость показателей физического развития новорожденных детей от основных морфофункциональных характеристик их матерей. Здоровье для всех. 2011; (2):28-34.
11. Крикун Е. Н. Корреляционные связи между морфофункциональными показателями матерей и их новорожденных. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2009;8(12):58-67.
12. Оводкова О. Н., Ипполитова Л. И. Физическое развитие новорожденных Воронежской области за последние 25 лет. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(4):811-814.
13. Елизарова Т. В., Зрячкин Н. И. Медико-социальные факторы, определяющие физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2012;(2):26-29.
14. Зрячкин Н. И. Влияние медико-социальных факторов на физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;4(1):89-94.
15. Зрячкин Н. И., Елизарова Т. В. Медико-социальные факторы, влияющие на физическое развитие детей раннего возраста. Вестник ВолгГМУ. 2013;(2):86-89.
16. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Лагунова Н. В. Региональные особенности возраста матерей и антропометрических характеристик новорожденных детей Республики Крым. Мать и Дитя в Кузбассе. 2022;(3):86-92. doi:10.24412/2686-7338202238692.
17. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Гендерные и региональные особенности физического развития доношенных новорожденных Республики Крым. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(3):19-26. doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.
18. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Сравнительный анализ окружности головы и грудной клетки доношенных новорожденных Республики Крым и некоторых других регионов Российской Федерации. Таврический медико-биологический вестник. 2023;26(1):5-11. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-1-5-11.

REFERENCES

1. Baranov A. A., Shcheplyagina L. A. Fundamental and applied problems of pediatrics at the present stage. *Russian pediatric journal*. 2005;(3):4-8. (In Russ.).
2. Baranov A. A., Kuchma V. R., Skoblina N. A. Physical development of children and adolescents at the turn of the millennium. M.: Scientific Center for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences; 2008. (In Russ.).
3. Baranov A. A., Kuchma V. R. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. *Sat. materials (issue VI)*. Ed. acad. RAS and RAMS A.A. Baranova, corresponding member. RAMS V.R. Kuchma. M.: Publishing house «Pediatri»; 2013. (In Russ.).
4. Godina E. Z., Zadorozhnaya L. V., Khomyakova I. A., Purundzhan A. L., Gilyarova O. A., Stepanova A. V. The influence of environmental factors on the processes of growth and development in humans. Ethnicity and habitat. Volume 2. Collection of ethnoecological studies dedicated to the 85th anniversary of V. I. Kozlova. N. I. Grigulevich, N.A. Dubova (chief editor), A.N. Yamskov, eds. M.: Old Garden; 2009:186-209. (In Russ.).
5. Kuchma V. R., Skoblina N. A. Informativeness of assessing the physical development of children and adolescents in population studies. *Issues of modern pediatrics*. 2008;7(1):26-28. (In Russ.).
6. Leshchenko Ya. A., Boeva A. V., Dugina N. Yu. Assessment of the physical development of children in the first year of life using regional standards. *Bulletin. VSSC SB RAMS*. 2007;(6):47-51. (In Russ.).
7. Tupitsyna L.S., Dynamics of anthropometric indicators in newborn children in Nizhnevartovsk. *Hygiene and sanitation*. 2015;94(3):87-92. (In Russ.).
8. Balakchina A.I., Kaladze N.N. Analysis of the study of the physical development of children in Crimea. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2022;28(4):43-46. (In Russ.). doi:10.37279/2413-0478-2022-28-4-43-46.
9. Ovodkova O. N., Ippolitova L. I., Chistotinova T. G., Pochatkov V. A. Experience in predicting the main anthropometric indicators in children at birth. *Saratov scientific and medical journal*. 2012;8(2):288-292. (In Russ.).
10. Krikun E.N., Dependence of indicators of physical development of newborn children on the main morphofunctional characteristics of their mothers. *Health for everyone*. 2011;(2):28-34. (In Russ.).
11. Krikun E. N. Correlation connections between morphofunctional indicators of mothers and their newborns. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2009;8(12):58-67. (In Russ.).
12. Ovodkova O. N., Ippolitova L. I. Physical development of newborns in the Voronezh region over the past 25 years. *Saratov scientific and medical journal*. 2010;6(4):811-814. (In Russ.).
13. Elizarova T.V., Zryachkin N.I. Medical and social factors that determine the physical development of infants and young children. *Russian pediatric journal*. 2012;(2):26-29. (In Russ.).
14. Zryachkin N. I. Influence of medical and social factors on the physical development of infants and young children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013;4(1):89-94. (In Russ.).
15. Zryachkin N. I., Elizarova T. V. Medical and social factors influencing the physical development of young children. *Bulletin of VolgSMU*. 2013;(2):86-89. (In Russ.).
16. Balakchina A.I., Kaladze N.N., Lagunova N.V. Regional features of the age of mothers and anthropometric characteristics of newborn children of the Republic of Crimea. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022;(3):86-92. (In Russ.). doi:10.24412/26867338202238692.
17. Balakchina A.I., Kaladze N.N. Gender and regional features of the physical development of full-term newborns of the Republic of Crimea. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2022;25(3):19-26. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.
18. Balakchina A.I., Kaladze N.N. Comparative analysis of the head and chest circumference of full-term newborns of the Republic of Crimea and some other regions of the Russian Federation. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2023;26(1):5-11. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2023-26-1-5-11.

ПЛАНИРОВАНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННЫМИ ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Белоконев В. И.^{1,2}, Пушкин С. Ю.^{1,3}, Галстян Н. Э.^{1,4}, Малютин И. А.², Алексеева З. Н.²,
Тарасов С. Б.², Беззубов А. Р.¹, Рыжков Р. С.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», 443096, ул. Полевая, 80, Самара, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, ул. Ташкентская 159, Самара, Россия

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская городская клиническая больница №8», 443035, ул. Мирная 169, Самара, Россия

Для корреспонденции: Белоконев Владимир Иванович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», e-mail: belokonev63@yandex.ru

For correspondence: Vladimir I. Belokonev, MD, Professor of Department of Surgery of children and adults, Samara State Medical University, e-mail: belokonev63@yandex.ru

Information about the authors:

Belokonev V. I., <https://orcid.org/0000-0002-4625-6664>

Pushkin S. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>

Galstyan N. E., <http://orcid.org/0000-0001-5708-0273>

Malyutin I. A., <https://orcid.org/0009-0001-6391-3857>

Alekseeva Z. N., <https://orcid.org/0009-0008-5558-8178>

Tarasov S. B., <https://orcid.org/0009-0001-6951-9527>

Bezzubov A. R., <https://orcid.org/0000-0003-0429-8791>

Ryzhkov R. S., <https://orcid.org/0000-0002-1118-7478>

РЕЗЮМЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) развивается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих программный гемодиализ. Инструментальные методы диагностики не позволяют точно установить количество и места расположения околощитовидных желез (ОЩЖ) с узловой гиперплазией. Большинство исследователей для обнаружения ОЩЖ с узловой гиперплазией первоначальное значение придают ревизии щитовидной железы (ЩЖ) и возможных зон расположения аденом ОЩЖ во время операции. Цель – оценить влияние техники выполнения операций у больных с ВГПТ при сравнении подходов удаления ОЩЖ с узловой гиперплазией при широкой ревизии зон их расположения малоинвазивными способами. Материал и методы. Проведен анализ лечения 130 пациентов с ХБП и ВГПТ, распределенных на две группы. В группе 1 (102 пациента) при широкой ревизии ЩЖ проводили тотальное удаление ОЩЖ с узловой гиперплазией и тиреоидэктомию из-за выявления узловых образований в ЩЖ. В группе 2 (28 пациентов) ОЩЖ с узловой гиперплазией удаляли из малоинвазивных доступов без ревизии возможных зон их расположения. Результаты. У 74 (72,5%) пациентов группы 1 показатели интактного паратиреоидного гормона (иПТТГ) пришли к нормальным значениям. Раневые осложнения после операции возникли у 2 (1,96%) больных, рецидивы у 3 (2,9%). В группе 2 показатели иПТТГ после операций снизились, но были повышены. Рецидив возник у 10 (35,71%) пациентов. Кроме того, у пациентов в группе 2 при исследовании гормонов щитовидной железы выявлен субклинический гипотиреоз, требующий назначения и индивидуального подбора доз гормонов ЩЖ. Выводы. У пациентов с ХБП и ВГПТ тотальная паратиреоидэктомия в сочетании с тиреоидэктомией позволяет получить лучшие результаты, чем при удалении ОЩЖ с узловой гиперплазией малоинвазивными способами без широкой ревизии щитовидной железы.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, щитовидная железа, диагностика, обоснование техники операций.

PLANNING AND JUSTIFICATION OF OPERATION VOLUME IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPLICATED BY SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Belokonev V. I.^{1,2}, Pushkin S. Yu.^{1,3}, Galstyan N. E.^{1,4}, Malyutin I. A.², Alekseeva Z. N.², Tarasov S. B.², Bezzubov A. R.¹,
Ryzhkov R. S.¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²N. I. Pirogov Samara City Clinical Hospital N1, Samara, Russia

³V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

**Samara City Clinical Hospital N 8, Samara, Russia*

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) develops in patients with chronic kidney disease (CKD) receiving program hemodialysis. Instrumental diagnostic methods do not allow one to accurately determine the number and location of parathyroid glands (PTG) with nodular hyperplasia. Most researchers, to detect PTG with nodular hyperplasia, give primary importance to inspection of the thyroid gland (TG) and possible areas of location of PTG adenomas during surgery. The aim is to evaluate the effect of surgical techniques in patients with SHPT when comparing approaches to removing PTG with nodular hyperplasia with a wide revision of the areas of their location with minimally invasive methods. Material and methods. An analysis of the treatment of 130 patients with CKD and SHPT, divided into two groups, was carried out. In group 1 (102 patients), during a wide revision of the thyroid gland, total removal of the parathyroid gland with nodular hyperplasia and thyroidectomy were performed due to the identification of nodular formations in the thyroid gland. In group 2 (28 patients), PTG with nodular hyperplasia was removed using minimally invasive approaches without revising possible areas of their location. Results. In 74 (72.5%) patients of group 1, iPTH values returned to normal values. Wound complications after surgery occurred in 2 (1.96%) patients, relapses in 3 (2.9%). In group 2, iPTH values after surgery decreased, but remained above the normal level. Relapse occurred in 10 (35.71%) patients. In addition, in patients in group 2, the study of thyroid hormones revealed subclinical hypothyroidism, which requires the prescription and individual selection of doses of thyroid hormones. Conclusion. In patients with CKD and SHPT, total parathyroidectomy in combination with thyroidectomy provides better results than when removing the PTG with nodular hyperplasia using minimally invasive methods without extensive revision of the thyroid gland.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, thyroid gland, diagnosis, rationale for surgical techniques.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) развивается у пациентов с ХБП, получающих программный гемодиализ. Диагностика ВГПТ основана на клинических проявлениях заболевания, лабораторных показателях и инструментальных методах исследования [1]. Для достижения клинически значимого эффекта от операции необходимо удаление всех ОЩЖ с узловой гиперплазией [2; 3], особенность которых состоит в том, что они располагаются не только по задней поверхности ЩЖ, но имеют и атипичное положение. Пропущенная ОЩЖ с узловой гиперплазией приводит к сохранению клинической картины заболевания. Наблюдения показывают, что инструментальные методы диагностики не позволяют точно установить количество и места расположения ОЩЖ с узловой гиперплазией. Узловые образования в ЩЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) могут наслаиваться на ОЩЖ с узловой гиперплазией и наоборот. Подавляющее большинство исследователей для обнаружения ОЩЖ с узловой гиперплазией первостепенное значение придают широкой ревизии щитовидной железы во время операции в возможных зонах их расположения [4; 5]. В то же время, при лечении больных с ВГПТ внедряется и техника операций малоинвазивными способами, при которых полноценная ревизия щитовидной железы ограничена, что является причинами рецидивов заболевания и осложнений [6]. Сравнительная оценка результатов паратиреоидэктомии при использовании техники широкой ревизии ЩЖ и выполнения малоинвазивными способами имеет важное практическое значение.

Цель исследования: оценить влияние техники выполнения операций у больных с вторичным гиперпаратиреозом при сравнении подходов уда-

ления аденом околощитовидных желез при широкой ревизии зон их расположения с малоинвазивными способами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения 130 пациентов с ХБП и ВГПТ, оперированных за период с 2003 по 2023 годы в ГБУЗ Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова. Мужчин было 54 (41,54%), женщин – 76 (58,46%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,41.

Тема научного исследования: «Совершенствование техники оперативных вмешательств у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих заместительную почечную терапию» одобрена на заседании Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете протокол № 196 от 31.10.2018 г. Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете, г. Самара (протокол № 279 от 20.02.2024 г.).

Больные с ХБП при подозрении на ВГПТ были обследованы по единой схеме согласно разработанной базе данных, включающей стандартную оценку жалоб, общего состояния, гемодинамики, органов дыхания, грудной и брюшной полостей, функции почек и мочевого пузыря, у женщин - матки с придатками. Состояние пациентов оценивали на основании лабораторных показателей общего анализа крови и биохимических показателей (общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, АЛАТ, АСАТ, фибриногена, АЧТВ, МНО, ПТИ, протромбина, общего и ионизированного кальция, фосфора, хлора, натрия, калия, интактного паратиреоидного гор-

мона - иПТГ). Предоперационное обследование по определению локализации ОЩЖ с узловой гиперплазией включало УЗИ, радиоизотопную скintiграфию, по показаниям компьютерную томографию (КТ) и магнито-резонансную томографию (МРТ) органов шеи.

По способам выполнения операций большие разделены на две группы. В группу 1 вошли 102 пациента, которым под эндотрахеальным наркозом выполняли тотальное удаление ОЩЖ с очаговой гиперплазией при ревизии всех возможных зон их расположения. Из них у 19 (18,7%) пациентов были удалены только аденомы ОЩЖ. У 9 (8,8%) больных при поиске ОЩЖ с узловой гиперплазией потребовалась мобилизация одной доли ЩЖ, что нарушало ее кровоснабжение, поэтому операции были завершены гемитиреоидэктомией. У 74 (72,5%) пациентов с ВГПТ в ЩЖ был выявлен многоузловой эутиреоидный (72) и смешанный токсический (2) зоб, поэтому тотальное удаление ОЩЖ с узловой гиперплазией у них сочеталось с тиреоидэктомией.

В группу 2 включены 28 пациентов, которым под контролем УЗИ проводили маркировку ОЩЖ с узловой гиперплазией на коже и операции выполняли

из малоинвазивных доступов под местной анестезией с потенцированием или под наркозом, но без широкой ревизии возможных зон их расположения.

Обработку полученных материалов проводили с помощью методов и показателей доказательной медицины с использованием пакетов Statistica 10 и SPSS 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение 130 пациентов, включенных в исследование, по полу и возрасту показало их неоднородность. Среди больных с ХБП и ВГПТ женщин в возрасте от 61 до 70 лет по критерию χ^2 было достоверно больше ($\chi^2=9,531$; $p=0,003$).

Причинами ХБП у больных с ВГПТ были хронический гломерулонефрит 42(32,31%), хронический пиелонефрит 41(31,54%), поликистоз почек 18 (13,85%) и врожденные аномалии почек 16 (12,31%) (Рис. 1). Пациенты в группах предъявляли жалобы на слабость 130 (100%), быструю утомляемость 66 (50,8%), боли в костях и суставах 122 (93,8%), в мышцах 122 (93,8%), боли в эпигастрии после приема пищи – 30 (21,3%), боли в поясничной области – 35 (26,9%). Бессимптомное течение – 8 (6,2%) (Рис. 2).

Таблица 1. Лабораторные показатели у больных с ХБП и ВГПТ
Table 1. Laboratory parameters in patients with CKD and SHPT

Показатели биохимического анализа крови	группа 1 (n=102)	группа 2 (n=28)	p-значение
Мочевина (норма 2,1-6,8 ммоль/л)	18,8 (14,6; 24,20)	20,65 (17,10; 22,40)	0,677
Креатинин (норма 4-8 г/л)	851,0 (689,4; 989,5)	789,4 (694,0; 860,0)	0,423
Щелочная фосфатаза (35-105 ЕД/л)	965,0 (618,0; 2014,0)	377,28 (268,10; 701,90)	< 0,001
СРБ (норма 0-5 мг/л)	12,4 (8,6; 16,6)	5,81 (2,78; 9,96)	< 0,001
Фибриноген (норма 2,0 – 4,0 г/л)	5,1 (4,6; 5,5)	3,75 (3,15; 4,18)	< 0,001
Кальций общий (норма 2,15 – 2,5 ммоль/л)	2,45 (2,30; 2,60)	2,305 (2,150; 2,460)	0,002
Кальций ионизированный (норма 1,02 – 1,37 ммоль/л)	1,31 (1,27; 1,37)	1,85 (1,75; 2,00)	< 0,001
Фосфор (норма 1,45 – 1,78 ммоль/л)	1,90 (1,68; 2,17)	1,94 (0,42)	0,948
иПТГ (норма 15 -65 пг/мл)	2526,17 (1477,9; 2803,75)	1925,34 (1114,0; 2500,0)	0,868

У больных с ХБП и ВГПТ лабораторные показатели, отражающие нарушения, которые яви-

лись показанием к проведению программного гемодиализа, представлены в таблице (Таблица 1).

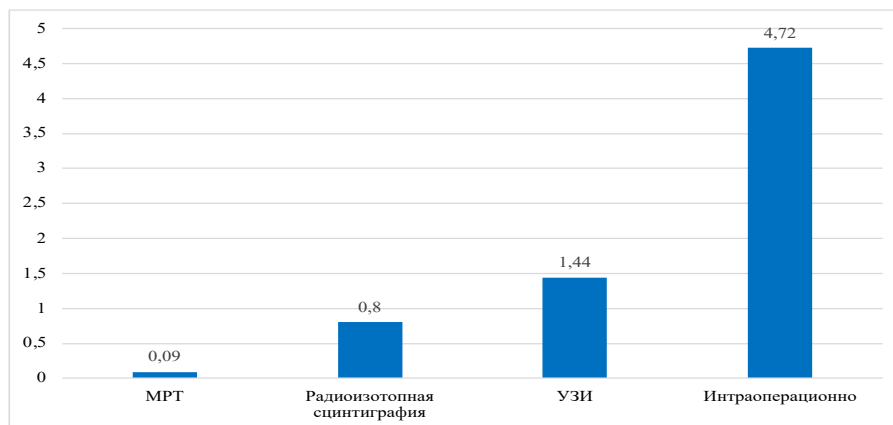


Рис.1. Причины ХБП у больных с ВГПТ
Fig. 1. Causes of CKD in patients with SHPT

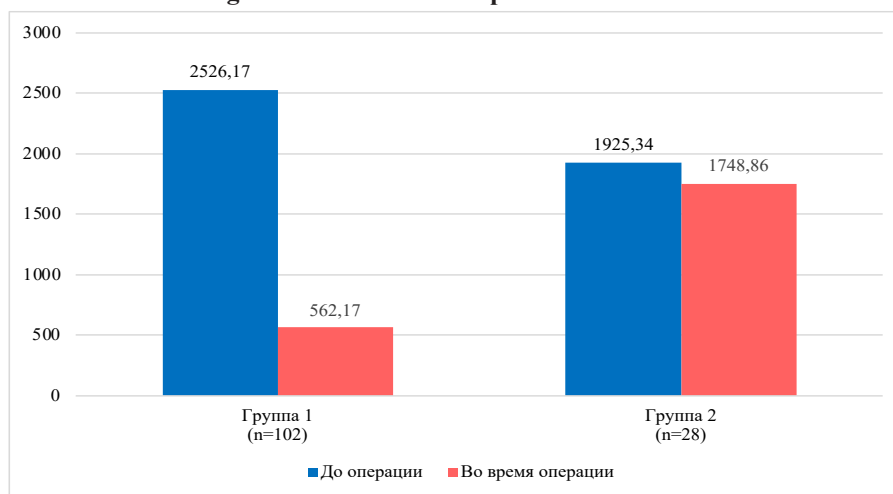


Рис. 2. Жалобы у пациентов с ХБП и ВГПТ
Fig. 2. Complaints in patients with CKD and SHPT

До операции ХБП у пациентов отражали повышение мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, с-реактивный белок (СРБ), фибриногена, а кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, иПТГ – развитие у больных ВГПТ. У 130 пациентов с ХБП, включенных в исследование, показатели иПТГ составляли от 1200 до 2500 пг/мл, а инструментальные методы подтвердили наличие у них ОЩЖ с узловой гиперплазией, что и было показанием к выполнению операций.

Инструментальные методы позволяли только обнаружить ОЩЖ с узловой гиперплазией, но не установить их общее количество и расположение. Сводные данные о количестве ОЩЖ с узловой гиперплазией у пациентов с ХБП и ВГПТ, обнаруженных разными инструментальными методами диагностики, представлены на диаграммах (Рис. 3).

Результаты операций у больных в группах зависели от количества удаленных ОЩЖ с узловой гиперплазией (Таблица 2). Изменение показателей иПТГ во время операции представлено на рисунке (Рис.4), а перед выпиской – в таблице (Та-

блица 3). Определение иПТГ во время операции позволяло оценить предварительные результаты, тогда как перед выпиской этот показатель свидетельствовал о полноте объема выполненного вмешательства.

Перед выпиской после операции больным с ВГПТ определяли уровень иПТГ. В группе 1 значения уровня иПТГ приближались к нормальным, тогда как в группе 2 они были увеличены.

У больных с ХБП и ВГПТ в группе 1, у которых выполнена паратиреоидэктомия и тиреоидэктомия, после операции проводили заместительную терапию препаратом эутирокс в дозе 100 мг в сутки. Для контроля функции щитовидной железы в группах 1 и группе 2 после операции исследовали гормоны ЩЖ T_3 , T_4 , ТТГ (Таблица 4).

Анализ показывает, что у пациентов с ХБП и вторичным ВГПТ в группе 1 показатели гормонов ЩЖ были в пределах нормы, тогда как группе 2 отмечено повышение ТТГ, свидетельствующее о субклиническом гипотиреозе.

Оценка результатов у больных с ХБП и ВГПТ показала, что у пациентов в группе 1 удаление ОЩЖ с узловой гиперплазией у 72,5% проведе-

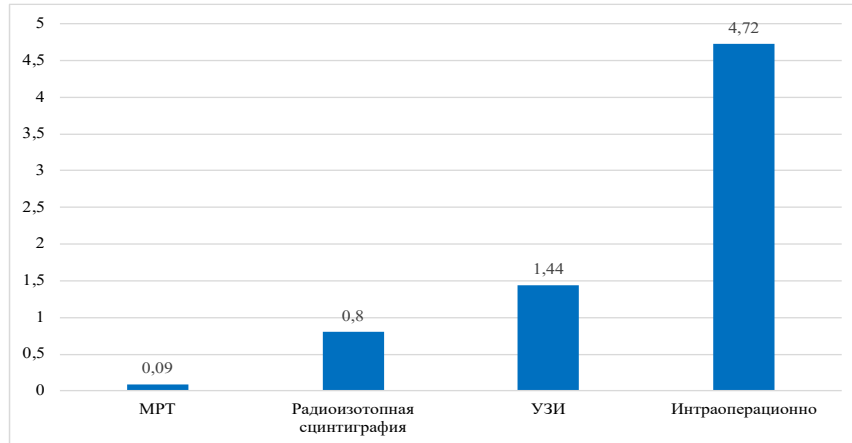


Рис. 3. Диаграммы среднего количества ОЩЖ с узловой гиперплазией у пациентов с ХБП и ВГПТ, обнаруженных с помощью различных методов инструментальной диагностики.

Fig. 3. Diagrams of the average number of parathyroid adenomas in patients with CKD and SHPT, detected by various instrumental diagnostic methods.

Таблица 2. Количество удаленных паращитовидных желез с узловой гиперплазией в группе 1 и группе 2.

Table 2. Number of removed parathyroid adenomas in group 1 and group 2.

группа 1 (n=102)	группа 2 (n=28)	р-значение
4,98 (4,0; 6,0)	3,75 (2,5; 4,0)	< 0,001

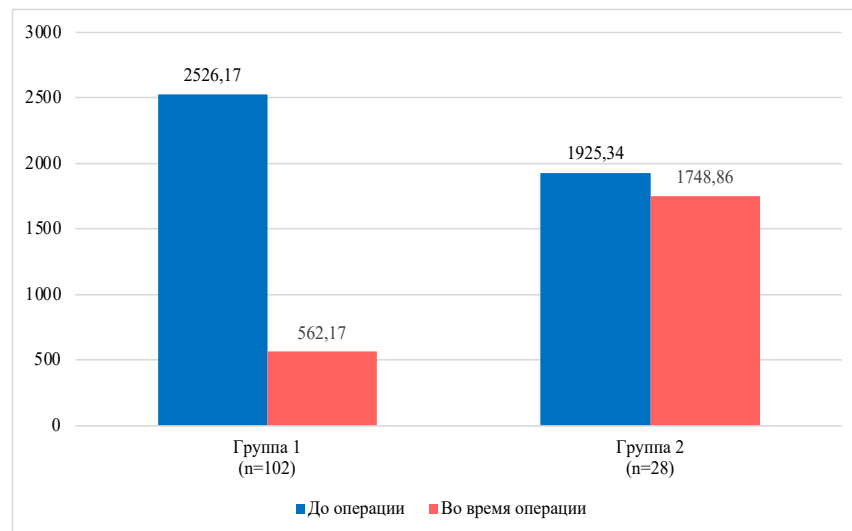


Рис. 4. Динамика iPTH в пг/мл до и во время операции в группе 1 и группе 2.

Fig. 4. Dynamics of iPTH in pg/ml before and during surgery in group 1 and group 2.

но с тиреоидэктомией из-за обнаруженных узловых образований в ЩЖ, у них показатели iPTH пришли к нормальным значениям. При этом заместительная терапия функции ЩЖ препаратом эутирокс в дозе 100 мг в сутки поддерживала нормальные показатели гормонов T_3 , T_4 , ТТГ. Раневые осложнения после операций – кровотечение у 2 (1,96%) пациентов – были обусловлены гипокоагуляцией на фоне гипокальциемии. Устранены путем ревизии ран и назначения препаратов каль-

ция и фосфора. Рецидивы ВГПТ из 102 больных развились у 3 (2,9%) с атипичным расположением аденом ОЩЖ. Были оперированы повторно.

У пациентов в группе 2, у которых удаление ОЩЖ с узловой гиперплазией проведено без широкой ревизии ЩЖ, показатели iPTH после операций снизились, но были повышены. После операций рецидивы ВГПТ из 28 пациентов развились у 10 (35,71%), повторно оперированы 2 пациента. Кроме того, у пациентов в группе 2

Таблица 3. Значения иПТГ у пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом в группе 1 и группе 2 после операции.**Table 3. iPTH values in patients with CKD and secondary hyperparathyroidism in group 1 and group 2 after surgery.**

Параметры функции ОЩЖ	группа 1 (n=102)	группа 2 (n=28)	p-значение
иПТГ (норма 15 -65 пг/мл)	239,72 (15,0; 239,28)	673,42 (82,3; 1232,9)	< 0,001

Таблица 4. Показатели функции щитовидной железы после операции у пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом в группе 1 и группе 2.**Table 4. Indicators of thyroid function after surgery in patients with CKD and secondary hyperparathyroidism in group 1 and group 2.**

Показатели функции щитовидной железы	группа 1 (n=102)	группа 2 (n=28)	p-значение
T3 (норма 0,62-3,23 нмоль/л)	4,97 (4,30; 5,01)	0,70 (0,65; 0,72)	< 0,001
T4 (норма 71-142 нмоль/л)	82,00 (76,0; 91,75)	81,7 (81,0; 83,3)	< 0,001
ТТГ (норма 0,5 -5,0 мкМЕ/л)	2,70 (2,13; 3,10)	7,36 (6,90; 7,56)	< 0,001

при исследовании гормонов щитовидной железы выявлен субклинический гипотиреоз, требующий назначения и индивидуального подбора доз гормонов ЩЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения пациентов с ХБП и ВГПТ зависит от успешности выполнения паратиреоидэктомии. Анатомия шеи сложна [7], а поэтому техника выполнения операций по обнаружению и удалению ОЩЖ с узловой гиперплазией существенно влияет на их результаты [8]. А.В. Чёрных с соавт. предложена методика прогнозирования типовых особенностей топографии ОЩЖ с применением регрессионного анализа [9]. S. Takeuchi et al. для снижения риска осложнений рекомендует интраоперационную фотодинамическую визуализацию ОЩЖ с использованием флуоресцентных веществ [10].

Лабораторные и биохимические показатели крови указывают на развитие у пациентов с ХБП вторичного гиперпаратиреоза, а методы тонкослойной компьютерной томографии, радиоизотопной сцинтиграфии и МРТ области шеи позволяют определить локализацию ОЩЖ с узловой гиперплазией [11-14]. Однако, как показали проведенные нами исследования, диагностическая ценность каждого из этих методов невелика, а поэтому только тщательная ревизия всех

возможных зон расположения аденом позволяет их обнаружить и выполнить необходимый объем операции. Подтверждают данное положение К. Lorenz et al., которые считают, что диагностика локализации ОЩЖ при первичных операциях не требуется при двусторонней ревизии долей ЩЖ, но при повторных операциях на шее она необходима из-за возможной эктопии ОЩЖ, особенно в средостении [13].

При хирургическом лечении ВГПТ используют субтотальную паратиреоидэктомию, тотальную паратиреоидэктомию и тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ [15-17]. Тотальная ПТЭ позволяет максимально снизить иПТГ [13]. Общим принципом выполнения операций у больных с вторичным гиперпаратиреозом является двухстороннее исследование ЩЖ с полной визуализацией всех 4 ОЩЖ, ревизия lig. thyreothymica и вилочковой железы, то есть зон наиболее частого расположения эктопированных ОЩЖ [18- 22].

Проведенное исследование показало, что повышенные значения общего и ионизированного Са, иПТГ позволяют установить развитие у больных ХБП ВГПТ, а инструментальные методы – обнаружить аденомы ОЩЖ, но не установить точно их количество и локализацию. Подтверждением такого вывода является несоответствие количества ОЩЖ с узловой гиперплазией, об-

наруживаемых с помощью инструментальных методов, и выявляемых во время операции. Однако, такой результат возможен только при осмотре всех возможных зон расположении ОЩЖ, что облегчается, если по показаниям выполняется тиреоидэктомия по поводу заболевания в ЩЖ. Кроме того, у пациентов 1 группы с ХБП и ВГПТ после паратиреоидэктомии и тиреоидэктомии при заместительной терапии эутироксом значение ТТГ было в пределах нормы, в то время как у больных 2 группы после удаления ОЩЖ с узловой гиперплазией без вмешательства на ЩЖ ТТГ был повышен, что свидетельствует о субкомпенсированном гипотиреозе. Однако, вопрос об объеме операций при сочетании аденом ОЩЖ с патологией в ЩЖ остается дискуссионным. А.В. Меньков с соавт. использовал разные по объему вмешательства: удаление аденомы с тиреоидэктомией, с гемитиреоидэктомией, резекцией обеих долей ЩЖ и диатермоабляцией мелких узлов в тиреоидной ткани [8]. Т.Д. Евменова считает, что «при узловом коллоидном зобе следует стремиться к выполнению органосохраняющих операций на ЩЖ с оставлением максимального объема непораженной ткани для того, чтобы дать возможность организму самостоятельно восстановить функционально-состоятельный объем, не нарушая естественного гормонообразования» [23].

ВЫВОДЫ

1. Доступные инструментальные методы диагностики у больных с ХБП и ВГПТ позволяют обнаружить, но не установить количество и расположение ОЩЖ с узловой гиперплазией.
2. Тщательная ревизия всех возможных зон расположения ОЩЖ с узловой гиперплазией позволяет обнаружить их и выполнить необходимый объем операции.
3. У пациентов с ХБП и ВГПТ при сочетании с патологией в ЩЖ тотальная паратиреоидэктомия с тиреоидэктомией позволяет получить лучше результаты, чем при удалении ОЩЖ с узловой гиперплазией малоинвазивными способами без широкой ревизии щитовидной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Заривчацкий М. Ф. Тактические аспекты интра- и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией щитовидной и околощитовидных желез. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3-2):109-115.
2. Hiramitsu T., Hasegawa Y., Futamura K., et al. Treatment for secondary hyperparathyroidism focusing on parathyroidectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1169793. doi:10.3389/fendo.2023.1169793.
3. Kuo Y. C., Wang S. Y., Hung Y. L., et al. Risk factors of recurrent secondary hyperparathyroidism after adequate primary surgical treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1063837. doi:10.3389/fendo.2023.1063837.
4. Algirdas S., Laura K. Intraoperative Monitoring of Intact PTH in Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Health sciences*. 2023;23(3):44-49. doi:10.5200/sm-hs.2013.073
5. Song C. M., Jung J. H., Ji Y. B., Min H. J., Ahn Y. H., Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol*. 2014;12:200. doi:10.1186/1477-7819-12-200.
6. Meltzer C., Klau M., Gurushanthaiah D., et al. Risk of Complications after Thyroidectomy and Parathyroidectomy: A Case Series with Planned Chart Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(3):391-401. doi:10.1177/0194599816644727.
7. Малеев Ю. В. Добавочные мышцы шеи. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018;7(1):95-97.
8. Меньков А. В. Интраоперационный мониторинг уровня с сочетанием первичного гиперпаратиреоза паратгормона при хирургическом лечении пациентов и доброкачественных узловых образований щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3-2):190-194.
9. Черных А.В. Новые данные по хирургической анатомии околощитовидных желез. *Новости хирургии*. 2016;24(1):26-31.
10. Takeuchi S, Shimizu K, Shimizu K Jr, Akasu H, Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(2):84-93. doi:10.1272/jnms.81.84.
11. Maka D., Schicha H., Körber C., Schneider P., Reiners C. Reduzieren Thyreostatika die Erfolgsrate in der Radioiodtherapie? (Nuklearmedizin 4/99) (Reduced antithyroid agents as a result of radioiodine therapy?). *Nuklearmedizin*. 2000;39(2):N25-26.
12. Chen H., Civelek A. C., Westra W. H., Scheel P. J., Udelsman R. Use of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for recurrent tertiary hyperparathyroidism from a parathyroid forearm graft. *South Med J*. 2000;93(2):215-217.
13. Lorenz K., Dralle H. Chirurgie des Hyperparathyreoidismus (Surgical treatment of hyperparathyroidism). *Chirurg*. 2003;74(6):593-616. doi:10.1007/s00104-003-0683-x.
14. Spanu A., Migaleddu V., Manca A., et al. The usefulness of single photon emission computerized

- tomography with pinhole collimator (P-SPECT) in preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *Radiol Med.* 2003;106(4):399-412.
15. Писаренко А. М. Результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза с применением паратиреоидной аутотрансплантации. *Новости хирургии.* 2014;22(5):582-588. doi:10.18484/2305-0047.2014.5.582.
16. Chen J., Zheng H., Jiang L., et al. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015;29(7):603-606.
17. Zhang L. X., Zhang B., Liu X. Y., et al. Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1059828. Published 2022 Dec 6. doi:10.3389/fendo.2022.1059828.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-S201.
19. Akerström G., Malmaeus J., Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14-21.
20. Rothmund M., Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991;15(6):745-750. doi:10.1007/BF01665309.
21. Tominaga Y., Johansson H., Johansson H., Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. *Surg Today.* 1997;27(9):787-792. doi:10.1007/BF02385267.
22. Xu D., Fei M., Wang J. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2020;34(5):428-432. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.010.
23. Евменова Т. Д. Насколько оправдан радикализм в лечении узлового зоба. Хирургическая коррекция эндокринных нарушений : сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 2017:47-53.
- (Lausanne). 2023;14:1169793. doi:10.3389/fendo.2023.1169793.
3. Kuo Y. C., Wang S. Y., Hung Y. L., et al. Risk factors of recurrent secondary hyperparathyroidism after adequate primary surgical treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1063837. doi:10.3389/fendo.2023.1063837.
4. Algirdas S., Laura K. Intraoperative Monitoring of Intact PTH in Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Health sciences.* 2023;23(3):44-49. doi:10.5200/sm-hs.2013.073.
5. Song C. M., Jung J. H., Ji Y. B., Min H. J., Ahn Y. H., Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol.* 2014;12:200. doi:10.1186/1477-7819-12-200.
6. Meltzer C., Klau M., Gurushanthaiah D., et al. Risk of Complications after Thyroidectomy and Parathyroidectomy: A Case Series with Planned Chart Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(3):391-401. doi:10.1177/0194599816644727.
7. Maleev Yu. V. Accessory muscles of the neck. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2018;7(1): 95-97. (In Russ.).
8. Menkov A. V. Intraoperative monitoring of parathyroid hormone levels with a combination of primary hyperparathyroidism during surgical treatment of patients and benign thyroid nodules. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2017;20(3-2):190-194. (In Russ.).
9. Chernykh A. V. New data on the surgical anatomy of the parathyroid glands. *Surgery news.* 2016;24(1):26-31. (In Russ.).
10. Takeuchi S, Shimizu K, Shimizu K Jr, Akasu H, Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch.* 2014;81(2):84-93. doi:10.1272/jnms.81.84.
11. Maka D., Schicha H., Körber C., Schneider P., Reiners C. Reduzieren Thyreostatika die Erfolgsrate in der Radioiodtherapie? (Nuklearmedizin 4/99) (Reduced antithyroid agents as a result of radioiodine therapy?). *Nuklearmedizin.* 2000;39(2):N25-26.
12. Chen H., Civelek A. C., Westra W. H., Scheel P. J., Udelsman R. Use of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for recurrent tertiary hyperparathyroidism from a parathyroid forearm graft. *South Med J.* 2000;93(2):215-217.
13. Lorenz K., Dralle H. Chirurgie des Hyperparathyreoidismus (Surgical treatment of hyperparathyroidism). *Chirurg.* 2003;74(6):593-616. doi:10.1007/s00104-003-0683-x.
14. Spanu A., Migaletto V., Manca A., et al. The usefulness of single photon emission computerized tomography with pinhole collimator (P-SPECT) in

REFERENCES

1. Zarivchatsky M. F. Tactical aspects of intra- and perioperative management of patients with surgical pathology of the thyroid and parathyroid glands. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2017;20(3-2):109-115. (In Russ.).
2. Hiramitsu T., Hasegawa Y., Futamura K., et al. Treatment for secondary hyperparathyroidism focusing on parathyroidectomy. *Front Endocrinol*

preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *Radiol Med.* 2003;106(4):399-412.

15. Pisarenko A.M. Results of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism using parathyroid autotransplantation. *Surgery news.* 2014;22(5):582-588. (In Russ.). doi:10.18484/2305-0047.2014.5.582.

16. Chen J., Zheng H., Jiang L., et al. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015;29(7):603-606.

17. Zhang L. X., Zhang B., Liu X. Y., et al. Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1059828. Published 2022 Dec 6. doi:10.3389/fendo.2022.1059828.

18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-S201.

19. Akerström G., Malmaeus J., Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14-21.

20. Rothmund M., Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991;15(6):745-750. doi:10.1007/BF01665309.

21. Tominaga Y., Johansson H., Johansson H., Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. *Surg Today.* 1997;27(9):787-792. doi:10.1007/BF02385267.

22. Xu D., Fei M., Wang J. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020;34(5):428-432. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.010.

23. Evmenova T. D. How justified is radicalism in the treatment of nodular goiter. Surgical correction of endocrine disorders: a collection of works dedicated to the 25th anniversary of the department of surgical endocrinology. Ryazan: Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlova. 2017:47-53. (In Russ.).

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРНЕТ-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 У ШКОЛЬНИКОВ И СТУДЕНТОВ

Бобрик Ю. В.¹, Бобрик Д. Ю.¹, Корепанов А. Л.²

¹Ордена 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

²Севастопольский государственный университет, 299053, ул. Университетская, 33, Севастополь, Россия.

Для корреспонденции: Бобрик Юрий Валериевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Bobrik Yuriy Valerievich, MD, Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, 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: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

Bobrik D. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>

Korepanov A. L., <https://orcid.org/0000-0002-3699-9528>

РЕЗЮМЕ

В 2021 году значительно увеличилось количество случаев заболевания и смертности от COVID-19, в том числе среди детей и молодых людей. Поэтому актуальным являлся поиск средств для снижения заболеваемости COVID-19. Цель. Данная научная работа направлена на повышение осведомленности о предотвращении заражения новой коронавирусной инфекцией для повышения эффективности мер профилактики распространения COVID-19 среди взрослых и детей при использовании ресурсов сети интернет. Материал и методы. Для улучшения знаний о профилактике COVID-19 был разработан сайт «СтопКоронавирусКрым» с применением Bootstrap и языков программирования PHP, JavaScript, CSS и HTML. После этого проводилось изучение уровня знаний о профилактике COVID-19 до и после обучающего мероприятия с использованием информационных технологий через ознакомление с веб-сайтом. В исследовании приняли участие 55 студентов в возрасте от 17 до 24 лет и 57 учеников школы в возрасте от 15 до 17 лет. Результаты. Выявлено, что уровень санитарной грамотности молодых людей в Крыму в сфере профилактики новой коронавирусной инфекции неудовлетворительный у значительной части обследуемых – 48% студентов и 33% школьников. Выявлено, что 27% респондентов были информированы, что вакцинопрофилактика – наиболее действенный способ предупреждения новой коронавирусной инфекции: среди школьников этот процент составил 30%, а среди студентов – 24%. Созданный веб-сайт повысил знания о профилактике COVID-19 в 3,2 раза с уровнем значимости $p < 0,05$. Выводы. Разработанный веб-сайт как средство повышения осведомленности о предотвращении заражения новой коронавирусной инфекцией увеличивает эффективность мер профилактики распространения COVID-19.

Ключевые слова: интернет, профилактика, заболеваемость, инфекция, COVID-19.

USING INTERNET TECHNOLOGIES TO PREVENT THE MORBIDITY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS

Bobrik Yu. V.¹, Bobrik D. Yu.¹, Korepanov A. L.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Sevastopol State University, Sevastopol, Russia

SUMMARY

In 2021, the number of COVID-19 cases and deaths, including children and young adults, increased significantly. Therefore, it was relevant to find means to reduce the incidence of COVID-19. This scientific work is aimed at raising awareness about preventing infection with a new coronavirus infection to increase the effectiveness of measures to prevent the spread of COVID-19 among adults and children when using Internet resources. Material and Methods. To improve the understanding about COVID-19 prevention, we developed a website «StopCoronavirusCrimea» using a framework (Bootstrap) and languages PHP, JavaScript, CSS and HTML. This was followed by a study of the level of knowledge about COVID-19 prevention before and after the training event using information technology through familiarization with the website. Fifty-five students aged 17 to 24 years and 57 school students aged 15 to 17 years participated in the study. Results. It was revealed that the level of sanitary literacy of young people in Crimea in the field of prevention of new coronavirus infection is unsatisfactory in a significant part of the surveyed - 48% of students and 33% of schoolchildren. It was found that only 27% of those surveyed realized that vaccination is the most effective method of COVID-19 prevention:

among schoolchildren this percentage was 30% and among students 24%. The website created increased knowledge about COVID-19 prevention by 3.2 times with a significance level of $p < 0.05$. Conclusion. The website developed as a means of raising awareness about preventing infection with a new coronavirus infection increases the effectiveness of measures to prevent the spread of COVID-19.

Key words: internet, prevention, morbidity, infection, COVID-19.

В начале 2020 года пандемия COVID-19 стала широко известна во всем мире. Пандемия коронавируса SARS-CoV-2 негативно сказалась на здоровье множества людей и экономической устойчивости многих государств. Количество случаев заражения новой коронавирусной инфекцией в мире постоянно росло и достигло 264 миллионов человек. К сожалению, количество смертей составило 5 миллионов. Количество зараженных SARS-CoV-2 в 2021 году в России увеличилось на 33 тыс. за сутки и достигло 9 млн. 736 тысяч человек. Крым стал одним из лидеров по числу зараженных COVID-19 среди других регионов России. В 2021 году был замечен значительный рост числа заболевших и погибших от COVID-19, в том числе среди детей и подростков, чего не наблюдалось в начале пандемии в 2020 году [1-5].

Поэтому стало критически важным искать новаторские методы снижения уровня заболеваемости COVID-19. Так как увеличение числа случаев новой инфекции часто связано с игнорированием населением противоэпидемических мер, необходимо было улучшить знание санитарных норм среди взрослых и детей. Многие люди используют интернет для получения информации. В связи с этим, важно разрабатывать и популяризировать интерактивные интернет-технологии с повышенным потенциалом профилактической эффективности [6-10].

Цель: данная научная работа направлена на повышение осведомленности о предотвращении заражением новой коронавирусной инфекцией для повышения эффективности мер профилактики распространения COVID-19 среди взрослых и детей при использовании ресурсов сети интернет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для улучшения знаний о профилактике COVID-19 был разработан сайт «СтопКоронавирусКрым» с применением Bootstrap и языков программирования PHP, JavaScript, CSS, HTML и программа (Государственная регистрация программы ЭВМ «Программа для интерактивного обучения основам диагностики, лечения, реабилитации больных COVID-19, профилактики распространения новой коронавирусной инфекции», № 2021616243 от 19.04.2021). Затем протестировали эффективность предлагаемого веб-сайта путем анализа уровня знаний о профилактике

COVID-19 до и после мероприятия образовательного характера с использованием информационной технологии, сайта по адресу <http://p97892ef.beget.tech>. В исследовании приняли участие 55 студентов в возрасте от 17 до 24 лет и 57 учеников МБОУ «СОШ №2» г. Симферополь в возрасте от 15 до 17 лет. Для оценки уровня знаний участников о санитарии мы применили разработанные нами онлайн тесты, а для того, чтобы стимулировать участие пользователей в образовательном мероприятии, мы выдавали сертификат с оценкой санитарной грамотности посетителям сайта в интерактивном формате. Пользователь на сайте имел возможность улучшить свой уровень знаний, повторно изучив информацию и распечатать сертификат с оценкой санитарной грамотности. Это способствовало увеличению заинтересованности посетителей сайта, что привело к увеличению эффективности санитарной пропаганды в борьбе с COVID-19. На нашем сайте также были доступны для свободного использования современные научные статьи, методические пособия, фото и видеофильмы о COVID-19, полезные для исследований и работы врачей, для обучения студентов и школьников. Для исследования данных применялись методы вариационной статистики с определением среднего значения (M), оценкой вероятности отклонений (m) и проверкой значимости изменений через t -критерий Стьюдента. При $p < 0.05$ была считаемой значимой разница между средними значениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки эффективности разработанной информационной технологии проводилось исследование знаний о профилактике COVID-19 до ознакомления с новым веб-сайтом. По результатам анкетирования было выявлено, что лишь 59% респондентов (52% студентов и 67% школьников) имели удовлетворительные знания о профилактике нового коронавируса (80% правильных ответов на онлайн тесты считались как удовлетворительный уровень знаний), более того, 41% опрошенных (48% студентов и 33% школьников) показали низкий уровень информированности о противоэпидемических мерах по отношению к SARS-CoV-2.

Изучение ответов опрошенных показало, что у испытуемых существует значительное количе-

ство опасных заблуждений относительно предотвращения заболевания новой коронавирусной инфекцией, которые могут повысить риск для здоровья и жизни, например, мнение о том, что употребление алкоголя и курение защищают от COVID-19 (школьники – 21%; студенты – 27%); убеждение в том, что имбирь и чеснок могут предотвратить заражение коронавирусом (37%); опасность заражения COVID-19 от домашних животных и насекомых (школьники – 17%; студенты – 10%); убеждение, что применение антибиотиков является эффективным средством профилактики COVID-19 (80%). Однако 70% школьников и 76% студентов, участвовавших в опросе, не знали о том, что вакцинация является самым эффективным методом предотвращения новой коронавирусной инфекции.

Использование веб-сайта «СтопКоронавирусКрым» позволило повысить уровень знаний школьников в 2,8 раза и студентов в 3,6 раза по предотвращению заражения COVID-19 ($p<0,05$). У студентов и учащихся количество верных ответов на вопрос о важности вакцинации как самого эффективного метода борьбы с COVID-19 увеличилось в два раза ($p<0,05$). Уменьшилось число участников, ошибочно считающих, что для профилактики новой коронавирусной инфекции необходим: приём антибиотиков – среди школьников в 2,9 раза ($p<0,05$), среди студентов в 3,3 раза ($p<0,05$); употребление алкоголя и курение – на 23% ($p<0,05$) среди школьников, на 11% среди студентов; корня имбиря и чеснока – на 37% ($p<0,05$) как у школьников, так и у студентов (Табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня знаний по профилактике COVID-19 у обследуемых до и после ознакомления с веб-сайтом «СтопКоронавирусКрым» (n=109).

Table 1. Dynamics of the level of knowledge on the prevention of COVID-19 among surveyed before and after familiarization with the website «StopCoronavirusCrimea» (n=109).

Вопросы анкеты	Среднее количество правильных ответов, %	
	до ознакомления с веб-сайтом	после ознакомления с веб-сайтом
Употребление алкоголя и курение предотвращает заражение коронавирусной инфекцией (COVID-19)?	76	97
Эффективные средства для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19)?	63	100
Являются ли антибиотики эффективным средством профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19)?	20	83
Какой способ в 96% предупреждает возникновение у людей коронавирусной инфекции (COVID-19)?	27	53
Можно ли заразиться коронавирусом от животных и насекомых?	83	100

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучив ответы респондентов, можно утверждать, что большинство молодых людей в Крыму не обладает достаточным уровнем знаний о профилактике COVID-19, что увеличивает риск заболеваемости и ухудшает эпидемиологическую ситуацию. Данные согласуются с исследованиями, проведенными рядом отечественных и зарубежных авторов [1; 5-7; 9; 10].

Для уменьшения остроты эпидемиологической ситуации в республике Крым был разработан веб-сайт «СтопКоронавирусКрым» с целью борьбы с санитарной неграмотностью населения в предотвращении заражения COVID-19. После изучения информации на данном веб-сайте ре-

спонденты улучшили свои знания о профилактике COVID-19. Схожие научные результаты, полученные в нашем исследовании, не были найдены при анализе литературных источников по изучаемой тематике.

На основании выявленных данных можно предположить, что интерактивные принципы, используемые в разработанном нами веб-сайте, можно применять для повышения осведомленности о предотвращении заражения различными инфекционными заболеваниями среди взрослых и детей при использовании ресурсов сети интернет.

ВЫВОДЫ

1. Многие молодые люди в Крыму неудовлетворительно осведомлены о мерах профилактики

новой коронавирусной инфекции: 48% студентов и 33% школьников.

2. Выявлено, что 27% респондентов были информированы, что вакцинопрофилактика – наиболее действенный способ предотвращения COVID-19: учащиеся – 30%, студенты – 24%.

3. Из исследования следует, что веб-сайт «СтопКоронавирусКрым» повышает уровень информированности о профилактике COVID-19 в 3,2 раза ($p < 0,05$). Предложенная интернет-технология успешно использована на практике в работе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Республики Крым «Крымский инженерно-педагогический университет», ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Медицинский институт имени С. И. Георгиевского и МБОУ «СОШ №2».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И. Хронология пандемии COVID-19. ГЭОТАР-Медиа; 2021.
2. Yao C., Bora S. A., Parimon T., Zaman T., Friedman O. A., Palatinus J. A., Surapaneni N. S., Matusov Y. P., Cerro Chiang G., Kassar A. G. Cell-Type-Specific Immune Dysregulation in Severely Ill COVID-19 Patients. *Cell Rep.* 2021; 34:108590. doi:10.1016/j.celrep.2020.108590.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.
4. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270.
5. Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023;22(2):23-36. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
6. Liang Tingbo, Cai Hongliu, Chen Yu, et al. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment.* 2020:60.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
8. Лебедев Г. С. Развитие интернет-технологий в здравоохранения Российской Федерации URL: http://euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/398348/case-study-internet-Russian-Federation-rus.pdf. (Дата обращения: 12.02.2023).
9. Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
10. Peng M., Dai J., Kesavulu S. Ch. The Role of the Ocular Tissue in SARS-CoV-2 Transmission. *Clinical Ophthalmology.* 2020;14:3017-24.

REFERENCES

1. Ershov F. I. Timeline of the COVID-19 pandemic. GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.).
2. Yao C., Bora S. A., Parimon T., Zaman T., Friedman O. A., Palatinus J. A., Surapaneni N. S., Matusov Y. P., Cerro Chiang G., Kassar A. G. Cell-Type-Specific Immune Dysregulation in Severely Ill COVID-19 Patients. *Cell Rep.* 2021; 34:108590. doi:10.1016/j.celrep.2020.108590.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.
4. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270.
5. Karpova L. S., Komissarov A. B., Stolyarov K. A. Features of the COVID-19 epidemic process in each of the five waves of morbidity in Russia. *Epidemiology and vaccine prevention.* 2023;2:23–36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36. (In Russ.).
6. Liang Tingbo, Cai Hongliu, Chen Yu, et al. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment.* 2020:60.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
8. Lebedev G. S. Development of Internet technologies in healthcare of the Russian Federation, URL: http://euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/398348/case-study-internet-Russian-Federation-rus.pdf. (Accessed February 12, 2023). (In Russ.).
9. Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
10. Peng M., Dai J., Kesavulu S. Ch. The Role of the Ocular Tissue in SARS-CoV-2 Transmission. *Clinical Ophthalmology.* 2020;14:3017-24.

ВАЗОМОТОРНАЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19)

Коломиец В. И., Одуд А. М., Одуд Ю. С.

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 291045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г

Для корреспонденции: Одуд Александр Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Святого Луки МЗ РФ; e-mail: amolug@mail.ru

Corresponding author: Alexander M. Odud – Candidate of medical Sciences, associate professor of the Department of Faculty Therapy, Saint Luka Lugansk State Medical University; e-mail: amolug@mail.ru

Information about author:

Kolomiets V. I., <https://orcid.org/0009-0001-8439-3213>

Odud A. M., <https://orcid.org/0000-0002-8381-897X>

Odud Yu. S., <https://orcid.org/0009-0004-4596-5874>

РЕЗЮМЕ

Коронавирусная инфекция (КВИ) COVID-19 приводит к утяжелению течения хронической ишемической болезни сердца (ИБС), сочетанной с сахарным диабетом (СД). Цель исследования: оценить значимость вазомоторной дисфункции эндотелия (ДЭ) как фактора риска безболевого ишемии миокарда (ББИМ) у больных ИБС, сочетанной с СД, перенесших КВИ. Материал и методы. Обследован 81 больной со стабильной ИБС, сочетанной с СД. Пациенты в зависимости от наличия КВИ в анамнезе разделены на основную группу и группу сравнения. Лабораторно исследован фактор роста эндотелия сосудов в крови (VEGF-A). Инструментальные методы включали: холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ) в течение 24 часов (трехканальная запись ЭКГ), электрокардиографию в 12 отведениях, пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии (ПА). Результаты. По результатам ХМ ЭКГ у пациентов основной группы в 1,5 – 2,0 раза чаще встречается ББИМ. Количество эпизодов ББИМ ($2,8 \pm 0,08$ и $1,2 \pm 0,07$, соответственно; $p < 0,05$) и общей длительности суточной ишемии миокарда ($57,4 \pm 1,8$ мин и $39,6 \pm 2,4$ мин, соответственно; $p < 0,05$) достоверно выше среди пациентов основной группы относительно группы сравнения. Степень депрессии сегмента STmax в I группе превышала аналогичный показатель во II группе ($2,5 \pm 0,07$ мм и $1,7 \pm 0,05$ мм, соответственно; $p < 0,05$). У всех больных основной группы была диагностирована вазомоторная ДЭ, в группе сравнения – у 55% больных. Значения уровня VEGF-A были достоверно выше среди пациентов, перенесших КВИ, относительно пациентов группы сравнения ($738,88 \pm 12,47$ пг/мл и $501,42 \pm 9,68$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Выводы. У больных ИБС, сочетанной с СД, перенесших КВИ, отмечается более выраженная ДЭ, что утяжеляет течение ИБС и является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, коронавирусная инфекция, безболевая ишемия миокарда, фактор роста эндотелия сосудов.

VASOMOTOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMBINED WITH DIABETES MELLITUS WHO HAD UNDERGONE A CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Kolomiets V. I., Odud A. M., Odud Yu. S.

Lugansk State Medical University, Lugansk Russia

SUMMARY

COVID-19 coronavirus infection (CVI) leads to a worsening of the course of chronic coronary heart disease (CHD) combined with diabetes mellitus (DM). The aim of the study was to assess the significance of vasomotor endothelial dysfunction (ED) as a risk factor of silent myocardial ischemia (SMI) in coronary heart disease, combined with DM, in patients who have undergone CVI. Material and methods. 81 patients with stable coronary artery disease combined with DM were examined. Patients, depending on the presence of CVI in the anamnesis, are divided into the main group and the comparison group. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) was studied in the laboratory. Instrumental methods included: Holter ECG monitoring (HM) for 24 hours (three-channel ECG recording), electrocardiography in 12 leads, a test with reactive hyperemia on the brachial artery (BA). Results. According to the results of XM ECG, SMI is 1.5 – 2.0 times more common in patients of the main group. The number of episodes of SMI ($2,8 \pm 0,08$ and $1,2 \pm 0,07$, respectively; $p < 0,05$) and the total duration of daily myocardial ischemia (57.4 ± 1.8 min and 39.6 ± 2.4 min, respectively; $p < 0,05$) were significantly higher among patients of the main group relative to the comparison group. The degree of depression of the ST segment in group I exceeded the same indicator in group II (2.5 ± 0.07 mm and 1.7 ± 0.05 mm, respectively; $p < 0,05$). Vasomotor ED was diagnosed in all patients of the main group, in the comparison group – in 55% of patients. The values of VEGF-A levels were significantly higher among patients who underwent CVI compared to patients in the comparison group (738.88 ± 12.47 pg/ml and 501.42 ± 9.68 pg/ml, respectively; $p < 0,05$). Conclusions. In patients with coronary heart

disease combined with DM, who have undergone CVD, there is a more pronounced ED, which aggravates the course of coronary heart disease and is a predictor of an unfavorable prognosis for cardiovascular disasters.

Key words: endothelial dysfunction, coronavirus infection, silent myocardial ischemia, vascular endothelial growth factor.

Острые респираторные вирусные заболевания способствуют прогрессированию ранее существующей неинфекционной патологии, а именно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД). Перенесенная коронавирусная инфекция (КВИ) повреждает сердечно-сосудистую систему путем прямого токсического влияния на различные клетки и опосредованного воздействия на эндокринную систему, свертывание крови, нарушая иммунный статус и функцию эндотелия [1; 2].

Отдаленные механизмы влияния перенесенной КВИ на течение коморбидной патологии остаются предметом дискуссии в научном сообществе. Инфекция SARS-CoV-2 даже после периода выздоровления запускает множество механизмов, связанных с повреждением эндотелия, хроническим воспалением и дисбалансом между производством активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой [3; 4; 5]. Хроническая иммунная активация, оксидативный стресс, длительная гипергликемия у больных коморбидной патологией, перенесших КВИ, в сочетании с воздействием факторов риска ССЗ приводят к прогрессированию ЭД, запуская порочный круг в виде активации эндотелия провоспалительными цитокинами и синтез эндотелиальными клетками провоспалительных, вазоконстрикторных и прокоагулянтных субстанций.

Перенесенная инфекция COVID-19 влияет на повышение числа новых случаев СД и ухудшает течение данного заболевания, приводит к дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС) и появлению новых эпизодов последней, способствует прогрессированию сердечной недостаточности и появлению аритмий, что потенцирует развитие постковидного синдрома у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Пристального внимания требует категория пациентов, страдающих ИБС в сочетании с СД, перенесших КВИ.

Сахарный диабет влияет на возрастание безболевого ишемии миокарда в 3-4 раза [6; 7], в то время как среди практически здоровых людей безболевого ИБС встречается в 15-20% случаев [8; 9; 10]. По данным других исследований, у больных СД неконтролируемая гипергликемия и диабетическая полинейропатия приводят к учащению атипичных и безболевого форм ИБС до 30-40% [11; 12].

Цель исследования: оценить значимость вазомоторной дисфункции эндотелия как фактора риска безболевого ишемии миокарда у больных ИБС, сочетанной с СД, перенесших КВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование пациентов проводилось на базе ГБУЗ Луганской Народной Республики «Луганская республиканская клиническая больница» и ГУ Луганской Народной Республики «Луганская городская клиническая многопрофильная больница №1».

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Протокол исследования одобрен комиссией локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (протокол № 3 от 18.12.2023 г.).

В группу исследуемых включен 81 пациент с различными формами ИБС: 58 человек (80%) с атеросклеротическим кардиосклерозом и различными нарушениями сердечного ритма или проводимости и/или хронической сердечной недостаточностью, а 23 больных (20%) наблюдались со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III. У всех обследованных ИБС сочеталась с СД I типа (19 человек – 14,7%) или II типа (62 больных – 85,3%). Количество женщин было 44, мужчин – 37. Средний возраст составил 58,8±8,71 лет.

При клиническом обследовании проводили сбор жалоб и анамнеза, антропометрические измерения и физикальные исследования. Лабораторная диагностика базировалась на стандартах обследования больных ИБС и СД в стационарных отделениях, а также определялся уровень фактора роста эндотелия сосудов в крови (VEGF-A). Из инструментальных методов диагностики использовали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (трехканальная запись ЭКГ), пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии (ПА) для определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) исследовался методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Вектор Бест» (РФ) VEGF-A. Анализ производился на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei Q.S.» (RADIM

diagnostics) в соответствии с инструкцией производителя реактивов.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью системы ЕС-3Н Cardiospy. Больные вели дневник с отражением времени, характера деятельности и субъективных ощущений во время всего периода записи ЭКГ. Расшифровка и анализ ХМ ЭКГ проводились в автоматическом режиме на компьютере с последующим визуальным просмотром и интерпретацией отдельных фрагментов записи ЭКГ. Изменения сегмента ST оценивали с учетом его исходного положения - подъем или депрессию сегмента ST, а также учитывались субъективные ощущения пациентов на основании дневника исследования. Эпизоды ишемических изменений сегмента ST анализировались по следующим показателям: наличие или отсутствие боли (по дневнику); количество эпизодов депрессии сегмента ST и их продолжительность (суточная ишемия миокарда — СИМ), максимальная депрессия сегмента ST (STmax) и частота сердечных сокращений (ЧСС) в период смещения сегмента ST.

Для определения ЭЗВД ПА использовали пробу с реактивной гиперемией с помощью диагностической ультразвуковой системы EDAN U50 [13]. Ультразвуковой датчик устанавливался на 3—4 см выше локтевого сгиба, измерялся диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Наложением манжеты сфигмоманометра на область верхней трети плеча создавалась реактивная гиперемия с поддержанием давления, превышающего систолическое давление пациента на 30-50 мм рт.ст., в течение 5 мин. Последующие измерения проводили через 60 сек. после декомпрессии. ЭЗВД рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = ((\text{диаметр ПА после пробы} - \text{диаметр ПА исходно}) / \text{диаметр ПА исходно}) \cdot 100\%.$$

Прирост диаметра ПА менее 10% расценивался как признак дисфункции эндотелия, а отсутствие прироста ПА соответствовало патологической реакции в виде вазоконстрикции.

Обследованные пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу (основная, n=51) вошли пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и сахарным диабетом, которые перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 (2020-2022).

Во 2-ю группу (сравнения, n=30) вошли больные с ХИБС, сочетанной с СД, не имевшие в анамнезе коронавирусной инфекции COVID-19.

У всех пациентов 1-й группы COVID-19 был подтвержден лабораторными методами исследования (положительный тест ПЦР на SARS-CoV-2 либо выявлены положительные антитела М и G SARS-CoV-2).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета анализа данных Microsoft Excel. Вероятность различий показателей оценивали с применением t-критерия Стьюдента для парных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты 1-й группы перенесли коронавирусную инфекцию либо в легкой форме (ОРВИ – 34%), или в форме средней степени тяжести (пневмония без дыхательной недостаточности (ДН) – 66%). Преобладающими симптомами были: у 27 (52,9%) повышенная утомляемость, у 31 (60,7%) ощущение сердцебиения, у 29 (56,8%) одышка при физической нагрузке и перебои в области сердца у 12 (23,5%). У 12 (23,5%) пациентов со стенокардией наблюдались ангинозные загрудинные боли. Больные 1-й группы отмечали учащение вышеописанных симптомов после коронавирусной инфекции. У больных 2-й клинической группы указанная выше неспецифическая симптоматика встречалась реже: повышенная утомляемость у 9 (30%) пациентов, ощущение сердцебиения – у 7 (23,3%), одышка при физической нагрузке – у 8 (26,6%) и перебои в области сердца у 4 (13,3%) пациентов.

Продолжительность сахарного диабета в 1-й группе составляла $10,7 \pm 2,25$ года. Уровень глюкозы натощак - $10,41 \pm 3,08$ ммоль/л, средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - $7,4 \pm 2,11\%$. Длительность СД во 2-й группе была $10,5 \pm 3,1$ года. Уровень глюкозы натощак составлял $11,1 \pm 2,53$ ммоль/л, средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - $7,1 \pm 2,21\%$.

Электрокардиографически у больных 1-й группы регистрировались различные нарушения ритма и проводимости у 36 человек (70,5%), в то время как во 2-й группе – у 7 (23,3%) пациентов.

В 1 группе больных при ХМ ЭКГ была обнаружена диагностически значимая (>1 мм) горизонтальная депрессия сегмента ST по ишемическому типу без болевых ощущений (ББИМ) у 23 больных (45%): у 5 (9,8%) пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести, и у 18 (35,2%) пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в виде пневмонии без ДН. Частота выявления БИМ составила 12 (23,5%) наблюдений. Комбинация БИМ и ББИМ наблюдалась у 10 (19,6%) пациентов.

Во 2-й группе эпизоды ББИМ выявлены у 9 больных (29%). Стенокардия или ее эквиваленты регистрировались у 6 человек (20%). Болевая ишемия миокарда в виде загрудинной сжимающей боли или ощущения дискомфорта в области грудной клетки, сопровождающегося одышкой, регистрировалась у 6 человек (20%). При анализе

ЭКГ и записей дневников у 4 пациентов (13,3%) диагностировано сочетание БИМ и ББИМ (табл. 1).

Количество эпизодов ББИМ за 24 часа у пациентов 1-й группы было достоверно выше, чем во 2-й группе ($2,8 \pm 0,08$ и $1,2 \pm 0,07$, соответственно; $p < 0,05$). Установлено достоверное превышение продолжительности ББИМ в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой ($37,3 \pm 2,5$ мин и $22,5 \pm 1,7$ мин, соответственно; $p < 0,05$). При оценке продолжительности эпизодов суточной ишемии миокарда в 1-й и 2-й группах было установлено достоверное различие ($57,4 \pm 1,8$ мин и $39,6 \pm 2,4$ мин, соответственно; $p < 0,05$).

Максимальная степень депрессии сегмента (ST max) в 1-й группе была больше, чем во 2-й группе ($2,5 \pm 0,07$ мм и $1,7 \pm 0,05$ мм соответственно; $p < 0,05$).

У пациентов 1-й группы ББИМ была диагностирована при ЧСС в состоянии покоя $79 \pm 4,1$ ударов в минуту, в то время как у пациентов 2-й группы она была установлена при ЧСС $108 \pm 6,3$ ударов в минуту. Эта разница в ЧСС обусловлена, вероятно, более выраженной дисфункцией эндотелия, наблюдаемой у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В то же время,

каких-либо существенных различий в пороговой ЧСС возникновения БИМ в сравниваемых группах ($110 \pm 8,8$ ударов в минуту и $116 \pm 9,1$ ударов в минуту соответственно) не наблюдалось.

По результатам пробы с реактивной гиперемией исходный диаметр ПА в сравниваемых группах достоверно не различался ($3,7 \pm 1,2$ мм и $4,2 \pm 1,0$ мм, соответственно; $p > 0,05$). У всех больных основной группы была диагностирована вазомоторная дисфункция эндотелия (ДЭ). При этом в 66% случаев выявлена ДЭ в виде недостаточного увеличения диаметра ПА (<10% от исходного значения). Патологическая вазоконстрикция регистрировалась у 34% пациентов.

Во 2-й группе больных по данным пробы с реактивной гиперемией у 55% были обнаружены некоторые отклонения: у 45% — в виде недостаточного увеличения диаметра ПА, а у 10% — в виде аномального сужения сосудов. У 45% больных не было выявлено нарушений вазомоторной ДЭ (увеличение диаметра ПА >10%).

Средние значения уровня VEGF-A были достоверно выше среди пациентов, перенесших КВИ, относительно пациентов группы сравнения ($738,88 \pm 12,47$ пг/мл и $501,42 \pm 9,68$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$).

Таблица. 1 Сравнительный анализ проявлений ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ в течение 24-х часов

Table 1. Comparative analysis of the manifestations of myocardial ischemia according to HM of ECG within 24 hours

Показатель	1-я группа (n=51)	2-я группа (n=30)
Больные ББИМ	23 (45%)	9 (29%)
Количество эпизодов БИМ	$1,9 \pm 0,43$	$2,1 \pm 0,31$
Количество эпизодов ББИМ	$2,8 \pm 0,08^*$	$1,2 \pm 0,07$
Продолжительность БИМ (мин)	$20,4 \pm 1,9$	$17,3 \pm 2,2$
Продолжительность ББИМ (мин)	$37,3 \pm 2,5^*$	$22,5 \pm 1,7$
Продолжительность СИМ (мин)	$57,4 \pm 1,8^*$	$39,6 \pm 2,4$
Максимальная степень депрессии ST max (мм)	$2,5 \pm 0,07^*$	$1,7 \pm 0,05$
Пороговая ЧСС (уд/мин)		
При возникновении БИМ	$110 \pm 8,8$	$116 \pm 9,1$
При возникновении ББИМ	$79 \pm 4,1^*$	$108 \pm 6,3$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия показателей в сравниваемых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования в основной и группе сравнения свидетельствует о том, что у больных ИБС, сочетанной с СД, перенесших КВИ, достоверно чаще встречается ББИМ, проявляющаяся неспецифическими изменениями вегетативной нервной системы сердца и нарушениями вазодилатационной функции эндотелия.

У больных основной группы выявлено также достоверное повышение уровня показателя эндотелиальной дисфункции – VEGF-A, вероятно, являющегося триггером активации каскада патогенетических звеньев постковидного, метаболического и воспалительного синдромов. Полученные данные существенно дополняют имеющуюся информацию об эндотелиальной дисфункции

у больных ИБС, сочетанной с СД [14], с одной стороны, и о механизмах воздействия перенесенной КВИ на развитие дисфункции эндотелия посредством активации маркеров воспаления [15], с другой стороны.

Выявленные особенности течения ББИМ в условиях прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных СД, перенесших КВИ, являются неблагоприятными прогностическими факторами для развития сердечно-сосудистых катастроф и требуют дальнейшего уточнения механизмов их возникновения и взаимосвязи, а также разработки методов терапевтической коррекции.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС, сочетанной с СД, перенесших КВИ, в 1,5 – 2,0 раза чаще встречается ББИМ.

2. Особенностью клинического течения ББИМ у постковидных больных с сочетанной патологией является более частое выявление дисфункции вегетативной нервной системы сердца, проявляющейся неспецифической клинической симптоматикой (слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке, перебои в области сердца) и снижением пороговой ЧСС при возникновении безболевого эпизода ишемии миокарда.

3. Суточное количество эпизодов ББИМ, их продолжительность и длительность суточной ишемии миокарда значительно выше среди пациентов с коморбидной патологией, которые перенесли КВИ.

4. Глубина депрессии сегмента ST в среднем на 0,8 мм больше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что отражает увеличение степени выраженности миокардиальной ишемии у постковидных больных.

5. У больных с коморбидной патологией, перенесших КВИ, в 2,0 раза чаще диагностируются нарушения вазодилатационной функции эндотелия при более высоких значениях провоспалительных маркеров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sajadieh A., Nielsen O. W., Rasmussen V. et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur. Heart J.* 2005;26(14): 1402-1409. doi:10.1093/eurheartj/ehi169.

2. Абдрахманова А. И., Амиров Н. Б., Сайфуллина Г. Б. Безболевая ишемия миокарда (обзор

литературы). *Вестник современной клинической медицины.* 2015;8(6):103-115.

3. Ullah M., Islam A. K. M., Akanda M. A.K., et al. Post COVID Cardiovascular Care-A Review. *Cardiovascular Journal.* 2021;13(2):189-199. doi:10.3329/cardio.v13i2.52974

4. Андрущенко А. А., Погиба Е. И. Сердце и COVID-19. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* 2022;2(56) Special Issue:5-6.

5. Багдасарьян А. С., Сирунянц А. А., Пухняк Д. В. и др. Кардиальные маски постковидного синдрома: тахикардия. *Скорая медицинская помощь.* 2023;24(1):30-36. doi:10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36.

6. Гуревич М. А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. *РМЖ.* 2017;25(20):1490-1494.

7. Flores-Mateo G., Carrillo-Santisteve P., Elosua R., Guallar, E., Marrugat, J., Bleyes, J. and Covas, M.I. Antioxidant Enzyme Activity and Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Observational Studies. *American Journal of Epidemiology.* 2009;170(2):135-147. doi:10.1093/aje/kwp112

8. Pepera G., Tribali M. S., Batalik L. et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: A systematic review. *Reviews in cardiovascular medicine.* 2022;23(1):28. doi:10.31083/j.rcm2301028.

9. Puntmann V. O., Shchendrygina A., Bolanos C. R., Ka M.M., Valbuena-Lopez S., Rolf A., Escher F., Nagel E. Cardiac Involvement Due to COVID-19: Insights from Imaging and Histopathology. *European Cardiology Review.* 2023; 18:58. doi:10.15420/escr.2023.02.

10. Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Домке А. П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;1(87):56-64. doi:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64.

11. Saeed S., Rajani R. The association of pre-existing comorbid conditions with COVID-19 severity and post-COVID complications; insights from South Asia. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2022;38(3):439. doi:10.12669/pjms.38.3.5719.

12. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зимина Т. А. и др. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом. *Лечащий врач.* 2022;3:80-86. doi:10.51793/OS.2022.25.3.013.

13. Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;17(3):5-22. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

14. Ибрагимова О. Ю., Хафизов Н. Х., Моругова Т. В. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Байкальский медицинский журнал. 2007;72(5):40-44.

15. Bekbossynova M., Tauekelova A., Sailybayeva A. et al. Unraveling Acute and Post-COVID Cytokine Patterns to Anticipate Future Challenges. *J Clin Med*. 2023;12(16):52-24. <https://doi.org/10.3390/jcm12165224>.

REFERENCES

1. Sajadieh A., Nielsen O. W., Rasmussen V. et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur. Heart J*. 2005;26(14): 1402-1409. doi:10.1093/eurheartj/ehi169.

2. Abdrahmanova A. I., Amirov N. B., Sayfullina G. B. Silent myocardial ischemia (literature reeviw). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(6):103-115. (In Russ.).

3. Ullah M., Islam A. K. M., Akanda M. A.K., et al. Post COVID Cardiovascular Care-A Review. *Cardiovascular Journal*. 2021;13(2):189-199. doi:10.3329/cardio.v13i2.52974.

4. Andrushchenko A. A., Pereba E. I. Heart and COVID-19. *Bulletin of the medical institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health*. 2022;2(56) Special Issue:5-6. (In Russ.).

5. Bagdasaryan A. S., Sirunyants A. A., Pukhnyak D. V. et al. Cardiac manifestations of post-COVID syndrome: tachycardia. *Emergency medical care*. 2023;24(1):30-36. (In Russ.). doi:10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36.

6. Gurevich M. A. Diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system. *RMJ*. 2017;25(20):1490-1494. (In Russ.).

7. Flores-Mateo G., Carrillo-Santistevé P., Elosua R., Guallar, E., Marrugat, J., Bleys, J. and Covas, M.I. Antioxidant Enzyme Activity and Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Observational Studies. *American Journal of*

Epidemiology. 2009;170(2):135–147. doi:10.1093/aje/kwp112.

8. Pepera G., Tribali M. S., Batalik L. et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: A systematic review. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2022;23(1):28. doi:10.31083/j.rcm2301028.

9. Puntmann V. O., Shchendrygina A., Bolanos C. R., Ka M.M., Valbuena-Lopez S., Rolf A., Escher F., Nagel E. Cardiac Involvement Due to COVID-19: Insights from Imaging and Histopathology. *European Cardiology Review*. 2023;18:58. doi:10.15420/ecr.2023.02.

10. Vakhnenko Y. V., Dorovskikh I. E., Domke A. P. Cardiovascular component of post-COVID-19-syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:56-64. (In Russ.). doi:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64.

11. Saeed S., Rajani R. The association of pre-existing comorbid conditions with COVID-19 severity and post-COVID complications; insights from South Asia. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2022;38(3):439. doi:10.12669/pjms.38.3.5719.

12. Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A., Stepanova I. I., Kudryavtseva N. A. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;3(25): 80-86. (In Russ.). doi:10.51793/OS.2022.25.3.013.

13. Sagaidachnyi A. A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):5-22. (In Russ.). doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

14. Ibragimova O. Yu., Hafizov N. H., Morugova T. V. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Baikal Medical Journal*. 2007;72(5):40-44.

15. Bekbossynova M., Tauekelova A., Sailybayeva A. et al. Unraveling Acute and Post-COVID Cytokine Patterns to Anticipate Future Challenges. *J Clin Med*. 2023;12(16):52-24. doi:10.3390/jcm12165224.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ФАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Линёв К. А., Торба А. В., Тананакина Т. П., Замуруева Е. А., Арушунян В. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки МЗ РФ), 291045, кв. 50-летия обороны Луганска, Луганск, Росси

Для корреспонденции: Линёв Константин Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии и онкологии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки МЗ РФ, e-mail: k_linev@mail.ru

For correspondence: Linyov K. A., PhD, Lugansk State Medical University, e-mail: k_linev@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

Zamurueva E. A., <https://orcid.org/0009-0008-8696-6522>

Arushunyan V. Yu., <https://orcid.org/0009-0005-0497-638X>

РЕЗЮМЕ

Методами скрининга больных с ранними стадиями злокачественных новообразований могут выступать определение скорости оседания эритроцитов и клиновидная дегидратация сыворотки, потому что в основе данных методов лежат изменения белкового состава крови, характерные для больных со злокачественными новообразованиями. Целью исследования был поиск признаков наличия злокачественного новообразования в фациях сыворотки крови, полученных методом клиновидной дегидратации. Материал и методы. Исследование выполнено на двух группах людей. Основную группу составили 84 пациента, у которых был диагностирован рак органов желудочно-кишечного тракта. Группу сравнения составили 84 человека соответственного возраста, у которых наличие злокачественной опухоли было исключено выполнением спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза на аппарате Toshiba "Activion 16" (TSX-031A) с внутривенным контрастным усилением препаратом «ультравист-370» 100 мл, отрицательным результатом эндоскопического исследования. Фации сыворотки крови получали методом клиновидной дегидратации по С. Н. Шатохиной, который заключается в высушивании капли сыворотки крови на предметном стекле. Особенности структуры фации изучали при помощи светового микроскопа МБИ-4. Для получения изображений использовали фотосъёмку через микроскоп. Результаты. Выявлены следующие отличия фаций больных злокачественными новообразованиями, которые касались распределения матрикса в краевых ячейках – наличие двойных конкреций, добавочных конкреций и пустых колец. Также в фациях сыворотки крови больных злокачественными новообразованиями в три раза чаще встречался М-образный изгиб аркообразных трещин. Указанные изменения объясняем гипопропротеинемией и гипоальбуминемией. Заключение. При помощи клиновидной дегидратации определяется следующий признак диспротеинемии при злокачественных новообразованиях – наличие двойной конкреции, что может быть использовано в качестве скрининга злокачественных новообразований.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, скрининг, клиновидная дегидратация, фация сыворотки крови, гипоальбуминемия, диспротеинемия.

THE SERUM FACIES STRUCTURE FEATURES IN PATIENTS WITH DIGESTIVE ORGANS MALIGNANT NEOPLASMS

Linyov K. A., Torba A. V., Tananakina T. P., Zamurueva E. A., Arushunyan V. Yu.

Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

SUMMARY

The blood tests can be used as screening methods for patients with early stages of malignant neoplasms – erythrocyte sedimentation rate elevation, wedge-shaped serum dehydration, because both tests are based on changes in blood protein composition characteristic for malignant neoplasms patients. The aim of the study was to search for signs of malignant neoplasm presence in blood serum facies. Material and methods. The study was performed on two groups of people. The main group consisted of 84 patients who were diagnosed with gastrointestinal tract cancer. The comparison group consisted of 84 corresponding age people, in whom the presence of a malignant tumor was excluded by performing spiral computed tomography of the chest, abdominal cavity and pelvis organs on a Toshiba Activion 16 (TSX-031A) 64 slices with intravenous contrast enhancement with ultravist-370 100 ml, negative results of endoscopic examination. Blood serum facies were obtained by the method of wedge-shaped dehydration according to S. N. Shatokhina, which consists in a blood serum drop drying on a slide. The features of the facies structure were studied using the MBI-4 light microscope. Photography through a microscope was used to document the images. Results. The following differences in the facies of patients with malignant neoplasms were revealed, which concerned the matrix distribution in the marginal cells – the

presence of double concretions, additional concretions and empty rings. Also M-shaped bending of arch-shaped cracks was three times more common in the cancer patients blood serum facies. These changes are justified by hypoproteinemia and hypoalbuminemia. Conclusion. With the help of wedge-shaped dehydration, the following sign of dysproteinemia in malignant neoplasms is determined. It is the double concretions presence, which can be used as a screening of malignant neoplasms.

Key words: malignant neoplasms, screening, wedge-shaped dehydration, serum facies, hypoalbuminemia, dysproteinemia.

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью злокачественные новообразования (ЗН) представляют серьёзную медико-социальную проблему во всём мире. В онкологии существует проблема раннего выявления больных ЗН, которая пока далека от решения. Однозначна зависимость результатов лечения ЗН от стадии при его выявлении. Ультрасонография, компьютерная томография, эндоскопические методы давно стали рутинными методами диагностики. На этапе первичного обращения к врачу используются такие «скрининговые» клинические и лабораторные методы как установление «синдрома малых признаков», выявление анемии, повышения СОЭ [1]. Последний показатель связан, в частности, с изменением протеинограммы, характерным для всех больных ЗН, а именно – гипопроteinемией, гипоальбуминемией, снижением β -глобулинов, повышением α_1 и α_2 -глобулинов, и, особенно, γ -глобулинов, а также фибриногена [2-4]. Повышенная СОЭ выступает, в сущности, простейшим «скрининг-тестом» ЗН, но в отношении диагностики ЗН не обладает большой специфичностью [5].

Высохшая капля биологической жидкости (фация) является её своеобразным макропортретом, отражающим физико-химические свойства жидкости, состав и концентрацию растворённых веществ [6]. Клиновидная дегидратация изучает микроскопические свойства сухого остатка (кристаллопротеомы) открытой капли биологической жидкости, высохшей на предметном стекле в стандартизованных условиях [7]. Выявлены различия фаций здоровых людей и больных, в частности, ЗН, динамика изменения фаций при ухудшении или улучшении течения заболевания [6]. Данные исследования основаны на небольшом количестве наблюдений, нуждаются в дальнейшем уточнении и дополнении. Биофизические механизмы образования структурных элементов фации исследованы в гораздо большей степени, чем их диагностически-прогностическое значение с позиции клинической медицины.

Фация на срезе имеет блюдцеобразную форму с возвышением краевой зоны фации, где отложено наибольшее количество вещества, и западением центральной зоны, где высота сухого вещества наименьшая. Распределение мелких молекул и агрегатов из крупных молекул белков и

полимеров неоднородно в пределах фации – мелкие молекулы (альбумин) преобладают в центре фации вместе с кристаллами солей, а крупные выносятся диффузионными потоками в периферическую зону фации [6]. Таким образом, большая часть гамма- и других глобулинов оказываются в краевой зоне фации [7]. Поэтому от отдельностей краевой зоны следует ожидать, что они окажутся наиболее выразительными при изучении макропортрета.

После разделения трещинами матрикса на отдельности каждая отдельность развивается как отдельная фация. В пределах каждой отдельности происходит распределение вещества в силу центробежных и центростремительных диффузионных потоков [8]. Исходя из этого, конкреции аналогичны центральной зоне фации. Особенности распределения матрикса в отдельностях также зависят от белкового состава сыворотки, что подтверждает настоящее исследование.

Целью исследования было выявление особенностей строения фаций сыворотки крови (ФСК) у больных ЗН и их взаимосвязи с уровнем общего белка и альбумина сыворотки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Когортное исследование основано на сравнении структурных элементов ФСК, уровня общего белка сыворотки крови, сывороточного альбумина основной группы больных ЗН и контрольной группы «здоровых» людей соответствующего возраста. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (протокол №3 от 11.03.2023 г.).

Основную группу составили 84 пациента (46 мужчин и 38 женщин) Луганского республиканского клинического онкологического диспансера, проходивших лечение в 2023 году, у которых был диагностирован колоректальный рак – 43, рак желудка – 32, рак полости рта – 5, рак пищевода – 4. Возраст пациентов от 45 до 82 лет, средний возраст $65,56 \pm 8,05$ лет. Критерии включения в основную группу: 1 – опухоленосители – наличие ЗН эпителия желудочно-кишечного тракта; 2 – до начала специальных методов лечения; 3 – дефицит массы тела 15-30% от идеальной массы тела

соответственно полу, росту и возрасту. Критерии исключения из основной группы: 1 – пациенты с механической желтухой; 2 – пациенты 3 клинической группы, которые имели ЗН в прошлом; 3 – пациенты с удовлетворительным нутритивным статусом; 4 – больные сахарным диабетом.

Контрольную группу составили также 84 человека (46 мужчин и 38 женщин), у которых ЗН было исключено выполнением мультidetекторной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза на аппарате Toshiba “Activion 16” (TSX-031A) 64 среза с внутривенным контрастным усилением препаратом «ультравист-370» 100 мл, фиброгастродуоденоскопии при помощи эндоскопа Olympus GIF-XPE3, фиброколоноскопии с помощью Olympus CF-E3L по стандартным методикам подготовки и исследования. Возраст лиц контрольной группы от 37 до 84 лет, средний возраст - $62,11 \pm 9,37$ лет. Критерии включения в контрольную группу: 1 – отсутствовало ЗН на момент исследования по данным компьютерной томографии, эндоскопического исследования; 2 – отсутствовало ЗН в анамнезе. Критерии исключения из контрольной группы: 1 – наличие очаговых образований неустановленного характера в лёгких, печени, щитовидной железе, требующих динамического наблюдения; 2 – больные ОРЗ и пневмонией; 3 – больные с лимфаденопатией неустановленного генеза; 4 – лица, которые имели ожирение, сахарный диабет.

Лица основной и контрольной группы имели следующую сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, атеросклероз, остеохондроз, хронический гастрит, желчекаменную болезнь, мочекаменную болезнь. Все указанные заболевания были вне обострения и без осложнений.

ФСК готовились по С. Н. Шатохиной [9]. Забор крови из вены в количестве 5 мл выполняли утром натощак. Образцы крови центрифугировали с частотой 1000 оборотов в минуту (450g) в течение 10 минут для получения сыворотки. При помощи пипетки сыворотку крови наносили на новое предметное стекло таким образом, чтобы получилась капля диаметром 5-7 мм. Из одного образца сыворотки выполнялось 3 капли. Предметные стёкла помещались в сушильный шкаф на время высыхания капли (3-5 часов) при температуре $22-25^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности воздуха 65-75% без выраженных воздушных потоков. Структура полученных фаций изучалась при помощи светового микроскопа МБИ-4 с увеличением $20\times-160\times$, выполнялись фотографии фотоаппаратом “Olympus”. Хранились стеклопрепараты в том же помещении, уложенные в один слой в картонные коробки во избежание попадания

бытовой пыли. После анализа структуры фаций основной и контрольной группы остановились на регистрации следующих признаков: изгибы краевого кольца фации в виде буквы «М», особенности распределения матрикса в краевых конкрециях (ячейках) – «пустые кольца», добавочные и двойные конкреции. Все указанные признаки были качественные, достоверность определялась методом построения четырёхпольных таблиц и вычисления χ^2 .

Общий белок сыворотки крови определяли биуретовым методом с использованием реактива «Общий белок – ольвекс», уровень сывороточного альбумина определяли при помощи реактива «Альбумин – ольвекс», в основе действия которого лежит образование окрашенного комплекса альбумина с бромкрезоловым зелёным. Для определения достоверности различия уровня альбумина и общего белка между группами вычислялись $M \pm m$, t -критерий Стьюдента. Статистические вычисления выполнялись с использованием пакета программ “SPSS Statistics 17.0”.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ФСК больных основной группы выявлено, что они отличались от ФСК контрольной группы распределением матрикса в отдельных краевой зоны. У лиц со ЗН в отдельностях краевой зоны матрикс коричнево-чёрного вещества был распределён неравномерно, что привело к формированию добавочных конкреций, пустых колец, двойных конкреций (Рис. 1а, Рис. 1б, Рис. 2 соответственно) в отдельностях краевой зоны. Так, «добавочной конкрецией» назвали белый пустой промежуток в стороне от истинной конкреции ячейки (Рис. 1а).

При увеличении пустого промежутка последний занимал почти всю ячейку. Тогда оставалась узкая полоска матрикса, которая окружала конкрецию в виде «пустого кольца» (Рис. 1б).

Неравномерное распределение матрикса отдельностей краевой зоны ФСК больных основной группы привело к образованию вокруг конкреций одного-двух белых колец, которые имели собственную лучистость. Данное явление назвали «двойной конкрецией» (Рис. 2).

ФСК лиц контрольной группы характеризовались равномерным распределением матрикса в отдельностях краевой зоны, добавочные конкреции и пустые кольца встречались гораздо реже, а двойные конкреции в ФСК контрольной группы не встречались совсем (табл. 1).

При сравнении ФСК исследуемых групп обнаружен ещё один признак отличия, не связанный с распределением матрикса в ячейках. Он заключался в особенности аркообразных трещин образовывать М-образные изгибы и выходить на

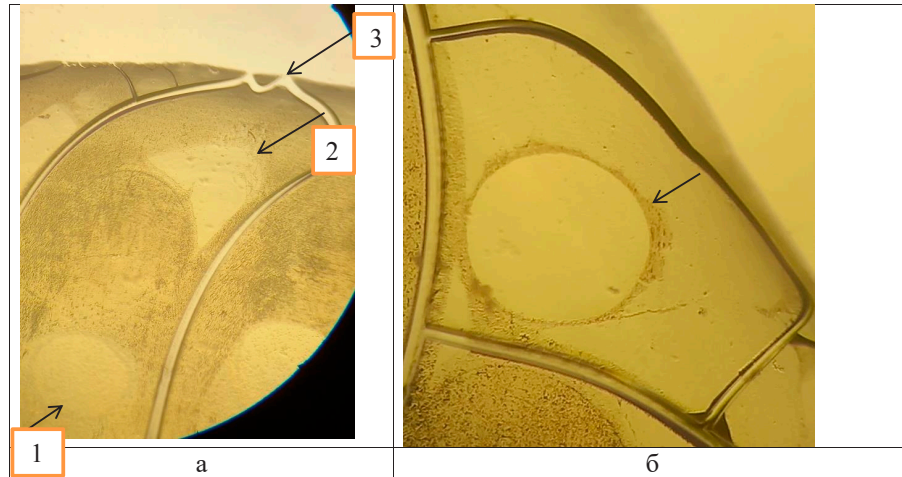


Рис. 1. Строение отдельных частей краевой зоны ФСК основной группы. а) наличие добавочной конкреции, стрелками обозначены 1-основная конкреция, 2 – добавочная конкреция, 3 - М-образный изгиб аркообразной трещины; б) наличие пустого кольца – обозначено стрелкой (нативно, ув. x 60).

Fig. 1. The marginal zone separations structure of the main group blood serum facies. a) the presence of an additional concretion, the arrows indicate 1-the main concretion, 2 – the additional concretion, 3 - the M-shaped bend of the arch-shaped crack; b) the presence of an empty ring - indicated by an arrow (native, magnification x 60).

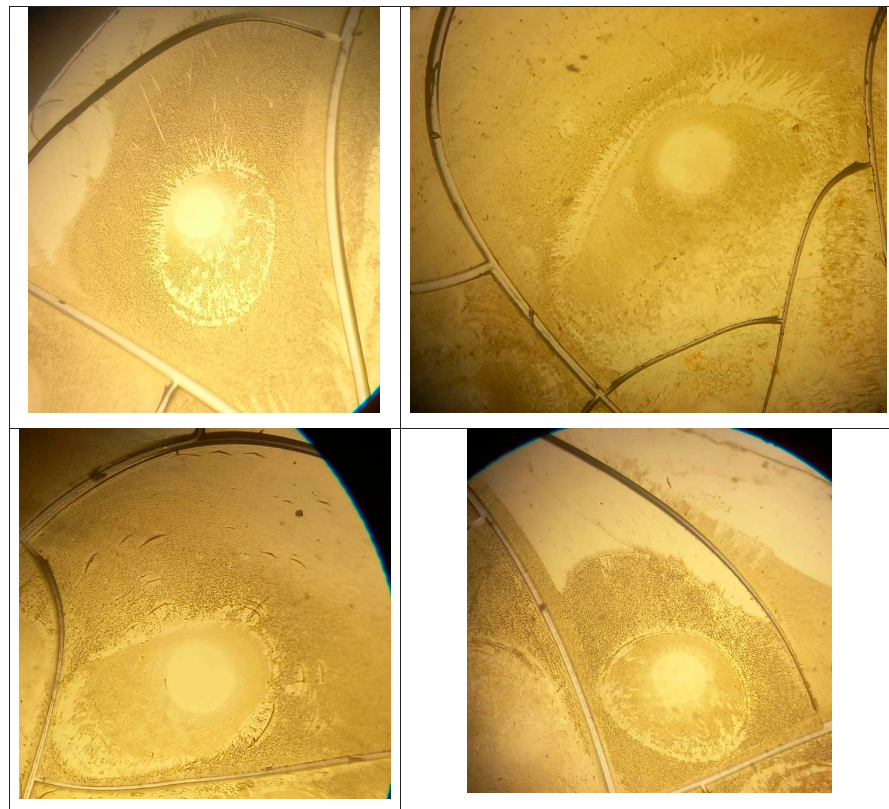


Рис. 2. Наличие двойной конкреции. В центре отдельности расположена конкреция, вокруг которой имеется белая окружность из разряда матрикса, которая имеет собственные лучевые структуры (нативно, ув. x 60).

Fig. 2. The presence of a double concretion. A concretion is located separately in the center, around which there is a white circle from the matrix discharge, which has its own radial structures (native, magnification x 60).

Таблица 1. Частоты исследуемых признаков в ФСК основной и контрольной группы.
Table 1. The frequencies of the studied signs in the blood serum facies of the main and control groups.

Название признака	Основная группа, n=84, абс. (%)	Контрольная группа, n=84, абс. (%)	χ^2	p
Добавочные конкреции	66 (78,6%)	16 (19,0%)	59,558	p<0,001
Пустые кольца	39 (46,4%)	6 (7,1%)	33,054	p<0,001
Двойные конкреции	75 (89,3%)	-	135,484	p<0,001
М-образные изгибы аркообразных трещин	41 (48,8%)	12 (14,3%)	23,181	p<0,001

край фации (рис. 1а), что в ФСК основной группы встречалось в три раза чаще, чем в ФСК контрольной группы (табл. 1).

При определении уровня общего белка сыворотки крови и уровня сывороточного альбумина

отмечали закономерное снижение показателей у больных основной группы. В основной группе общий белок был на 13,9% ниже, сывороточный альбумин – на 17,7% ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Уровень общего белка и сывороточного альбумина в исследуемых группах.
Table 2. The level of total protein and serum albumin in the study groups.

Биохимический показатель	Основная группа, M±m, г/л	Контрольная группа, M±m, г/л	t-критерий Стьюдента	p
Общий белок	63,29±8,19	73,54±8,55	7,8	p<0,01
Сывороточный альбумин	32,51±7,65	39,51±3,51	7,3	p<0,01

В результате исследования определяется соответствие между гипоальбуминемией и опустошением краевых отделностей ФСК – наличием двойных, добавочных конкреций и пустых колец.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неравномерное распределение матрикса в отделностях краевой зоны ФСК, образование пустошей и белых ободков, связываем с гипо- и диспротеинемией у пациентов со ЗН.

Общеизвестные фракции сывороточных белков образуются в результате диффузии белковых молекул на бумаге или полиакриламидном геле. Скорость диффузии зависит от заряда и массы молекул. При клиновидной дегидратации фация на ранних стадиях своего формирования радиальными трещинами делится на отделности, аналогичные ячейкам Бенара, в которых центробежные и центростремительные потоки разделяют вещества, относя полимеры и крупные молекулярные агрегаты на периферию, а соли и мелкие молекулы-мономеры – в центр ячейки. Таким образом, при клиновидной дегидратации происходит своеобразное фракционирование белково-солевых агрегатов на стекле.

При анализе других особенностей фаций, таких как тип строения фации, наличие языков

Арнольда, токсических бляшек – достоверных отличий частот признаков между группами не получили. У-образные трещины внутри конкреций, описанные как признак ЗН [10], наблюдали лишь в 2 случаях ФСК основной группы. Так как они возникли не в первый день изучения фаций, после открытого нахождения стеклопрепаратов в помещении, связываем их появление с запылением препаратов.

ВЫВОДЫ

1. ФСК больных ЗН характеризовались неравномерным распределением матрикса в отделностях краевой зоны с образованием двойных, добавочных конкреций и пустых колец. Двойные конкреции отсутствовали во всех образцах ФСК контрольной группы, что позволяет рассматривать данный признак как диагностический при ЗН.
2. Указанные признаки объясняем гипопро-теинемией и диспротеинемией у больных ЗН.
3. М-образная деформация аркообразных трещин ФСК больных ЗН встречалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ранняя диагностика злокачественных новообразований: методические рекомендации. 2021. URL: http://irkmedprof.ru/images/2021/docs/Ранняя_диагностика_злокачественных_новообразований.pdf. (Дата обращения: 03.01.2024).
2. Ерлыкина Е. И., Копытова Т. В., Алясова А. В., Горшкова Т. Н., Терентьев И. Г., Пименов В. Г., Евдокимов И. И., Обухова Л. М. Интегральный анализ биохимических параметров плазмы крови как средство оптимизации диагностики злокачественных новообразований эпителиальных тканей. *Современные технологии в медицине*. 2013;5(3):51-56.
3. Линёв К. А., Торба А. В., Тананакина Т. П., Замуруева Е. А. Раковая интоксикация и структурные изменения фазы сыворотки крови при злокачественных новообразованиях (обзор литературы). *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2021;30(2):172-180.
4. Обухова Л. М., Ерлыкина Е. И., Копытова Т. В. Белки плазмы крови и свободнорадикальная активность при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей. *Вестник Удмуртского университета*. 2017;27(3):380-385.
5. Клиническая лабораторная диагностика. Интерпретация результатов лабораторных исследований: учебное пособие. Под ред. Канской Н. В.: Томск, Сибирский государственный медицинский университет; 2015. URL: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/2410/1/tut_ssmu-2015-17.pdf. (Дата обращения: 03.01.2024).
6. Захарова Г. П., Шабалин В. В., Донская О. С. Функциональная морфология как основа системного подхода к исследованию биологических жидкостей. *РМЖ*. 2017;6:430-434.
7. Обухова Л. М., Контрощикова К. Н. Определение локализации групп белков в высохшей капле сыворотки крови при помощи красителей. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2008;3: 116-119.
8. Краевой С. А., Колтовой Н. А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожилокостей. М.;2013. URL: <https://www.ikar.udm.ru/files/pdf/sb53-1-1.pdf> (Дата обращения: 05.01.2024).
9. Кулинич С. И., Дементьев К. А. Метод клиновидной дегидратации сыворотки крови в оценке степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010;6(76)-2:43-46.
10. Обухова Л. М., Алясова А. В., Контрощикова К. Н., Терентьев И. Г., Горшкова Т. Н., Никифорова О. Н. Структурные и биохимические характеристики плазмы крови человека при эпителиальных злокачественных опухолях. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(4):27-30.

REFERENCES

1. Early diagnosis of malignant neoplasms: methodological recommendations. 2021. (In Russ.). URL: http://irkmedprof.ru/images/2021/docs/Ранняя_диагностика_злокачественных_новообразований.pdf. (Accessed: Jan 3, 2024).
2. Erlykina E. I., Kopytova T. V., Alyasova A. V., Gorshkova T. N., Terentiev I. G., Pimenov V. G., Evdokimov I. I., Obukhova L.M. Integral analysis of blood plasma biochemical parameters as an optimizing diagnostic technique of epithelial tissue malignant neoplasms. *Modern technologies in medicine*. 2013;5(3):51-56. (In Russ.).
3. Linyov K. A., Torba A. V., Tananakina T. P., Zamurueva E. A. Cancer intoxication and structural blood serum phase changes in malignant neoplasm (literature review). *Archives of clinical and experimental medicine*. 2021;30(2): 172-180. (In Russ.).
4. Obukhova L. M., Erlykina E. I., Kopytova T. V. Blood plasma proteins and free radical activity of neoplasm tumors of epithelial tissues. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta*. 2017;27(3):380-385. (In Russ.).
5. Clinical laboratory diagnostics. Interpretation of laboratory research results: a textbook. Kanskaya N. V., eds. Tomsk: Siberian State Medical University; 2015. (In Russ.). URL: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/2410/1/tut_ssmu-2015-17.pdf. (Accessed: Jan 3, 2024).
6. Zakharova G. P., Shabalin V. V., Donskaya O. S. Functional morphology as the basis for systemic approach to the biologic fluids investigation. *Russian medical journal*. 2017;6:430-434. (In Russ.).
7. Obuhova L. M., Kontorshchikova K. N. Dye-determined protein group localization in a blood serum dried drop. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2008;3:116-119. (In Russ.).
8. Kraevoy S. A., Koltov N. A. Diagnostics by a drop of blood. Crystallization of biofluids. Moscow; 2013. (In Russ.). URL: <https://www.ikar.udm.ru/files/pdf/sb53-1-1.pdf>. (Accessed: Jan 5, 2024).
9. Kulinich S. I., Dementyev K. A. Method of pelvic inflammatory disease severity evaluating using wedge-shaped dehydration. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 6(76)-2: 43-46. (In Russ.).
10. Obuhova L. M., Alyasova A. V., Kontorschikova C. N., Terentyev I. G., Gorshkova T. N., Nikiforova O. N. Structural and biochemical characteristics of human blood plasma in epithelial malignant tumors. *Journal of New Medical Technologies*. 2011; 18(4): 27-30. (In Russ.).

РАСШИРЕНИЕ СОБИРАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Слободян Е. И., Мурadosилова Л. И., Говдалиук А. Л., Эсатова З. 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: Слободян Елена Иркиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elenaslobod@gmail.com

For correspondence: Elena I. Slobodian, MD, Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, 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: elenaslobod@gmail.com

Information about authors:

Slobodian E. I., <http://orcid.org/0000-0003-0720-5001>

Muradosilova L. I., <https://orcid.org/0000-0003-0076-2032>

Govdaliuk A. L., <http://orcid.org/0000-0001-9203-5929>

Esatova Z. E., <https://orcid.org/0009-0006-3805-5711>

РЕЗЮМЕ

Расширение собирательной системы почек – наиболее распространенное состояние со стороны мочевыделительной системы в практике педиатра. В большинстве случаев оно является преходящим и проходит спонтанно, поскольку связано с анатомо-физиологическими особенностями мочевыводящих путей у новорожденных. Дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) также может являться проявлением большого числа патологических состояний – обструктивных уропатий, которые нуждаются в диагностике и лечении. Перед врачом – педиатром стоит сложная задача, связанная с дифференциальной диагностикой, в первую очередь, физиологического и патологического расширения ЧЛС. В обзоре освещены анатомо-физиологические особенности ЧЛС у новорожденных, указаны критерии нормального и патологического расширения ЧЛС по данным ультразвукового определения передне-заднего размера лоханки. Определены причины аномального расширения ЧЛС, триггеры со стороны матери, возможные последствия, описана клиническая картина. Ввиду того, что в современной клинической практике используются несколько терминов для обозначения расширения ЧЛС: пиелозктазия, пиелокаликотктазия, гидрокаликот, гидронефроз – освещены проблемы терминологии. Значительное внимание уделено классификации Urinary tract dilation, которая объединяет все значимые отклонения в органах мочевой системы, включая почки. Представлен алгоритм постнатальной диагностики и наблюдения детей с антенатально выявленным расширением ЧЛС. Указано, что наблюдение за детьми с диагностически значимым расширением ЧЛС должно быть персонализированным и основываться на рекомендациях нефролога, уролога или обоих специалистов. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Scopus и открытом доступе сети Интернет по следующим сочетаниям ключевых слов: расширение мочевых путей, пиелозктазия, гидронефроз, мочевыделительная система. Хронологические границы поиска: 2010-2023 годы.

Ключевые слова: расширение чашечно-лоханочной системы, мочевыводящие пути, дети.

DILATATION OF THE RENAL COLLECTING SYSTEM IN CHILDREN IN PEDIATRIC PRACTICE

Slobodian E. I., Muradosilova L. I., Govdaliuk A. L., Esatova Z. E.

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

SUMMARY

Dilatation of the renal collecting system is the most common condition of the urinary system in pediatric practice. In most cases, it is transient and resolves spontaneously, since it is associated with the anatomical and physiological characteristics of the urinary tract in newborns. Dilatation of the pyelocaliceal system can also be a manifestation of a large number of pathological conditions – obstructive uropathy, which require diagnosis and treatment. A pediatrician is faced with a difficult task associated with differential diagnosis, first of all, of physiological and pathological dilatation of the pyelocaliceal system. The review highlights the anatomical and physiological features of the pyelocaliceal system in a newborn, the criteria for normal and pathological dilatation of the pyelocaliceal system according to ultrasound determination of the anteroposterior size of the pelvis. The reasons for the abnormal dilatation of the pyelocaliceal system, maternal triggers, possible consequences were determined, and the clinical picture was described. Due to the fact that in modern clinical practice several terms are used to indicate dilatation of the pyelocaliceal system: pyeloectasia, pyelocalicoectasia, hydrocalycosis, hydronephrosis - terminology problems are described. Considerable attention is paid to classification of Urinary tract dilation, which combines all significant abnormalities in the organs of the urinary system, including the kidneys. An algorithm for postnatal diagnosis and observation of children with antenatally identified pyelocaliceal

system's dilatation is presented. It is indicated that monitoring of children with diagnostically significant pyelocaliceal system's dilatation should be personalized and based on the recommendations of a nephrologist, urologist or both specialists. The literature search was carried out in Russian and English in databases eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Scopus and open access to the Internet using the following combinations of keywords: dilatation of the urinary tract, pyeloectasia, hydronephrosis, urinary system. Chronological search boundaries: 2010-2023.

Key words: pyelocaliceal system's dilatation, urinary tract, children.

Расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) у детей является наиболее распространенным состоянием, выявляемым при проведении скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) или УЗИ по медицинским показаниям. По данным отечественных авторов расширение ЧЛС выявлялось при плановых обследованиях с ультразвуковой визуализацией почек в 24,2% у детей в первые месяцы жизни и 3,8% у дошкольников, что составляло 87% и 64%, соответственно, всей выявленной патологии [1].

Постнатально диагностированное расширение ЧЛС может быть следствием антенатально выявленных структурных аномалий почек. Дилатация ЧЛС плода – наиболее распространенная патология, диагностируемая при УЗИ в 2–3% всех беременностей [2]. Это состояние в 36–80% случаев является преходящим и проходит спонтанно [3-5]. Причем, примерно одна треть, антенатально диагностированных расширений ЧЛС, разрешается до рождения. Более 50% случаев, сохраняющихся в послеродовом периоде, в конечном итоге так же разрешаются, а еще 40–45% улучшаются или стабилизируются в течение первых 3 лет жизни [6-8].

В остальных случаях дилатация сохраняется или САКУТ-синдром (congenital anomalies of kidneys and urinary tract – врожденные аномалии почек и мочевых путей) диагностируется постнатально [9], его риск увеличивается с увеличением степени антенатальной дилатации [10]. На современном этапе развития медицинской науки внутриутробная оценка состояния почек и мочевыводящих путей плода является информативной и позволяет дифференцировать патологическое и транзиторное расширение ЧЛС [11].

Расширение ЧЛС является проявлением большого числа патологических состояний – обструктивных уropатий, которые нуждаются в диагностике и лечении. Если диагностически значимые урологические отклонения не были обнаружены с помощью пренатального УЗИ и впоследствии не были устранены, то могут проявиться в более позднем возрасте ренальной инфекцией, артериальной гипертензией и даже почечной недостаточностью. Примерно у 14–21% новорожденных с антенатальной дилатацией ЧЛС после рождения диагностируют стеноз пиело-уретрального сегмента (ПУС), обструкцию уретеро-везикально-

го сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), клапаны задней уретры [12].

Дифференциальная диагностика патологических и физиологических состояний, проявляющихся расширением ЧЛС, оценка степени ее выраженности и тактика ведения является актуальной проблемой современной педиатрии, урологии и нефрологии [13-16].

Целью данного обзора является изучение, анализ и систематизация информации о расширении собирательной системы почек у детей.

Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Scopus и открытом доступе сети Интернет по следующим сочетаниям ключевых слов: расширение мочевых путей, пиелоэктазия, гидронефроз, мочевыводительная система. Хронологические границы поиска: 2010-2023 годы.

Строение чашечно-лоханочной системы.

ЧЛС – экскреторное «дерево» почки. Она осуществляет как накопительную, так и эвакуаторную функции и является частью ее коллекторной системы. Моча, образовавшаяся в почке, выделяется через сосочки в малые чашечки, которые впадают в большие чашечки и переходят в лоханку посредством более суженной части – шейки. Лоханка представляет собой воронкообразную полость, образующуюся при слиянии больших и малых чашечек почки, выходящую через ворота почки и впадающую в мочеточник. Нормальное строение почечной лоханки вариабельно.

Существуют 3 типа строения лоханки, который определяется по отношению к почечному синусу: внутрпочечный, внепочечный и смешанный, который встречается чаще всего [17].

К внутрпочечному типу относятся все виды лоханок, расположенные внутри почечного синуса и прикрытые почти со всех сторон почечной паренхимой. Внепочечные виды лоханки большей своей массой выходят за пределы синуса. В зависимости от варианта строения почечной лоханки зависит степень риска повреждения паренхимы почек. Наиболее высок он у лиц с внутрпочечной конфигурацией лоханки ввиду ее низкой податливости. При внепочечном строении лоханки, напротив, даже при незначительном повышении внутрлоханочного давления, она сравнительно быстро расширяется, что защищает

почечную паренхиму и снижает риск ее повреждения. Расширение чашечек – неблагоприятный прогностический признак, поскольку их дилатация подразумевает более высокую вероятность развития гидронефротической трансформации. Это происходит из-за более низкой пластичности и расширяемости почечных чашечек в сравнении с лоханкой.

Почему расширение ЧЛС возникает у здоровых детей?

Расширение ЧЛС возникает у здоровых детей и в большинстве случаев не является патологией, поскольку мочевыводящие пути (МВП) при рождении не являются достаточно зрелыми. Почечные лоханки развиты хорошо, однако, они широкие, стенки их тонкие и гипотоничные из-за слабого развития эластических и мышечных волокон. Лоханки у 90-91 % детей при рождении и до 5 лет располагаются внутрипочечно (у взрослых – 36%), так как почечный синус выражен слабо. Мочеточники отходят от лоханок под прямым углом. Они относительно большего диаметра, чем у взрослых, гипотоничны, имеют извилистый ход, выражена складчатость их слизистой оболочки, более подвижны, легко смещаемы, имеют перегибы. Дистальный отдел, лежащий непосредственно в стенке и в подслизистом слое мочевого пузыря, короткий, но с возрастом удлиняется, достигая максимума к 10–12 годам. В связи со слабым развитием мышечного слоя в первые годы жизни не наблюдается четких сократительных движений ЧЛС и мочеточников, что в сочетании с их гипотонией создает условия для застоя мочи даже у здоровых детей. Вышеперечисленные особенности строения мочевыделительной системы у детей являются физиологическими и нивелируются в процессе роста и развития ребенка – их надо учитывать, но не лечить! Однако помнить, что они предрасполагают к уростазу и, при воздействии различных триггеров, могут способствовать развитию, например, инфекции мочевой системы (ИМС). А короткий внутрипузырный сегмент мочеточника, слабое развитие мышечных волокон в области устьев мочеточников предрасполагают к развитию ПМР. Таким образом, расширение ЧЛС у части детей рассматривается, как состояние лоханки, сопровождающееся ее дилатацией и гипокинезией, без нарушения функции почки и имеет четкие критерии при инструментальных исследованиях [1; 17-20].

Какие размеры ЧЛС являются нормой?

По данным УЗИ, проведенного антенатально, физиологически допустимой дилатацией ЧЛС является передне-задний размер (ПЗР) лоханки плода менее 4 мм до 27 недели гестации и менее 7 мм с 28 недели гестации. По данным постнатального УЗИ, изолированное (без расширения

чашечек) расширение ПЗР лоханки до 10 мм не является патологией. Данные критерии должны быть строго учтены, особенно при назначении исследований, связанных с лучевой нагрузкой и введением рентгенконтрастных веществ, чтоб, с одной стороны, избежать необоснованной гипердиагностики, а с другой – не пропустить диагностически значимую уропатию [16; 21].

Что приводит к аномальному расширению ЧЛС?

Расширение ЧЛС может быть обусловлено многими причинами: врожденными пороками развития мочевыводящей системы (МВС), приводящими к нарушению уродинамики верхних или нижних мочевых путей, ПМР, ИМС, повышенной водной нагрузкой.

Патологическое расширение ЧЛС и приводящие к нему врожденные обструктивные заболевания мочевых путей, обусловлены нарушением активности генов, экспрессируемых в верхних и нижних мочевых путях и ответственных за развитие той или иной структуры. Вовлеченные гены кодируют гладкомышечные, нервные или уротелиальные молекулы или управляют факторами транскрипции, которые их регулируют [22].

Наиболее значимыми периодами эмбриогенеза в формировании пороков МВС являются 9-13 недели внутриутробного развития. Например, патология расположения почек, ретроилиакальный и ретрокавальный мочеточник, его высокое отхождение, эктопия устьев мочеточников, наличие стриктур или клапанов на его протяжении, недоразвитие слизистой или мышечной оболочки, что может привести к его обструкции, формируются на 9-12-й неделе гестации. Чуть позже, с 13 недели внутриутробного развития, возможны диспластические изменения тканей, укорочение или удлинение мочеточника, формирование его извилистости, недостаточности иннервации и нарушение перистальтической активности [23-25].

Анатомические препятствия оттоку мочи разделяют на 5 групп: находящиеся в мочеиспускательном канале и мочевом пузыре; расположенные по ходу мочеточника, но вне его просвета; вызванные отклонением в положении и ходе мочеточника; существующие в просвете самого мочеточника или полости лоханки; располагающиеся в стенке мочеточника или лоханки [26].

Среди причин органической обструкции почек и значительного расширения ЧЛС ведущая роль (45,96%) принадлежит стенозу ПУС мочеточника. Основное место (82,93%) среди причин функциональной обструкции занимают нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП) [13].

Какие факторы со стороны матери являются триггерами расширения ЧЛС у ребенка?

Поскольку почки развиваются медленно на протяжении большей части антенатального периода, особый интерес представляет их восприимчивость к воздействию внутриутробной среды. Материнская среда до, во время и после рождения может оказывать существенное влияние на эпигенетическом ребенке [27].

В работе Сергеевой Е. В и соавт. было показано, что определенное значение в развитии врожденных пороков развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) у детей имеют следующие факторы: возраст матерей старше 35 лет, отягощенный акушерский анамнез, отягощенный гинекологический анамнез, преэклампсия, обострение оппортунистических инфекций во время беременности, наличие хронической фетоплацентарной недостаточности, прием беременными различных препаратов, влияющих на развитие плода (аминогликозидов, циклоспорина А, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, простагландинов, дексаметазона, фуросемида, циклофосфида и др.), существующий или гестационный сахарный диабет, острые респираторные инфекции в течение беременности, протекающие с фебрилитетом, нефрологическая патология у матери, пассивное курение во время беременности. Полученные результаты показывают необходимость оптимизировать наблюдение за женщинами группы риска по развитию ВПР ОМС, имеющими отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, заболевания почек, особенно в возрастном периоде после 35 лет [28].

По мнению Wood-Bradley RJ et al внутриутробное развитие почек характеризуется быстрым синтезом клеток, поэтому развивающийся плод имеет особенно высокую потребность в питательном субстрате. Неоптимальное питание матери во время беременности приводит к нарушению экспрессии генов, ответственных за внутриутробное развитие, что, вероятно, лежит в основе программирования нарушений в структуре и физиологии почек ребенка [27].

Также значительную роль играет антропогенный прессинг и профессиональные вредности родителей: работа с источниками излучения или проживание в регионе с радиоактивным загрязнением, длительный контакт с токами высокой и сверхвысокой частоты, химическими реактивами [29].

Последствия патологического расширения ЧЛС.

Вне зависимости от первопричины, при значительном расширении ЧЛС за счет увеличения внутрилоханочного давления происходит развитие адаптивных гемодинамических, биохимических, клеточных и молекулярных изменений, повреждающих паренхиму почек ремоделированию и,

как следствие, возможно развитие хронической болезни почек (ХБП) с исходом в нефросклероз. В итоге страдает наиболее важная функциональная часть почки – ее корковое вещество. Его нормальная толщина у младенцев составляет > 3 мм, а истончение и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки означает значительный риск повреждения почек, уменьшение количества функционирующих нефронов и ухудшение функции. Утрата более половины коры (толщина коры < 1,5 мм) чаще всего связана с ее атрофией и является необратимой. Мозговое вещество почки еще более податливо и быстрее подвергается компрессии в сравнении с корковым веществом. В зависимости от степени нарушений уродинамики, дилатации ЧЛС и временного интервала объем мозгового вещества уменьшается с утратой пирамидальной структуры. Нижний предел нормальной толщины почечной паренхимы составляет 7,5 мм в неонатальном периоде, 8 мм в возрасте 1 года и 10 мм в возрасте 2 лет [30-35].

При долгосрочном наблюдении необратимое поражение почек диагностируется примерно у 40% детей с умеренным или тяжелым расширением ЧЛС, однако артериальная гипертензия, протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) наблюдаются не часто (0–5%). У детей с легкой формой отдаленные результаты хорошие [36] и потребность в хирургическом вмешательстве невелика и составляет от 0 до 2% [37-39].

Проблемы терминологии.

В современной клинической практике используются несколько терминов для обозначения расширения ЧЛС: пиелозктазия, пиелокаликотктазия, гидрокаликот, гидронефроз.

Гидронефроз – это стойкое и прогрессивно нарастающее расширение чашечно-лоханочной системы, сопровождающееся нарушением оттока мочи из почки в проксимальные отделы мочеточника [40]. Именно такое определение гидронефроза, вне зависимости от возрастной категории, дано в клинических рекомендациях «Гидронефроз» 2023 года, одобренных МЗРФ [41]. Под термином «гидронефроз» отечественные урологи подразумевают стойкое расширение ЧЛС вследствие нарушения проходимости ПУС различного генеза, приводящее к нарушению оттока мочи и расширению ЧЛС почки [42]. Исходя из используемых в отечественной и мировой практике классификаций данного состояния, следует, что начальные стадии гидронефроза протекают без повреждения паренхимы и без ухудшения функции почек и классифицируются, как пиелозктазия.

Таким образом, пиелозктазия – это обратимая дилатация лоханки (без расширения чашечек),

без истончения паренхимы и нарушения функции почки.

Пиелокаликоектазия – расширение лоханки, больших и/или малых чашечек.

Гидрокаликоз (каликоектазия) – расширение отдельной почечной чашечки вследствие обструкции ее воронки.

Классификации расширений ЧЛС.

Ни одна из используемых на современном этапе классификаций не являются золотым стандартом, поскольку все они основаны на субъективных параметрах и зависят от многих факторов при определении тяжести дилатации ЧЛС [43; 44].

В 1969 академиком Н.А. Лопаткиным [45] была создана наиболее распространенная в нашей стране классификация расширения ЧЛС, где рассматривается 3 стадии гидронефроза: 1-я стадия – начальный гидронефроз, характеризующийся пиелоектазией без развития значимого гидрокаликоза и нарушения функции почки; 2-я стадия – ранний гидронефроз, при котором расширение ЧЛС сопровождается ухудшением функции почки; 3-я (А и Б) стадия – терминальный гидронефроз, характеризующийся значительным расширением чашечно-лоханочной системы и существенным снижением почечной функции. 3А стадия гидронефроза потенциально обратима, при 3Б стадии гидронефроза почечная паренхима атрофируется; изменения необратимы.

В 1993 г. была опубликована классификация Американского общества фетальных урологов (SFU). Любое расширение ЧЛС по данным этой классификации является гидронефрозом [46], однако в ней не учитываются состояние паренхимы почки, мочеточников и мочевого пузыря.

Классификация «Antero-posterior Diameter of Renal Pelvis» (APDRP) представляет собой количественную оценку дилатации лоханки на основе измерения ее максимального передне-заднего размера (ПЗР) при УЗИ в поперечной плоскости проекции ворот почки [47]. По значениям ПЗР лоханки на различных сроках гестации классифицирует антенатальный гидронефроз (легкой, средней и тяжелой степени). В постнатальном периоде на основе оценки ПЗР лоханки и классификации SFU выделяют легкую, умеренную и тяжелую степень гидронефроза: Легкая степень: ПЗР <20 мм или SFU I-II степени; Умеренная степень: ПЗР в диапазоне 20-30 мм или SFU III степени; Тяжелая степень: ПЗР >30 мм или SFU IV степени.

В 2007 году турецким урологом А. Onen [30] создана модификация системы оценок SFU. По сравнению с ней, система Open включает две категории изменений в почках. Первая – расширение ЧЛС, вторая, наиболее важная категория – качество почечной паренхимы (толщина и внешний

вид). Эта система классификации делит истончение почечной паренхимы на две степени: медулярное истончение и кортикальное истончение. Кроме того, в этой системе оценок учитывается внешний вид паренхимы (эхогенность, кортикальные кисты, кортикомедулярная дифференцировка), свидетельствующий о поражении почек

По данным анкетирования, распространенного онлайн через платформу GoogleForm в 2018–2019 гг., среди детских урологов и хирургов оказались наиболее предпочтительны системы SFU и APD из-за их простоты и доступности [43].

В 2014 г. в США, было созвано согласительное совещание, на котором было предложено единое описание дилатации мочевого тракта, которое можно было бы применять как пре-, так и постнатально, выработан стандартизированный алгоритм перинатальной оценки состояния ЧЛС, основанный на сонографических критериях и создана еще одна классификация - классификация Urinary tract dilation (UTD).

Классификация UTD представляет наиболее новую комбинацию классификаций SFU, APD и Open, вполне возможно, что со временем классификация UTD может стать универсальной [43; 48].

Она объединяет все значимые отклонения в ОМС, включая почки (ПЗР почечной лоханки, центральную и периферическую дилатацию чашечек, почечную паренхиму), мочеточник и мочевой пузырь. Она описывает состояние МВС как пре-, так и постнатально, предназначена для стратификации рисков и клинических исходов у детей с постнатальными уropатиями. В ее основе лежат доступные ультразвуковые признаки (Таблица 1).

При антенатальном исследовании используется еще один признак – объем амниотической жидкости, а для описания антенатальной патологии используется код А [21].

Все случаи пренатально выявленных изменений, выходящих за рамки нормативных значений, классифицируют либо в группу низкого риска – А1, либо в группу повышенного риска А2 – А3 по постнатальному формированию обструктивных уropатий (Таблица 2).

Высокий риск клинически значимого расширения ЧЛС определяют значения ПЗР лоханки: более 10 мм до 28 недели и более 15 мм после 28 недели гестации [21].

В исследовании Hui Zhang et al. [49] показана корреляция между дилатацией ЧЛС плода и послеродовыми урологическими нарушениями с помощью системы классификации UTD. Так, по данным антенатального обследования 70,6% расширений ЧЛС были классифицированы как UTD степени А1 (легкий гидронефроз), 29,4% – UTD А2–3 степени (гидронефроз от умеренной до тя-

Таблица 1. Параметры УЗИ, включенные в систему классификации UTD.
Table 1. Ultrasound parameters included in the UTD classification system.

№ п/п	Параметры	Примечание
1	ПЗР лоханки почки	Измеряют максимальный размер интратрениальной части лоханки на поперечном срезе
2	Расширение больших чашечек малых чашечек	С обязательным указанием, вовлечены только центральные чашечки или и центральные, и периферические
3	Толщина паренхимы	Субъективная оценка
4	Состояние паренхимы почки	Эхогенность оценивается при сравнении с прилежащими органами (печенью для правой почки, селезенкой – для левой), описывают наличие кортикальных кист и кортико-медуллярной дифференцировки
5	Мочеточник	Расширение мочеточников – транзиторное расширение до 4 мм постнатально считается физиологическим, ≥ 4 мм – патологическим
6	Мочевой пузырь	Аномалии мочевого пузыря – утолщение стенок, расширение задней уретры, уретероцеле, дивертикулы и др.

Примечание: ПЗР – передне-задний размер.

Таблица 2. Стратификация риска по данным антенатального УЗИ
Table 2. Risk stratification according to antenatal ultrasound data

Стратификация риска	Риск отсутствует		Низкий риск А1		Повышенный риск А2-А3	
	16-27 недель	≥ 28 недель	16-27 недель	≥ 28 недель	16-27 недель	≥ 28 недель
ПЗР лоханки	ПЗР <4 мм	ПЗР <7 мм	ПЗР 4-7мм	ПЗР 7<10мм	ПЗР ≥ 7 мм	ПЗР ≥ 10 мм
Другая патология ОМС	Патология отсутствует		Отсутствие расширения чашечек или изолированное расширение больших чашечек		Расширение малых чашечек Недостаточная толщина паренхимы Измененная структура паренхимы Расширение мочеточника Анатомические нарушения со стороны мочевого пузыря Маловодие	

Примечание: ПЗР – передне-задний размер, ОМС – органы мочевой системы.

желой степени). После рождения у всех 70,6% детей со степенью А1 были нормальные ультразвуковые показатели МВС. Дети со степенью UTD А2–3 имели стойкие нарушения со стороны МВС по данным послеродовой оценки, классифицированные как степень UTD P1 (легкий гидронефроз) в 17,6%, степень UTD P2 (умеренный гидронефроз) в 5,9% и UTD P3 степени (тяжелый гидронефроз) в 5,9%.

Ретроспективное когортное исследование С А Green et al. [50] показало, что из 100% диа-

гностированных расширений МВП во 2 триместре беременности, только у 43% была выявлена персистирующая дилатация МВП в 3 триместре беременности, а частота постнатальной патологии ОМС составила 17% и 45%, соответственно. Наиболее частым постнатальным диагнозом была транзиторная дилатация МВП (76%).

Еще одно ретроспективное наблюдение, охватившее пятилетний период (с 2015 по 2020 годы), в котором, по данным УЗИ третьего триместра, среди 527 аномалий плода у

103 детей имело место расширение МВП. При послеродовом наблюдении UTD P2–P3 наблюдались только у 2% детей, имевших UTD A1 и 40,9% при A2-3, соответственно. В 19 случаях имело место прогрессирующее расширение мочевых путей (от A1 до A2–3), что составило 43% окончательной категории UTD A2–3. Постнатально среди них хирургическому лечению подверглись 8 (42%) детей, нарушение функции почек наблюдалось в 7 случаях (36,8%), рецидивирующая ИМП диагностирована у 8 (42%) пациентов [51].

Таким образом, у подавляющего большинства детей с антенатально выявленной дилатацией ЧЛС наблюдается ее спонтанное нивелирование, связанное с морфофункциональным созреванием и ростом ребенка. Спонтанное разрешение расширения ЧЛС определяется как отсутствие клинических проявлений заболевания с восстановлением нормальной ультразвуковой картины или уменьшение ПЗР лоханки менее 10 мм [21]. И, тем не менее, дети с пренатально выявленным расширением ЧЛС должны регулярно наблюдаться в раннем послеродовом периоде [52].

При постнатальном выявлении дилатации мочевых путей предложено использовать трехступенную стратификацию риска, для ее описания используется код Р.

Группа P1 – группа низкого риска, характеризуется значениями ПЗР лоханки от 10 до 15 мм.

В этой группе допустимо расширение больших (центральных) чашечек. К группе P2 – промежуточного риска относят новорожденных, у которых ПЗР лоханки более 15 мм, имеет место расширение больших и малых чашечек, возможна визуализация расширенного мочеточника. (Рис. 1). Поскольку дилатация малых (периферических) чашечек значительно повышает степень риска, то такой ребенок должен быть автоматически отнесен в группу P2 – промежуточного риска, даже, если ПЗР лоханки менее 15 мм. В обеих группах (P1 и P2) почечная паренхима должна иметь нормальную толщину и структуру, мочеточник не должен визуализироваться, должна отсутствовать патология мочевого пузыря.

В группу высокого риска – P3 входят пациенты у которых помимо ультразвуковых признаков, характерных группе P2, имеют место повышение эхогенности паренхимы почек, уменьшение ее толщины и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки. Новорожденные с ПЗР лоханки менее 15 мм, но у которых выявляются патология почечной паренхимы или изменения со стороны мочевого пузыря, должны быть отнесены к группе высокого риска – P3 [21].

В зависимости от риска по классификации UTD разрешение дилатации ЧЛС, по мнению С P Nelson et al., значительно варьировало и происходило в среднем в 41% случаев (через 10,1 ме-



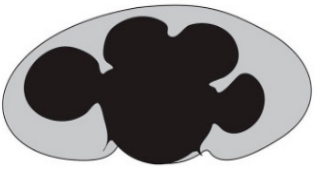
 <p style="text-align: center;">P1 Низкий риск</p>	 <p style="text-align: center;">P2 Промежуточный риска</p>	 <p style="text-align: center;">P3 Высокий риск</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ПЗР лоханки $10 < 15$ мм • Расширение больших чашечек 	<ul style="list-style-type: none"> • ПЗР лоханки ≥ 15мм • Расширение малых чашечек • Нормальная толщина почечной паренхимы • Нормальная структура почечной паренхимы • Расширение мочеточника ≥ 4 мм 	<ul style="list-style-type: none"> • ПЗР лоханки ≥ 15мм • Расширение малых чашечек • Истончение паренхимы • Нарушение структуры паренхимы • Расширение мочеточника ≥ 4 мм

Рис. 1. Стратификация риска у новорожденных с расширением мочевых путей [21; 32 с изменениями].

Fig. 1. Risk stratification in newborns with dilatation of the urinary tract [21; 32 with changes].

сяцев): при P0 – в 76%, P1 – в 50%, P2 – в 30%, P3 – в 12% случаев. Хирургическое вмешательство также было связано с риском UTD: 46% пациентов P3 подвергались хирургическому лечению против 1% пациентов P0, 1% пациентов P1 и 6% пациентов P2 ($p < 0,001$) [53].

По данным Melo FF et al. классификация UTD также подходит для выявления долгосрочных клинических исходов, включая повреждение почек. Так, в проспективном наблюдении в течение 9 лет за 447 пациентами с антенатально выявленным гидронефрозом, среди которых у 255 (57%) детей постнатально диагностирована UTD P1, у 93 (20,8%) UTD P2 и у 99 (22,2%) UTD P3, у 11 (2,5%) была артериальная гипертензия, у 13 (2,9%) – стойкая легкая протеинурия, у 14 (3%) развилась хроническая болезнь почек 2 стадии и у 26 (5,8%) – комбинированный исход. Вероятность повреждения почек в 20-летнем возрасте оценивалась примерно в 0%, 14% и 56% для пациентов, отнесенных к UTD P1, UTD P2 и UTD P3 соответственно ($p < 0,001$) [54; 55].

Целью ретроспективного исследования Bratina P., Kersnik Levart T. было оценить связь различных степеней расширения мочевых путей, определенных системой оценок UTD P, с конкретными клинически значимыми результатами, такими, как спонтанное разрешение, специфическая уропатия, необходимость хирургического вмешательства и риск инфекции мочевыводящих путей. Спонтанное разрешение было наиболее частым в группе UTD P1, что составило 70% и наименее частым в группе UTD P3 (10,4%). Время спонтанного разрешения было значительно короче в группах с более низкой степенью тяжести P ($p = 0,011$). В 84,4% случаев в группе UTD P3 были выявлены различные обструктивные уропатии, а 62,5% детей получили хирургическое лечение. При UTD P1 – 17,5% и 0%, соответственно. Развитие ИМВП наиболее часто встречалось у пациентов с UTD P3 – 46,9%. При этом у детей этой группы была самая высокая частота рецидивов ИМВП (3 рецидива и более у 16,0% детей). Исследование подтвердило, что оценка постнатальной дилатации мочевых путей, основанная на классификации UTD, связана с ее клинически значимыми исходами [56].

Обновленные рекомендации системы классификации дилатации мочевыводящих путей (UTD), предложенной Nguyen et al., были опубликованы в 2022 году [57].

Клиническая картина расширения ЧЛС.

Характерных клинических проявлений расширения ЧЛС не существует. Симптоматика легкой и умеренно выраженной пиелозктазии может отсутствовать или проявляться тем или иным патологическим процессом в ОМС, следствием

которого она является, а при значительном расширении ЧЛС (гидронефроз на фоне обструктивных уропатий) клиническая картина будет связана с развитием осложнений, но ни в одном из этих случаев не будет являться специфичной. Например, при острой или хронической ИМС – синдром острой или хронической интоксикации, болевой и мочевого синдрома; при мочекаменной болезни (МКБ) – клиника почечной колики; при ВПР ОМС – боль в области живота и поясницы; при НДМП – поллакиурия или, напротив, редкие мочеиспускания большим объемом мочи, императивное или парадоксальное недержание мочи; при ПМП – болевой синдром, возможно, немотивированные подъемы температуры; при опухоли почки – ноющие боли в спине, иррадиирующие в область живота и паха, возможно, гематурия; в запущенных случаях – артериальная гипертензия и клиника почечной дисфункции и т.д.

Умеренно выраженное расширение ЧЛС, протекающее без значимых нарушений уродинамики, будет протекать без жалоб со стороны пациента и может явиться «случайной находкой» при УЗИ. Или, напротив, так называемый Кризис Дитля (Dietl's Crisis), может проявляться интенсивными болями спастического характера в верхней части живота, тошнотой, рвотой, связанными с периодической обструкцией ПУС, где боль возникает из-за преходящего расширения почечных лоханок вследствие задержки оттока мочи, часто в периоды повышенного потребления жидкости [58; 59].

Почему при расширении ЧЛС может возникнуть болевой синдром?

Поскольку во всех слоях лоханки обнаружены многочисленные нервные образования, включая болевые рецепторы, особенно выраженные в месте смыкания лоханки с паренхимой почки и в месте перехода лоханки в мочеточник, возможно развитие болевого синдрома. Большое количество рецепторов и нервных волокон обнаружено и в соединительнотканной капсуле. Поэтому боль при дилатации ЧЛС возникает из-за механического воздействия на болевые рецепторы ввиду перерастяжения лоханки (и/или чашечек) из-за нарушения оттока мочи или капсулы почки, как результат отека тканей при присоединении, например, микробно-воспалительного процесса.

Особенности наблюдения и проведения клинико-параклинических обследований детям с расширением ЧЛС.

После рождения ребенка с диагностически значимым пренатально выявленным расширением ЧЛС результаты необходимо подтвердить постнатально посредством проведения УЗИ почек. Первое УЗИ следует отложить минимум на 48 часов после рождения с целью исключения ложноотрицательного результата из-за низкой

продукции мочи в первые дни жизни. На полученных результатах постнатального УЗИ основывается стратификация риска дилатации мочевых путей (Рис. 2), а также стратегия дальнейшего обследования и наблюдения ребенка. Второе обследование должно состояться через несколько недель или месяцев, в зависимости от тяжести выявленной дилатации.

Послеродовое обследование с использованием инвазивных методов лучевой диагностики (в/в экскреторная урография, СКТ, МРТ с контрастным усилением, при необходимости нагрузочными пробами, нефросцинтиграфия, МЦУГ) следует проводить строго по показаниям: детям с ПЗР лоханки ≥ 15 мм и/или аномальной паренхимой почки, выраженной дилатацией чашечек,

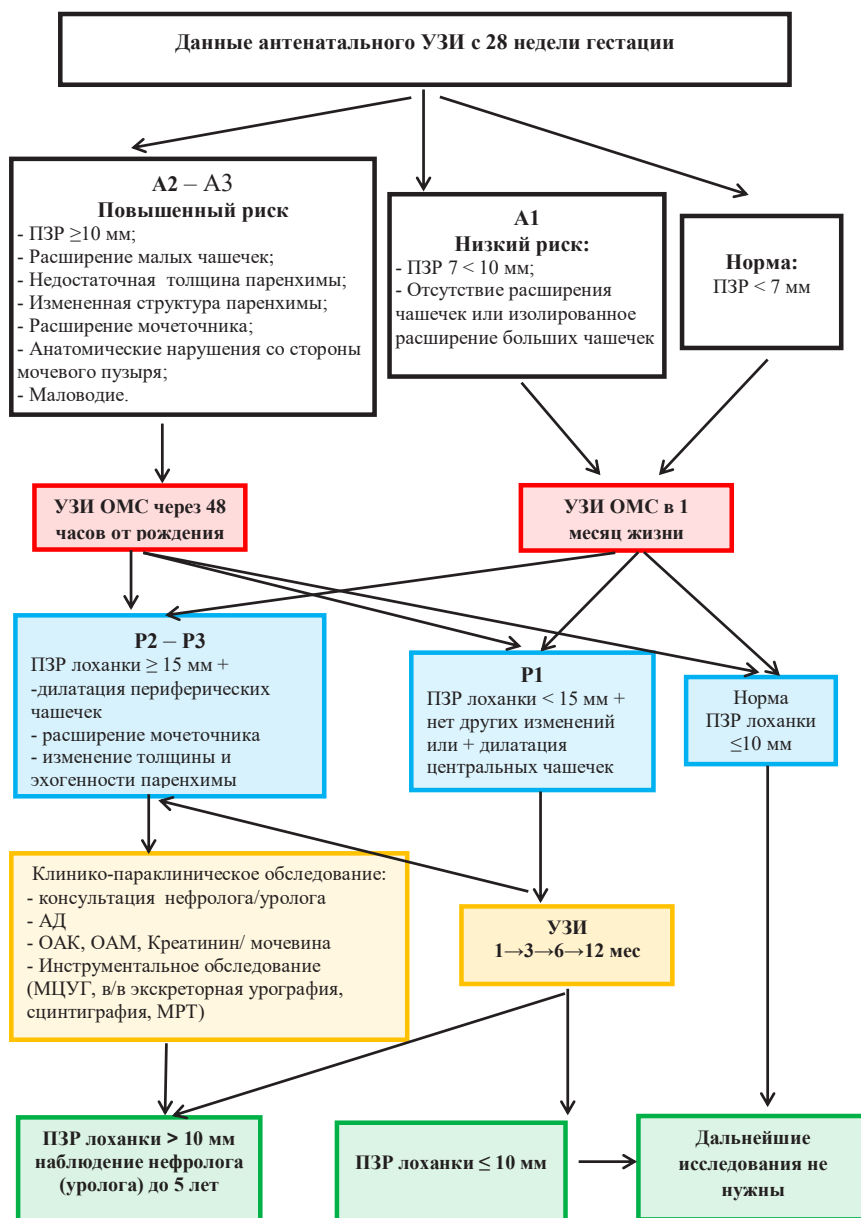


Рис. 2. Алгоритм постнатальной диагностики и наблюдения детей с антенатально выявленным расширением ЧЛС и в норме. АД – артериальное давление, ОАК - общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, МЦУГ – микционная цистоуретерография, МРТ – магнитно-резонансная томография. [9; 16; 21 с изменениями].

Fig. 2. Algorithm for postnatal diagnosis and observation of children with antenatally detected pyelocaliceal system's dilatation and normal. BP - blood pressure, CBC - complete blood count, CU - complete urinalysis, VCUG - voiding cystoureterography, MRI - magnetic resonance imaging. [9; 16; 21 with changes].

расширением мочеточника или патологией мочевого пузыря [21].

Детям с ПЗР лоханки от 10 до < 15 мм и отсутствием других нарушений мочевыводящих путей обычно проводят повторные УЗИ, чтобы исключить прогресс дилатации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перед врачом – педиатром стоит нелегкая задача, связанная с дифференциальной диагностикой, в первую очередь, физиологического и патологического расширения ЧЛС. С одной стороны, диагностировать пограничные и сложные состояния, нуждающиеся в своевременной диагностике, наблюдении и, если необходимо, лечении, включая хирургическое, а также профилактике возможных осложнений. С другой стороны, избежать гипердиагностики и связанных с ней, необоснованных при физиологических состояниях, обследований, особенно инвазивных, многократных повторных УЗИ, лабораторных тестов, безосновательных диспансерного наблюдения, лечения и, как следствие, психологического дискомфорта родителей, беспочвенных трат времени и средств. Наблюдение за детьми с диагностически значимым расширением ЧЛС должно быть персонализированным и основываться на рекомендациях нефролога, уролога или обоих специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балалаева И. Ю., Касьянова Е. М., Коралева Т. Г., Степанова Т. В. Частота выявления пиелозектазии и каликозектазии при плановых обследованиях с ультразвуковой визуализацией почек у детей. Тезисы XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2018;63(4):215. doi:10.21508/1027-4065-congress-2018.
2. Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int. 2002 Jan;89(2):149-56. doi:10.1046/j.1464-4096.2001.woodward.2578.x.
3. Braga L. H., McGrath M., Farrokhyar F., Jegatheeswaran K., Lorenzo A. J. Society for Fetal Urology classification vs Urinary Tract Dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time to resolution analysis. J Urol. 2018;199(6):1615-1621. doi:10.1016/j.juro.2017.11.077.
4. Kohata E., Kimata T., Onuma C., et al. Natural course of isolated mild congenital hydronephrosis: a 2-year prospective study at a single center in Japan. Int J Urol. 2019 Jun;26(6):643-647. doi:10.1111/iju.13948.
5. Nakane A., Mizuno K., Kato T., Nishio H., Kamisawa H., Kurokawa S., Maruyama T., Yasui T., Hayashi Y. Appropriate timing of performing abdominal ultrasonography and termination of follow-up observation for antenatal grade 1 or 2 hydronephrosis. BMC Urol. 2020 Nov 3;20(1):178. doi: 10.1186/s12894-020-00750-y.
6. Madden-Fuentes R. J., McNamara E. R., Nseyo U., Wiener J. S., Routh J. C., Ross S. S. Resolution rate of isolated low-grade hydronephrosis diagnosed within the first year of life. J Pediatr Urol. 2014 Aug;10(4):639-44. doi: 0.1016/j.jpuro.2014.07.004.
7. Sarhan O. M., Helaly A. E., Al Otay A., Ghanbar M. A., Nakshabandi Z. Isolated low grade prenatally detected unilateral hydronephrosis: do we need long term follow-up? Int Braz J Urol. 2018 Jul-Aug;44:812-818. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0474.
8. Zee R. S., Anthony Herndon C. D., Cooper C. S., Kim C., McKenna P. H., Houry A., Herbst K. W. Time to resolution: a prospective evaluation from the Society for Fetal Urology hydronephrosis registry. J Pediatr Urol. 2017 Jun;13:316.e1-316.e5. doi:10.1016/j.jpuro.2016.12.012.
9. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. Pediatr Nephrol. 2023 Oct;38(10):3221-3227. doi:10.1007/s00467-023-05907-z.
10. Lee R. S., Cendron M., Kinnamon D. D., Nguyen H. T. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics. 2006 Aug; 118(2):586-93. doi:10.1542/peds.2006-0120.
11. Schürch B., Manegold-Brauer G., Schönberger H., Büchel J., Lapaire O., Butenschön A., Huhn E. A., Huang D., Evers K. S., Goischke A., Frech-Dörfler M., Rudin C. Diagnostic accuracy of an interdisciplinary tertiary center evaluation in children referred for suspected congenital anomalies of the kidney and urinary tract on fetal ultrasound - a retrospective outcome analysis. Pediatr Nephrol. 2021 Dec; 36(12): 3885-3897. doi:10.1007/s00467-021-05139-z.
12. Zhang H., Zhang L., Guo N.. Validation of «urinary tract dilation» classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. 2020 Jan;99(2):e18707. doi: 10.1097/MD.0000000000018707
13. Столова Э. Н., Имельбаев А. И. Роль ультразвукового исследования в диагностике obstructивных уropатий у детей. Журнал Визуализация в медицине. 2020;2(2):26-33.
14. Коноплев В. Д., Заботина Э. К., Гусева Н. Б., Рункова М. В., Корсунский А. А., Божендаев Т. Л. Трудности оценки пиелозектазии у детей. Журнал Педиатрия. Consilium Medicum, 2021;4:369-372. doi: 10.26442/26586630.2021.4.201243.

15. Павлова В.С., Крючко Д. С., Подуровская Ю. Л., Пекарева Н. А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6 (2):78-86. doi:10.24411/2308-2402-2018-00020.
16. Сугак А. Б., Бабатова С. И., Филиппова Е. А., Пекарева Н. А., Подуровская Ю. Л., Дегтярев Д. Н. Расширение чашечно-лоханочной системы у детей: классификации, тактика ведения. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(3):33-43. doi:10.33029/2308-2402-2022-10-3-33-43.
17. Пытель Ю. А., Борисов В. В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. М.: Высшая школа; 1992.
18. Ткачук Е. А., Мартынович Н. Н. Возрастные особенности мочевыделительной системы у детей. Методика исследования. Семиотика нарушений. Учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ; 2020.
19. Измерения в детской ультразвуковой диагностике. Справочник. Под ред. Пыкова М. И. Издательство Видар; 2018.
20. Лолаева Б. М., Джелиев И. Ш. Диагностика врожденной патологии почек у детей раннего возраста. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;3(75):56-59. doi 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-56-59.
21. Nguyen H. T., Benson C. B., Bromley B. et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J.Pediatr. Urol.* 2014 Dec; 10(6): 982-999. doi:10.1016/j.jpuro.2014.10.002.
22. Woolf A. S., Lopes F. M., Ranjzad P. and Roberts N. A. Congenital Disorders of the Human Urinary Tract: Recent Insights From Genetic and Molecular Studies. *Front Pediatr.* 2019 Apr;1:7:136. doi:10.3389/fped.2019.00136.
23. Сергеева С. В. Диагностика и лечение детей периода новорожденности и грудного возраста с тяжелой степенью гидронефроза (обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020;10(3):339-352. doi:10.17816/psaic681.
24. Todd A., Licht C., Smoyer W. E., et al. Diseases of the Kidney and Upper Urinary Tract in Children. In: Yu ASL, Chertow G. M., Luycx V. A., et al. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th Ed. Elsevier; 2019.
25. Yulia A., Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. *Early Hum Dev.* 2018 Nov;126:38-46. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.08.017.
26. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И., Куприянов Ю. А., Мальцев Е. Г., Гуров Е. Ю., Умяров М. С., Сидоренков А. В. Что такое гидронефроз? *РМЖ*. 2014;17:19.
27. Wood-Bradley R. J, Barrand S., Giot A., Armitage J. A. Understanding the role of maternal diet on kidney development; an opportunity to improve cardiovascular and renal health for future generations. *Nutrients*. 2015 Mar 12;7(3):1881-905. doi:10.3390/nu7031881.
28. Сергеева Е. В., Ни А., Шуматова Т. А., Быкова О. Г., Приходченко Н. Г., Зернова Е. С. Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):281-287. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287.
29. Эрман М. В., Балацкий С. Ю. Врожденные аномалии развития почек у детей. Знание пропедевтики - основа клинического мышления педиатра: сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. СПб.: ИнформМед; 2015.
30. Onen A. Üreteropelvik bileşke darlığı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 30(Ek sayı 2). 2016;30:55-79. doi:10.5222/JTAPS.2016.055.
31. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? *Am J Roentgenol.* 2010 Feb;194(2):509-15. doi: 10.2214/AJR.09.2986.
32. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. *Front Pediatr.* 2020 Aug 27;8:458. doi:10.3389/fped.2020.00458.
33. Almodhen F., Moneir W. M., Bashareef A., Al-Zahrani A., Alaqeel A., Alhams A., Jamalalail Y., Burki T., AlShammari A. Postnatal Calyceal-to-Parenchymal Ratio: A Promising Predictor for Surgical Correction of Ureteropelvic Junction Obstruction in Newborns. *Cureus.* 2023 Nov 7;15(11):e48466. doi: 10.7759/cureus.48466.
34. Nørregaard R., Mutsaers H. A. M., Frøkiær J., Kwon T.-H. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiol Rev.* 2023 Oct 1;103(4):2827-2872. doi:10.1152/physrev.00027.2022.
35. Washino S., Hosohata K., Miyagawa T. Roles Played by Biomarkers of Kidney Injury in Patients with Upper Urinary Tract Obstruction. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 31;21(15):5490. doi:10.3390/ijms21155490.
36. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Oct;38(10):3221-3227. doi:10.1007/s00467-023-05907-z.
37. de Kort E. H. M., Oetomo S. B., Zegers S. H. J. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal

- follow-up. *Acta Paediatr.* 2008 Jun;97:708-13. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00749.x.
38. Coelho G. M., Bouzada M. C., Pereira A. K., Figueiredo B. F., Leite M. R., Oliveira D. S., Oliveira E. A. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1727-34. doi: 10.1007/s00467-007-0539-6.
39. Alconcher L. F., Tombesi M. M. Natural history of bilateral mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jul;27:1119–23. doi: 10.1007/s00467-012-2113-0.
40. Hashim H., Woodhouse C. R. J. Ureteropelvic Junction Obstruction. *European Urology Supplements.* 2012 Apr;11(2):25-32. doi:10.1016/j.eursup.2012.01.004.
41. Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Клинические рекомендации. Гидронефроз. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/17_2 (Дата обращения: 19.02.2024).
42. Комяков Б. К. Урология: учебник. 2-е изд. перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970464311.html> (Дата обращения: 19.02.2024).
43. Vallasciani S., Bujons Tur A., Gatti J., Machado M., Cooper C. S., Farrugia M. K., Zhou H., El Anbari M., Lopez P. J. Hydronephrosis Classifications: Has UTD Overtaken APD and SFU? A Worldwide Survey. *Front Pediatr.* 2021 Apr;12:9:646517. doi:10.3389/fped.2021.646517.
44. Gray M. C., Zillioux J. M., Varda B., Herndon C. D. A., Kurtz M. P., Chow J. S., Kern N. G. Assessment of urinary tract dilation grading amongst pediatric urologists. *J Pediatr Urol.* 2020 Aug;16(4):457.e1-457.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.04.025.
45. Руководство по урологии. Под ред. Лопаткина Н. А. М.: Медицина; 1998.
46. Fernbach S. K., Maizels M., Conway J.J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23 (6):478-80. doi:10.1007/BF02012459.
47. Grignon A., Filion R., Filiatrault D., Robitaille P., Homsy Y., Boutin H., Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology.* 1986;160(3):645-7. doi: 10.1148/radiology.160.3.3526402.
48. Suson K. D., Preece J. Do current scientific reports of hydronephrosis make the grade? *J Pediatr Urol.* 2020 Oct;16(5):597.e1-597.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2020.04.003.
49. Zhang H., Zhang L., Guo N. Validation of «urinary tract dilation» classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(2):e18707. doi: 10.1097/MD.00000000000018707.
50. Green C. A., Adams J. C., Goodnight W. H., Odibo A. O., Bromley B., Jelovsek J. E., Stamilio D. M., Venkatesh K. K. Frequency and prediction of persistent urinary tract dilation in third trimester and postnatal urinary tract dilation in infants following diagnosis in second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Apr;59(4):522-531. doi:10.1002/uog.23758.
51. Paladugu S., Vasudeva A., Poojari V. G., Machado N. M., Roopa P. S., Hegde N., Mundkur A., Kumar V. J. Associations, follow up data, and postnatal outcome of antenatally diagnosed Urinary Tract Dilatation - Five-year single tertiary center experience from South India. *Pediatr Urol.* 2023 Feb;19(1):89.e1-89.e8. doi:10.1016/j.jpuro.2022.10.028.
52. Gu S. L., Yang X. Q., Zhai Y. H., Xu W. L., Guo W. X., Shen T. Clinical characteristics of patients with prenatal hydronephrosis in early postnatal period: a single center retrospective study. *BMC Pediatr.* 2023 May 12;23(1):235. doi: 10.1186/s12887-023-04063-5.
53. Nelson C. P., Lee R. S., Trout A. T., Servaes S., Kraft K. H., Barnewolt C. E., Logvinenko T., Chow J. S. The association of postnatal urinary tract dilation risk score with clinical outcomes *J Pediatr Urol.* 2019 Aug;15(4):341.e1-341.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.05.001.
54. Melo F. F., Mak R. H., Simões E., Silva A. C. S., Vasconcelos M. A., Dias C. S., Rosa L. C., Shiomatsu G. Y., Storch C., Oliveira M. C. L., Oliveira E. A. Evaluation of urinary tract dilation classification system for prediction of long-term outcomes in isolated antenatal hydronephrosis: a cohort study. *J Urol.* 2021 Oct;206:1022–1030. doi: 10.1097/JU.0000000000001899.
55. Melo F. F., Vasconcelos M. A., Mak R. H., E Silva A. C. S., Dias C. S., Colosimo E. A., Silva L. R., L Oliveira M. C., A Oliveira E. Postnatal urinary tract dilatation classification: improvement of the accuracy in predicting kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2022 Mar;37:613–623. doi:10.1007/s00467-021-05254-x.
56. Bratina P., Levart T. K. Clinical outcome is associated with the Urinary Tract Dilatation Classification System grade. *Croat Med J.* 2020 Jul 5;61(3):246-251. doi:10.3325/cmj.2020.61.246.
57. Nguyen H. T., Phelps A., Coley B., et al. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol.* 2022 Apr; 52(4):740-51. doi:10.1007/s00247-021-05263-w.

58. Maddileti V., Gazula S., Dantala P., Srinivas M. Dietl's crisis: an under appreciated clinical entity in the paediatric population. *BMJ Case Rep.* 2021 Aug;14(8): e244943. doi:10.1136/bcr-2021-244943.

59. Chen Z., Lin H., Xu M., Xu G., Fang X., He L., Geng H. The clinical manifestations of intermittent hydronephrosis and their relationship with renal function in pediatric patients. *J Pediatr Urol.* 2020 Aug;16(4):458.e1-458.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2020.04.026.

REFERENCES

1. Balalaeva I. Yu., Kasyanova E. M., Korableva T. G., Stepanova T. V. Frequency of pyeloectasia detection and kalicectasia during elective examinations with ultrasonic kidney imaging in children. Theses of the XVII Russian Congress «Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery» with international participation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2018;63(4):139-314. (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018.

2. Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002 Jan; 89(2): 149-56. doi:10.1046/j.1464-4096.2001.woodward.2578.x.

3. Braga L. H., McGrath M., Farrokhhyar F., Jegatheeswaran K., Lorenzo A. J. Society for Fetal Urology classification vs Urinary Tract Dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time to resolution analysis. *J Urol.* 2018;199(6):1615-1621. doi:10.1016/j.juro.2017.11.077.

4. Kohata E., Kimata T., Onuma C., et al. Natural course of isolated mild congenital hydronephrosis: a 2-year prospective study at a single center in Japan. *Int J Urol.* 2019 Jun;26(6):643-647. doi: 10.1111/iju.13948.

5. Nakane A., Mizuno K., Kato T., Nishio H., Kamisawa H., Kurokawa S., Maruyama T., Yasui T., Hayashi Y. Appropriate timing of performing abdominal ultrasonography and termination of follow-up observation for antenatal grade 1 or 2 hydronephrosis. *BMC Urol.* 2020 Nov 3;20(1):178. doi: 10.1186/s12894-020-00750-y.

6. Madden-Fuentes R. J., McNamara E. R., Nseyo U., Wiener J. S., Routh J. C., Ross S. S. Resolution rate of isolated low-grade hydronephrosis diagnosed within the first year of life. *J Pediatr Urol.* 2014 Aug;10(4):639-44. doi: 0.1016/j.jpuro.2014.07.004.

7. Sarhan O. M., Helaly A. E., Al Otay A., Ghanbar M. A., Nakshabandi Z. Isolated low grade prenatally detected unilateral hydronephrosis: do we need long term follow-up? *Int Braz J Urol.* 2018 Jul-Aug;44:812-818. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0474.

8. Zee R. S., Anthony Herndon C. D., Cooper C. S., Kim C., McKenna P. H., Houry A., Herbst K. W. Time to resolution: a prospective evaluation from the Society for Fetal Urology hydronephrosis registry. *J Pediatr Urol.* 2017 Jun;13:316.e1-316.e5. doi:10.1016/j.jpuro.2016.12.012.

9. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Oct;38(10):3221-3227. doi:10.1007/s00467-023-05907-z.

10. Lee R. S., Cendron M., Kinnamon D. D., Nguyen H. T. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006 Aug; 118(2):586-93. doi:10.1542/peds.2006-0120.

11. Schürch B., Manegold-Brauer G., Schönberger H., Büchel J., Lapaire O., Butenschön A., Huhn E. A., Huang D., Evers K. S., Goischke A., Frech-Dörfler M., Rudin C. Diagnostic accuracy of an interdisciplinary tertiary center evaluation in children referred for suspected congenital anomalies of the kidney and urinary tract on fetal ultrasound - a retrospective outcome analysis. *Pediatr Nephrol.* 2021 Dec; 36(12): 3885-3897. doi: 10.1007/s00467-021-05139-z.

12. Zhang H., Zhang L., Guo N.. Validation of «urinary tract dilation» classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. 2020 Jan; 99(2):e18707. doi: 10.1097/MD.00000000000018707.

13. Stolova E. N., Imelbaev A. I. The role of ultrasonography in diagnostics of obstructive uropathy in children. *Journal Visualization in medicine.* 2020;2(2):26-33. (In Russ.).

14. Konoplev V. D., Zabolotina E. K., Guseva N. B., Runkova M. V., Korsunskiy A. A., Bozhendaev T. L. Difficulties of evaluation of pyeloectasia in children. *Journal Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;4:369-372. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2021.4.201243. (In Russ.).

15. Pavlova V. S., Kryuchko D. S., Podurovskaya Yu. L., Pekareva N. A. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018;6(2):78-86. (In Russ.). doi:10.24411/2308-2402-2018-00020.

16. Sugak A. B., Babatova S.I., Filippova E. A., Pekareva N. A., Podurovskaya Yu. L., Degtyarev D. N. Pelvicalyceal system's dilation in children: classifications and management. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training].* 2022;10(3):33-43. (in Russ.). doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-33-43.

17. Pytel Yu. A., Borisov V. V., Simonov V. A. Human physiology. Urinary tract. Moscow: Vysshaya shkola; 1992. (in Russ.).

18. Tkachuk E. A., Martynovich N. N. Age-related features of the urinary system in children. Research methodology. Semiotics of violations. Textbook for students. Irkutsk: IGMU; 2020. (in Russ.).
19. Measurements in pediatric ultrasound diagnostics. Directory. Ed. Pykov M. I. Moscow: Vidar-M Publishing House; 2018.
20. Lolaeva B. M., Dzheliev I. Sh. Diagnosis of congenital kidney disease in young children. Messenger VolgSMU. 2020;3(75):56-59. (in Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-56-59.
21. Nguyen H. T., Benson C. B., Bromley B. et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J.Pediatr. Urol. 2014 Dec; 10(6): 982-999. doi:10.1016/j.jpuro.2014.10.002.
22. Woolf A. S., Lopes F. M., Ranjzad P. and Roberts N. A. Congenital Disorders of the Human Urinary Tract: Recent Insights From Genetic and Molecular Studies. Front Pediatr. 2019 Apr; 11:7:136. doi: 10.3389/fped.2019.00136.
23. Sergeeva S.V. Diagnosis and treatment of infants with severe hydronephrosis (literature review). Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2020;10(3):339-352. (in Russ.). doi: 10.17816/psaic681.
24. Todd A., Licht C., Smoyer W. E., et al. Diseases of the Kidney and Upper Urinary Tract in Children. In: Yu ASL, Chertow G. M., Luyckx V. A., et al. Brenner and Rector's The Kidney. 11th Ed. Elsevier; 2019.
25. Yulia A., Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. Early Hum Dev. 2018 Nov;126:38-46. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.017.
26. Pushkar D. Yu., Rasner P. I., Kupriyanov Yu. A., Maltsev E. G., Gurov E. Yu., Umyarov M. S., Sidorenkov A. V. What is hydronephrosis? Russian Medical Journal. 2014;17:19. (in Russ.).
27. Wood-Bradley R. J, Barrand S., Giot A., Armitage J. A. Understanding the role of maternal diet on kidney development; an opportunity to improve cardiovascular and renal health for future generations. Nutrients. 2015 Mar 12;7(3):1881-905. doi: 10.3390/nu7031881.
28. Sergeeva E. V., Nee A., Shumatova T. A., Bykova O. G., Prikhodchenko N. G., Zernova E. S. Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022;(1):281-287. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287.
29. Erman M. V., Balatsky S. Yu. Congenital anomalies of kidney development in children. Knowledge of propaedeutics is the basis of a pediatrician's clinical thinking: collection of works dedicated to the 80th anniversary of prof. A. I. Puchkova. St. Petersburg: InformMed; 2015. (In Russ.).
30. Onen A. Üreteropelvik bileşke darligi. Çocuk Cerrahisi Dergisi 30(Ek sayı 2). 2016;30:55-79. doi:10.5222/JTAPS.2016.055.
31. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? AJR Am J Roentgenol. 2010 Feb;194(2):509-15. doi: 10.2214/AJR.09.2986.
32. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. Front Pediatr. 2020 Aug 27;8:458. doi:10.3389/fped.2020.00458.
33. Almodhen F., Moneir W. M., Bashareef A., Al-Zahrani A., Alaqeel A., Alhams A., Jamalalail Y., Burki T., AlShammari A. Postnatal Calyceal-to-Parenchymal Ratio: A Promising Predictor for Surgical Correction of Ureteropelvic Junction Obstruction in Newborns. Cureus. 2023 Nov 7;15(11):e48466. doi: 10.7759/cureus.48466.
34. Nørregaard R., Mutsaers H. A. M., Frøkiær J., Kwon T.-H. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. Physiol Rev. 2023 Oct 1;103(4):2827-2872. doi: 10.1152/physrev.00027.2022.
35. Washino S., Hosohata K., Miyagawa T. Roles Played by Biomarkers of Kidney Injury in Patients with Upper Urinary Tract Obstruction. Int J Mol Sci. 2020 Jul 31;21(15):5490. doi:10.3390/ijms21155490.
36. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. Pediatr Nephrol. 2023 Oct;38(10):3221-3227. doi:10.1007/s00467-023-05907-z.
37. de Kort E. H. M., Oetomo S. B., Zegers S. H. J. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal follow-up. Acta Paediatr. 2008 Jun;97:708-13. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00749.x.
38. Coelho G. M., Bouzada M. C., Pereira A. K., Figueiredo B. F., Leite M. R., Oliveira D. S., Oliveira E. A. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol. 2007 Oct;22:1727-1734. doi:10.1007/s00467-007-0539-6.
39. Alconcher L. F., Tombesi M. M. Natural history of bilateral mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. Pediatr Nephrol. 2012 Jul;27:1119-23. doi:10.1007/s00467-012-2113-0.
40. Hashim H., Woodhouse C. R. J. Ureteropelvic Junction Obstruction. European Urology Supplements. 2012 Apr;11(2):25-3.2 doi:10.1016/j.eursup.2012.01.004.
41. All-Russian public organization "Russian Society of Urology". Clinical recommendations.

- Gidronefroz. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/17_2. (Accessed: Feb. 19, 2024) (In Russ.).
42. Komyakov B.K. Urology: textbook. 2nd edition, revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970464311.html> (Accessed: Feb. 19, 2024) (In Russ.).
43. Vallasciani S., Bujons Tur A., Gatti J., Machado M., Cooper C. S., Farrugia M. K., Zhou H., El Anbari M., Lopez P. J. Hydronephrosis Classifications: Has UTD Overtaken APD and SFU? A Worldwide Survey. *Front Pediatr*. 2021 Apr;12:9:646517. doi:10.3389/fped.2021.646517.
44. Gray M. C., Zillioux J. M., Varda B., Herndon C. D. A., Kurtz M. P., Chow J. S., Kern N. G. Assessment of urinary tract dilation grading amongst pediatric urologists. *J Pediatr Urol*. 2020 Aug;16(4):457.e1-457.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.04.025.
45. A guide to urology. Ed. Lopatkin N. A. Moscow: Medicine, 1998. (In Russ.).
46. Fernbach S. K., Maizels M., Conway J.J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478-80. doi:10.1007/BF02012459.
47. Grignon A., Filion R., Filiatrault D., Robitaille P., Homsy Y., Boutin H., Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology*. 1986 Sep;160(3):645-7. doi: 10.1148/radiology.160.3.3526402.
48. Suson K. D., Preece J. Do current scientific reports of hydronephrosis make the grade? *J Pediatr Urol*. 2020 Oct;16(5):597.e1-597.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.04.003.
49. Zhang H., Zhang L., Guo N. Validation of «urinary tract dilation» classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18707. doi: 10.1097/MD.00000000000018707.
50. Green C. A., Adams J. C., Goodnight W. H., Odibo A. O., Bromley B., Jelovsek J. E., Stamilio D. M., Venkatesh K. K. Frequency and prediction of persistent urinary tract dilation in third trimester and postnatal urinary tract dilation in infants following diagnosis in second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Apr;59(4):522-531. doi:10.1002/uog.23758.
51. Paladugu S., Vasudeva A., Poojari V. G., Machado N. M., Roopa P. S., Hegde N., Mundkur A., Kumar V. J. Associations, follow up data, and postnatal outcome of antenatally diagnosed Urinary Tract Dilatation - Five-year single tertiary center experience from South India. *Pediatr Urol*. 2023 Feb;19(1):89.e1-89.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.10.028.
52. Gu S. L., Yang X. Q., Zhai Y. H., Xu W. L., Guo W. X., Shen T. Clinical characteristics of patients with prenatal hydronephrosis in early postnatal period: a single center retrospective study. *BMC Pediatr*. 2023 May 12;23(1):235. doi: 10.1186/s12887-023-04063-5.
53. Nelson C. P., Lee R. S., Trout A. T., Servaes S., Kraft K. H., Barnewolt C. E., Logvinenko T., Chow J. S. The association of postnatal urinary tract dilation risk score with clinical outcomes *J Pediatr Urol*. 2019 Aug;15(4):341.e1-341.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.05.001.
54. Melo F. F., Mak R. H., Simões E., Silva A. C., Vasconcelos M. A., Dias C. S., Rosa L. C., Shiomatsu G. Y., Storch C., Oliveira M. C. L., Oliveira E. A. Evaluation of urinary tract dilation classification system for prediction of long-term outcomes in isolated antenatal hydronephrosis: a cohort study. *J Urol*. 2021 Oct;206:1022-1030. doi:10.1097/JU.0000000000001899.
55. Melo F. F., Vasconcelos M. A., Mak R. H., E Silva A. C. S., Dias C. S., Colosimo E. A., Silva L. R., L Oliveira M. C., A Oliveira E. Postnatal urinary tract dilatation classification: improvement of the accuracy in predicting kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2022 Mar;37:613–623. doi:10.1007/s00467-021-05254-x.
56. Bratina P., Levart T. K. Clinical outcome is associated with the Urinary Tract Dilatation Classification System grade. *Croat Med J*. 2020 Jul 5;61(3):246-251. doi: 10.3325/cmj.2020.61.246.
57. Nguyen H. T., Phelps A., Coley B., et al. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol*. 2022 Apr; 52(4):740-51. doi:10.1007/s00247-021-05263-w.
58. Maddileti V., Gazula S., Dantala P., Srinivas M. Dietl's crisis: an under appreciated clinical entity in the paediatric population. *BMJ Case Rep*. 2021 Aug;14(8):e244943. doi:10.1136/bcr-2021-244943.
59. Chen Z., Lin H., Xu M., Xu G., Fang X., He L., Geng H. The clinical manifestations of intermittent hydronephrosis and their relationship with renal function in pediatric patients. *J Pediatr Urol*. 2020 Aug;16(4):458.e1-458.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2020.04.026.

ПРОЯВЛЕНИЯ КАЛЬЦИФИЛАКСИИ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

Бутырский А. Г.¹, Безрукова Е. Н.², Любомирский Д. Н.¹, Дмитриевская С. А.¹, Чинай З. М.³

¹Ордена 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

²ГБУЗ РК Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6, 295043, ул. Гагарина, 15, Симферополь, Россия

³Клиника Dental Time, 295051, ул. Южная, 31, 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

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, Ass.-Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

Информация об авторах:

Бутырский А. Г., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Безрукова Е. Н., <http://orcid.org/0009-0004-8718-5622>

Любомирский Д. Н., <http://orcid.org/0009-0008-08368-2460>

Дмитриевская С. А., <http://orcid.org/0000-0001-8281-7476>

Чинай З. М., <http://orcid.org/0009-0001-7736-596X>

РЕЗЮМЕ

Кальцифилаксия – редкое, сложное, угрожающее жизни состояние, которое встречается преимущественно у пациентов с хроническим заболеванием почек или у пациентов, находящихся на диализе. Известная также как кальцино-уремическая артериолопатия, проявляется ишемией и некрозом кожи. Диагностика трудна, и даже если заболевание диагностировано на ранних стадиях, уровень смертности чрезвычайно высок и составляет от 45% до 80%. Будучи приобретенным состоянием повышенной чувствительности организма к кальцию, патогенетически опирается на два вида факторов – сенсibiliзирующие и разрешающие. К первым относятся паратиреоидный гормон, витамин D и его производные, почечная недостаточность различного генеза; ко вторым – соли тяжелых металлов, яичный белок, полимиксин, серотонин, механические повреждения. Напоминает аллергические реакции (Артюса, Санарелли-Швартцмана). Роль кальцифилаксии в патологии человека до конца не изучена. Статья представляет случай лечения пациентки с хронической почечной недостаточностью, вторичной по отношению к осложненному сахарному диабету (диабетической нефропатии). Курс лечения составили инфузии тиосульфата натрия, санации некротических тканей и местная кислородная терапия. Ранняя диагностика и междисциплинарный подход являются ключом к лечению этого состояния. Перспективными методами лечения следует признать тиосульфат натрия и местную кислородную терапию. Разработка конкретных рекомендаций по диагностике и лечению кальцифилаксии будет способствовать усилиям по обеспечению единообразия медицинской помощи и улучшению прогноза для больных.

Приведенные в статье данные повышают осведомленность о кальцифилаксии, дано описание возможного лечения.

Ключевые слова: кальцифилаксия, хроническая почечная недостаточность, кальциноз сосудов нижних конечностей.

MANIFESTATIONS OF CALCIPHYLAXIS ON LOWER EXTREMITIES

Butyrskii A. G.¹, Bezrukova Ye. N.², Lyubomirskii D. N.¹, Dmitriyevskaia S. A.¹, Chinay Z. M.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Simferopol Municipal Hospital of Emergency Medical Aid №6, Simferopol, Russia

³Clinic Dental Time, Simferopol, Russia

SUMMARY

Calciophylaxis is a rare, complex, life-threatening condition that occurs primarily in patients with chronic kidney disease or in patients on dialysis. Also known as calciumemic arteriopathy, it is manifested with ischemia and necrosis of the skin. Diagnosis is difficult, and even if the disease is diagnosed in the early stages, the mortality rate is extremely high, ranging from 45% to 80%. Being an acquired state of increased body's sensitivity to calcium, it is pathogenetically based on two types of factors - sensitizing and resolving. The first include parathyroid hormone, vitamin D and its derivatives, renal failure of various origins; the second - salts of heavy metals, egg white, polymyxin, serotonin, mechanical damage. Similar with allergic reactions (Arthus, Sanarelli-Schwartzman). The role of calciophylaxis in human pathology has not been fully studied. The article presents a case of treatment of a patient with chronic renal failure secondary to complicated diabetes mellitus (diabetic

nephropathy). The course of treatment consisted of infusions of sodium thiosulfate, sanitation of necrotic tissues and local oxygen therapy. Early diagnosis and a multidisciplinary approach are key to treating this condition. Promising treatment methods include sodium thiosulfate and local oxygen therapy. The development of specific guidelines for the diagnosis and treatment of calciphylaxis will contribute to efforts to ensure uniformity of care and improve the prognosis for patients. The data presented in this article raises awareness of calciphylaxis and describes possible treatment.

Key words: calciphylaxis, chronic renal failure, calcinosis of vessels of lower limbs.

Кальцифилаксия – редкое и тяжелое заболевание, впервые описанное Г. Селье [1] в 1962 году. Гистологически оно характеризуется кальцификацией артериол и капилляров в дерме и подкожной жировой клетчатке, что приводит к весьма болезненным ишемическим поражениям кожи на участках с повышенным отложением жира, например, нижних конечностей и туловища [2-4].

В 1998 г. было рекомендовано данный синдром переименовать в кальцифицирующую уремическую артериолопатию и исключить из повреждений кожи, т.к. она распространяется и на легкие, миокард и кишечник [5]. Кальцифилаксия чаще поражает пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности; по оценкам, заболеваемость составляет 1% в год у 4% пациентов, находящихся на диализе, особенно женщин и пациентов с ожирением или диабетом [2; 6-8]. Даже если это состояние диагностируется на ранних стадиях, уровень смертности исключительно высок, достигает 80% [7]. Основной причиной смерти, обычно в первые 10 месяцев после постановки диагноза, является сепсис [9].

Биохимические условия, характерные для пациентов с кальцифилаксией, включая гиперфосфатемию, гиперкальциемию и гипергликемию, способствуют трансформации гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки, тем самым формируя механизм кальцификации сосудов путем образования эктопической костной ткани в их стенках [10].

Считается, что дефицит ингибиторов кальцификации играет определенную роль в патологической кальцификации сосудов у пациентов с хронической болезнью почек.

Факторы, которые трансформируют клетки гладкой мускулатуры, способствуют сужению и уплотнению просветов артериол, нарушая их структурную целостность, и в конечном счете способствуют развитию тромбоза. Тромбоз приводит к закупорке сосудов и ишемическим осложнениям, что приводит к некрозу кожи и вторичным инфекциям, склонным к септическому течению. Кожные поражения могут проявляться сетчатым ливедо, бляшками, узелками и язвами [10].

Прогрессирование до изъязвлений резко увеличивает смертность, связанную с заболеванием (с 33% до более 80% через 6 месяцев после развития язв).

Основными факторами риска кальцифилаксии являются почечная недостаточность, как упоминалось ранее, нарушения гомеостаза кальция и фосфатов (гиперфосфатемия, гиперкальциемия), гипер- и гипопаратиреоз и дефицит витамина К. Большой ретроспективный обзор более 1000 диализных пациентов с кальцифилаксией показал, что среднее время между началом диализа и проявлением уремической кальцифилаксии составило 2,5 года [11].

Было установлено, что пациенты с диагнозом сахарный диабет в сочетании с ожирением, также подвержены более высокому риску развития кальцифилаксии [2]. Эта взаимосвязь может быть объяснена увеличением травматичности кожи у пациентов с диабетом, а также повышенной склонностью к кальцифилаксии, при избытке жировой ткани. Исследования показали, что кальцифилаксия обычно возникает на участках кожи, которые подвергаются травмам от инъекций инсулина [2]. Одним из возможных объяснений тенденции к проявлению заболевания в жировой ткани является то, что адипоциты, подвергающиеся воздействию высоких концентраций фосфатов, могут вызывать кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro* [10].

Редкость кальцифилаксии, сложность диагностики и лечения объясняют отсутствие на сегодняшний день научно обоснованных клинических рекомендаций. В литературе мы нашли лишь несколько сообщений об этом заболевании [8-12].

Клинический случай

81-летняя женщина поступила в стационар с диагнозом деструктивная рожа правой нижней конечности. В анамнезе: хроническая болезнь почек вследствие атеросклеротического поражения почечных сосудов, сморщивания почки с гемодиализом, а также ишемическая болезнь сердца, аортокоронарокардиосклероз, аортальный стеноз с недостаточностью, легочная гипертензия, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность 3 ст. Креатинин 127,2 мкмоль/л, С-реактивный белок 37,1 мг/л, кальция общий 2,19 ммоль/л, сахар 8,3 ммоль/л. Status localis: имеются хронические поверхностные и глубокие язвы на правой нижней конечности (рис. 1), сильные боли, температура до 38°C.



Рис. 1. Язвы на коже, покрывающие почти всю окружность правой нижней конечности: А – вид сзади правой голени, Б, В – вид правой голени с обеих сторон.

Fig.1. Ulcers of the skin covering almost the whole circumference of the right limb: A – view from the back, B,C, - view of the right leg from both sides

Неравномерность мягких тканей и кальцификация сосудов от медиальной области голени до стопы были показаны на обзорных рентгенограммах (рис. 2).

Консилиум в составе специалистов по общей хирургии, сосудистой хирургии и радиологии поставил диагноз кальцифилаксии на основе представленных данных. Пациентка лечилась

антибиотиками, анальгетиками и инфузиями тигосульфата натрия. Местная терапия состояла из аппликаций салфеток с иммобилизованными протеолитическими ферментами и повидон-йодом. Травматизация тканей и излишние манипуляции исключались, что позволило в комплексе получить неплохой результат уже через неделю пребывания в стационаре (рис. 3).



Рис. 2. Латеральная (А) и передняя (Б) проекции, неоднородность мягких тканей и кальциноз сосудов (стрелки) в медиальном отделе правой голени.

Fig.2. Letaral (A) and front (B) projections, unevenness of soft tissues and calcinosis of vessels (arrows) in the medial part of the right leg.

Через 3 недели лечения больная была переведена в паллиативный центр для продолжения лече-

ния с положительной динамикой и рекомендациями продолжить лечение в предложенном объеме.



А



Б

Рис. 3. Изменения кожных язв после 2 недель лечения антибиотиками, внутривенного введения тиосульфата натрия и стационарного ухода за ранами: А – вид спереди, Б – медиальная поверхность.
Fig. 3. Changes of skin ulcers in 2 weeks after treatment with antibiotics, intravenous introducing sodium thiosulfate and in-hospital care of the wounds: A – front view, B – medial surface.

Таким образом, течение кальцифилаксии в сочетании с сахарным диабетом следует признать особо опасным и имеющим неблагоприятный прогноз, т.к. кроме заболевания почек и отложения кальция в стенках сосудов имеется поливалентный механизм действия, приводящий к полиорганной недостаточности.

Патогенез кальцифилаксии остается неясным; однако описано состояние, приводящее к накоплению содержания кальция в медиальной стенке кровеносных сосудов с фиброзными изменениями интимы [4]. С развитием кальцифилаксии связано несколько факторов риска, включая ожирение, диабет, женский пол и зависимость от диализа в течение более 2 лет [3]. Другие факторы риска включают гиперфосфатемию, использование варфарина и фосфат-связывающих препаратов на основе кальция, состояния гиперкоагуляции (дефицит белков С и S, антифосфолипидный синдром), гипоальбуминемия, воспалительные или аутоиммунные состояния и рецидивирующие травмы кожи.

Многие заболевания могут имитировать кальцифилаксию. Дифференциальный диагноз включает целлюлит, васкулит, холестериную эмболизацию, антифосфолипидный синдром и варфарин-ассоциированный некроз кожи [13]. V. Codumudi et al. [10] считают, что к числу заболеваний, требующих дифдиагностики с кальцифилаксией, также следует отнести атеросклероз

сосудов, криоглобулинемию, подострый бактериальный эндокардит, ДВС-синдром.

Кальцифилаксия характеризуется чрезвычайно болезненными, фиолетовыми, крапчатыми поражениями кожи (сетчатое ливедо), которые могут прогрессировать до некроза тканей и незаживающих язв, часто в областях с повышенным ожирением, таких как нижние конечности и туловище [2; 3; 8; 12]. Лабораторных или радиологических тестов для подтверждения диагноза не существует. Хотя гиперфосфатемия, гиперкальциемия, а также гипо- и гиперпаратиреоз являются факторами риска кальцифилаксии, у многих пациентов показатели остаются нормальными [14]. Обычная рентгенография и трехфазное сканирование костей могут быть важными диагностическими инструментами, показывающими кальцификацию сосудов и кальцинированные участки в дерме и подкожной жировой клетчатке [2; 14; 15].

Лечение сосредоточено на местном уходе за ранами и метаболическом контроле для предотвращения местной и системной инфекции. Основной целью ухода за раной является удаление экссудата и некротической ткани. Хирургическая обработка может увеличить площадь некроза, поскольку область плохо васкуляризирована. По нашему опыту, при неинфицированных поражениях использование гидроколлоидных или гидрогелевых повязок представляется предпочтительным

для лечения некротических ран, а также для облегчения боли.

Варианты дополнительного местного лечения включают терапию ран отрицательным давлением (для инфицированных ран и больших некротических участков), гипербарическую оксигенотерапию (доступна только в специализированных центрах) и местную оксигенотерапию.

S. U. Nigwekar et al. [3] приводят следующие варианты терапии при кальцифилаксии.

1 - Лечение раневых поражений.

Целесообразность хирургической обработки раны должна рассматриваться индивидуально, т.к. вмешательство может привести к распространению процесса. При назначении антибиотиков следует руководствоваться клиническим видом поражений.

2 - Обезболивание.

Для купирования тяжелой боли, связанной с кальцифилаксией, часто возникает необходимость в применении наркотических анальгетиков. Фентанил может быть предпочтительнее морфина для минимизации риска гипотензии.

3 - Натрия тиосульфат.

Тиосульфат натрия представляет собой неорганическую соль, которая, как предполагается, обладает сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. В исследовании *in vitro* было обнаружено, что он блокирует способность адипоцитов вызывать кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов. Внутривенное введение натрия тиосульфата в диапазоне доз 12,5-25 г на протяжении последних 30 минут каждой процедуры гемодиализа у пациентов, получающих диализ по схеме 3 раза в неделю; для пациентов с другими предписаниями по проведению гемодиализа, требуется коррекция дозы. К возможным побочным эффектам относятся тошнота, метаболический ацидоз, гипотензия и перегрузка объемом.

В зависимости от функции почек пациента и режима диализа доза варьируется от 5 г до 25 г при внутривенном введении в течение 1 часа после гемодиализа 3 раза в неделю [2; 16]. Оптимальная продолжительность лечения не определена.

4 - Лечение нарушений минерализации костей.

Следует избегать использования кальциевых добавок, кальциевых ванн, препаратов витамина D, вместо этого рассмотреть возможность использования цинакальцета для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с кальцифилаксией; пациентам с рефрактерным гиперпаратиреозом показано проведение хирургической паратиреоидэктомии.

5 - Коррекция питания.

Следует проконсультироваться с диетологом для устранения дефицита белка и калорийности пищевого рациона.

6 - Коррекция других факторов риска.

Необходимо взвешенно относиться к назначению варфарина и препаратов железа у пациентов с кальцифилаксией. Описан также положительный эффект бифосфонатов при гиперкальциемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальцифилаксия – редкое, сложное, угрожающее жизни состояние, которое встречается преимущественно у пациентов с хроническим заболеванием почек или у пациентов, находящихся на диализе. Ранняя диагностика и междисциплинарный подход являются ключом к лечению этого состояния. Перспективными методами лечения следует признать тиосульфат натрия и местную кислородную терапию. Разработка конкретных рекомендаций по диагностике и лечению кальцифилаксии будет способствовать усилиям по обеспечению единообразия медицинской помощи и улучшению прогноза для больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Selye H. Calciphylaxis. University of Chicago Press; 1962.
2. Nigwekar S. U., Thadhani R., Brandenburg V. M. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1704–14. doi:10.1056/NEJMra1505292.
3. Nigwekar S. U., Kroshinsky D., Nazarian R. M. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):133–146. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.034.
4. Baby D., Upadhyay M., Joseph M. D. Calciphylaxis and its diagnosis: a review. *J Fam Med Prim Care.* 2019;8(9):2763–67. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_588_19.
5. Егшатын Л. В., Мокрышева Н. Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология.* 2017;21(4):30-39. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39.
6. Angelis M., Wong L. L., Myers S. A., Wong L. M. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery.* 1997;122(6):1083–1090. doi:10.1016/s0039-6060(97)90212-9.
7. Roncada E. V., Abreu M. A., Pereira M. F., Oliveira C. C., Nai G. A., Soares D. F. Calciphylaxis, a diagnostic and therapeutic challenge: report of a successful case. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):752–755. doi:10.1590/s0365-05962012000500014.
8. Brandenburg V. M., Evenepoel P., Floege J. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis?

Nephrol Dial Transplant. 2016;31(8):1211–19. doi:10.1093/ndt/gfw025.

9. Полякова В. В., Матезиус И. Ю., Фомина Е. В., Лопатин З. В., Семенова Е. В., Ульянкина И. В. Кальцифилаксия у больной с сахарным диабетом 1 типа и трансплантированной почкой: клиническое наблюдение. *Российский семейный врач*. 2023;27(3). doi:10.17816/RFD567966.

10. Kodumudi V., Jeha G. M., Mydlo N., Kaye A. D. Management of cutaneous calciphylaxis. *Adv Ther*. 2020;37(12):4797–4807. doi:10.1007/s12325-020-01504-w.

11. Weenig R. H. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):458–71. doi:10.1016/j.jaad.2007.12.006.

12. Седова Т. Г., Елькин В. Д., Митрюковский Л. С., Мясникова М. Б. Кальцифилаксия: случай идиопатического поражения полового члена с благоприятным исходом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):33–37. doi:10.17116/klinderma20181706133

13. Westphal S. G., Plumb T. Calciphylaxis. In: *StatPearls*. Stat Pearls Publishing; August 8; 2022.

14. Chang J. J. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(5):205–215. doi:10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13.

15. Burdorf B. T. Calciphylaxis: the potential diagnostic role of radiologists. *Radiol Case Rep*. 2020;16(3):415–418. doi:10.1016/j.radcr.2020.11.033.

16. Erfurt-Berge C, Renner R. Management of patients with calciphylaxis: current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res*. 2019;6:109–115. doi:10.2147/cwcmr.s182417.

REFERENCES

1. Selye H. *Calciphylaxis*. University of Chicago Press; 1962.

2. Nigwekar S. U., Thadhani R., Brandenburg V. M. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1704–14. doi:10.1056/NEJMra1505292.

3. Nigwekar S. U., Kroshinsky D., Nazarian R. M. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):133–146. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.034.

4. Baby D., Upadhyay M., Joseph M. D. Calciphylaxis and its diagnosis: a review. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(9):2763–67. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_588_19.

5. Egshatyan L. V., Mokrysheva N. G. Ectopic calcification in chronic kidney disease.

Part 1. Classification and pathogenesis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(4):30–39. (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39.

6. Angelis M., Wong L. L., Myers S. A., Wong L. M. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997;122(6):1083–1090. doi:10.1016/s0039-6060(97)90212-9.

7. Roncada E. V., Abreu M. A., Pereira M. F., Oliveira C. C., Nai G. A., Soares D. F. Calciphylaxis, a diagnostic and therapeutic challenge: report of a successful case. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):752–755. doi:10.1590/s0365-05962012000500014.

8. Brandenburg V. M., Evenepoel P., Floege J. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1211–19. doi:10.1093/ndt/gfw025.

9. Polykova V., Mathesius I., Fomina E., Lopatin Z., Semenova E., Ulyankina I. Calciphylaxis in the posttransplantation period in a patient with a diabetic nephropathy. *Clinical case. Russian Family Doctor*. 2023;27(3). (In Russ.). doi:10.17816/RFD567966.

10. Kodumudi V., Jeha G. M., Mydlo N., Kaye A. D. Management of cutaneous calciphylaxis. *Adv Ther*. 2020;37(12):4797–4807. doi:10.1007/s12325-020-01504-w.

11. Weenig R. H. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):458–71. doi:10.1016/j.jaad.2007.12.006.

12. Sedova T. G., Elkin V. D., Mityukovsky L. S., Myasnikova M. B. Calciphylaxis: a case of idiopathic disease of the penis with favorable outcome. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology=Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(6):33–37. (In Russ.). doi:10.17116/klinderma20181706133.

13. Westphal S. G., Plumb T. Calciphylaxis. In: *StatPearls*. Stat Pearls Publishing; August 8; 2022.

14. Chang J. J. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(5):205–215. doi:10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13.

15. Burdorf B. T. Calciphylaxis: the potential diagnostic role of radiologists. *Radiol Case Rep*. 2020;16(3):415–418. doi:10.1016/j.radcr.2020.11.033.

16. Erfurt-Berge C, Renner R. Management of patients with calciphylaxis: current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res*. 2019;6:109–115. doi:10.2147/cwcmr.s182417.

ОСОБЕННОСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Стяжкина С. Н.², Черепанова Ю. А.², Хайруллин А. А.², Аюбов Р. К.¹, Семенов А. С.¹, Тахиров Ш. У.,¹ Гушчин С. Г.²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», ул. Коммунаров, 281, 426034, Ижевск, Россия

²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница», 426039, ул. Воткинское шоссе, 57, Ижевск, Россия

Для корреспонденции: Аюбов Роман Кемранович, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ УР, e-mail: ayubov.roman@gmail.com.

For the correspondence: Roman K. Ayubov, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: ayubov.roman@gmail.com

Information about authors:

Styazhkina S. N., <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Cherepanova Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-3630-982X>

Khairullin A. A., <https://orcid.org/0000-0002-3609-6388>

Ayubov R. K., <https://orcid.org/0009-0000-1993-3124>

Semenov A. S., <https://orcid.org/0009-0006-2891-5458>

Takhirov Sh. U., <https://orcid.org/0009-0000-8567-1425>

Gushchin S. G., <https://orcid.org/0009-0006-9943-4715>

РЕЗЮМЕ

Синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) проявляется изменением её строения вследствие аномалий развития, определяющихся снижением концентрации коллагена I и III типов, а также эластина. По причине данного генетически детерминированного состояния происходит нарушение процессов образования послеоперационного рубца, в связи с функциональной недостаточностью соединительнотканых элементов передней брюшной стенки, вследствие чего сопротивляемость к изменению внутрибрюшного давления резко снижается и повышается риск возникновения грыжевых выпячиваний. По данным изученной литературы было выявлено, что среди пациентов, перенесших оперативные вмешательства, большему риску развития послеоперационных грыж подвержены больные с ДСТ, именно поэтому необходим индивидуальный подход с проведением современных диагностических методов исследования для своевременного выявления ДСТ и предупреждения развития послеоперационных осложнений. В статье представлен клинический случай образования гигантской послеоперационной вентральной грыжи у пациента с синдромом ДСТ. Пациент С., 20 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение с жалобами на наличие грыжевого выпячивания в области передней брюшной стенки, предположительно возникшего на фоне недавно перенесенной операции по поводу панкреонекроза. По результатам комплексного клинического исследования, включающего лабораторные и инструментальные методы диагностики, был поставлен диагноз: «гигантская послеоперационная вентральная грыжа». Пациенту было выполнено грыжесечение и подапоневротическая аллогерниопластика с использованием сетчатого трансплантата для закрытия дефекта с последующим проведением профилактической антибиотикотерапии и инфузионным введением иммуномодулирующих препаратов. Послеоперационный период прошел без осложнений, и пациент был выписан на амбулаторное лечение. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в хирургической практике очень важно учитывать риски возникновения осложнений в послеоперационном периоде, которые могут развиваться у пациентов на фоне синдрома ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, брюшная стенка, послеоперационные осложнения, грыжевые выпячивания, диагностика.

FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN SURGICAL PATIENTS

Styazhkina S. N.², Cherepanova Yu. A.², Khairullin A. A.², Ayubov R. K.¹, Semenov A. S.¹, Takhirov Sh. U.¹

Gushchin S. G.²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Connective tissue dysplasia (CTD) syndrome is manifested by a change in its structure due to developmental anomalies, determined by a decrease in the concentration of collagen types I and III, as well as elastin. Due to this genetically determined condition, there is a disruption in the formation of a postoperative scar, due to the functional insufficiency of the connective tissue elements of the anterior abdominal wall, as a result of which resistance to changes in intra-abdominal pressure sharply decreases and the risk of hernial protrusions increases. According to the literature studied, it was revealed that among patients who have undergone surgical interventions, patients with CTD are at greater risk of developing postoperative hernias, which is why an individual approach with modern diagnostic research methods is necessary for the timely detection of CTD and the prevention of the development of postoperative complications. A clinical case of a patient diagnosed with a giant

postoperative ventral hernia was reviewed to study the characteristics of connective tissue dysplasia. Patient S., 20 years old, was hospitalized to the surgical department with complaints of a hernial formation of the anterior abdominal wall after a recent operation. Based on the results of a comprehensive clinical diagnostic examination, a diagnosis of a giant postoperative ventral hernia was subsequently made. Hernia repair and subaponeurotic hernia repair were performed using a mesh to close the defect. The patient received prophylactic antibiotic therapy and fluid resuscitation. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged for additional treatment. A giant postoperative ventral hernia is a serious complication after surgery, requiring an integrated approach to treatment. Early detection and treatment of this complication is key to minimizing the risk of complications and ensuring a favorable outcome.

Key words: connective tissue dysplasia, abdominal wall, postoperative complications, hernial protrusions, diagnosis.

В настоящее время широко распространены операции, проводимые в области брюшной стенки, по поводу грыжевых выпячиваний. Синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) может являться причиной образования послеоперационных грыж. На данный момент в герниологии послеоперационные грыжи занимают 2 место по частоте встречаемости (12%) от всех видов грыж [1]. Зависимость возникновения послеоперационных осложнений от выраженности ДСТ определяют актуальность проведения исследований в этом направлении [2].

ДСТ – это группа генетически детерминированных заболеваний, которые приводят к дезорганизации основного вещества и волокнистых структур СТ, что ведет к нарушению её функции в организме [3]. Основными структурными компонентами СТ являются коллаген, эластин, фибробласты и др., ответственные за поддержку и структуру костей, суставов, кожи, сосудов и органов, их структурные изменения, возникающие из-за генетических мутаций, могут привести к ДСТ [4]. Сведения о распространенности ДСТ варьируются в широком диапазоне (26-86%), что связано с различными диагностическими и классификационными подходами.

Выделяют дифференцированную и недифференцированную ДСТ. При дифференцированной ДСТ ткани и структуры выглядят отличимо и всё ещё сохраняют некоторые типичные для популяции клетки черты и их функции. Следовательно, изменения в СТ происходят с определенной степенью порядка [5; 6].

Недифференцированная ДСТ – это сочетание разнообразных клинических проявлений, которые выходят за рамки генетически определяемых синдромов [7]. Изменения происходят более беспорядочно, наблюдается структурная дезорганизация, которая приводит к более неопределенному или хаотичному внешнему виду тканей.

Каждый пациент, страдающий ДСТ, представляет собой уникальный случай с индивидуальным генетическим дефектом, что усложняет создание общей классификации патологий для медицинских специалистов. Нарушения при ДСТ

проявляются многогранно и охватывают сразу несколько органов и систем организма, принимая разнообразные формы [8].

По данным источников литературы, выявлено, что среди больных с грыжами брюшной стенки симптомы разной степени ДСТ встречаются в 69–97,2% случаев, исходя из этого можно сделать вывод о высокой взаимосвязи между наличием у пациентов синдрома ДСТ и послеоперационных осложнений в виде грыж. У пациентов с ДСТ формирование полноценного рубца усложняется вследствие изменения функциональных свойств соединительнотканых элементов в области брюшной стенки, что в конечном счете приводит к неустойчивости к изменениям внутрибрюшного давления и, как следствие, к образованию грыж [9].

Диагностика ДСТ представляет собой многоступенчатый процесс, объединяющий клинические, генетические и лабораторно-инструментальные методы исследования. Проводится подробный клинический осмотр с целью выявления характерных фенотипических проявлений ДСТ [10]. Это включает в себя оценку структуры кожи, выявление гипермобильности суставов, а также обнаружение признаков, связанных с вовлечением других органов и систем [11]. К современным методам диагностики относятся гистологическое исследование морфологических изменений.

Лечение ДСТ является тяжелой задачей, так как способы предотвращения мутации гена и осуществления обратного превращения патологической аллели в исходную остаются не до конца изученными. Существует медикаментозная метаболическая терапия при ДСТ, которая фокусируется на поддержании оптимального функционирования клеток, вовлеченных в синтез и формирование СТ, таких как коллаген [12; 13]. Главная цель этой терапии – укрепление метаболических процессов в клетках, способствующих эффективному образованию и улучшению качества коллагена [14; 15].

По результатам анализа биоптатов мягких тканей и рубцов пациентов хирургического профиля была выявлена взаимосвязь между морфологическими изменениями организации СТ и степе-

2024, том 27, № 1

нью выраженности ДСТ. Было выявлено, что при легкой и средней степени заболевания наблюдается хорошо развитая микроциркуляторная сеть соединительных волокон, а также правильное строение коллагеновых структур, соотношение которых с эластическими волокнами остается в норме (Рис. 1). Количество рыхлой СТ, обеспечивающей питание коллагеновых структур, соответствует норме, разнонаправленная ориентация коллагеновых волокон, слабое развитие аргирофильной сети, которая является предшественником коллагеновых волокон [16].

В случае пациентов с тяжелой степенью ДСТ отмечается недоразвитие микроциркуляторной сети СТ, соединительнотканые структуры находятся в дисбалансе, аргирофильная сеть слабо выражена (Рис. 2). Так как аргирофильная сеть образует базальную мембрану, то при ее слабой выраженности нарушаются обменные процессы, что приводит к атрофии эпидермиса и фиброзу дермы [16].

Из вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что прижизненное гистологическое исследование морфологических изменений кожи

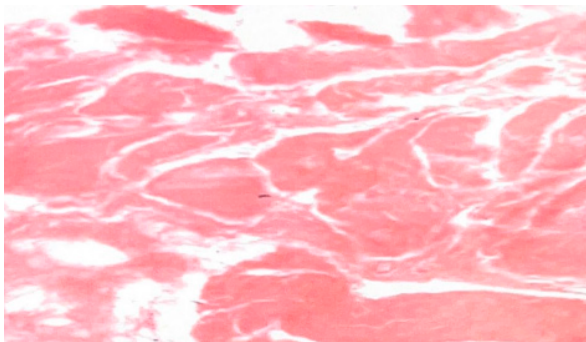


Рис. 1. Нарушение организации коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400.

Fig. 1. Disorganization of collagen fibers. Hematoxylin and eosin. Magn. 400.

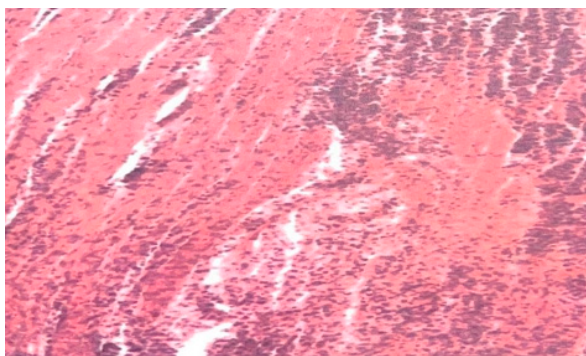


Рис. 2. Интенсивная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Fig. 2. Intensive infiltration of the dermis. Hematoxylin and eosin. Magn. 400.

является эффективным методом для диагностики синдрома ДСТ.

Рассмотрим хирургическое наблюдение за пациентом с гигантской послеоперационной грыжей, возникшей на фоне наличия у пациента синдрома ДСТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 20 лет, поступил в плановом порядке в хирургическое отделение бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР») г. Ижевска с диагнозом: гигантская послеоперационная вентральная грыжа (Рис. 3). Пациент предъявлял жалобы на наличие грыжевого образования передней брюшной стенки. Причиной данного образования стало оперативное вмешательство по поводу панкреонекроза, возникшего вследствие употребления алкогольных напитков в большом объеме.



Рис. 3. Послеоперационная вентральная грыжа гигантских размеров.

Fig. 3. Giant postoperative ventral hernia.

Анамнез заболевания: отмечались интенсивные боли режущего характера в эпигастральной области, которые сопровождалась танатофобией и тошнотой, отмечалась фебрильная температура тела. Пациент самостоятельно вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был госпитализирован в центральную районную больницу с диагнозом – панкреонекроз. В больнице было проведено экстренное оперативное вмешательство. За последующие 6 дней были выполнены 3 санации, но состояние пациента только ухудшалось. В последующем пациент был экстренно переведен в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», где был 5 раз прооперирован, было выполнено 5 санаций брюшной полости, затем была выполнена некрэктомия поджелудочной железы с проведением ему комплексного лечения, больной был выписан. Через 12 месяцев в плановом порядке вновь поступил в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» в связи с формированием

гигантской послеоперационной грыжи. Из перенесенных заболеваний: герниопластика по поводу левосторонней паховой грыжи в детстве, деструктивный панкреатит. Сопутствующие заболевания: панкреотогенный инсулинопотребный сахарный диабет.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски, дыхание везикулярное, хрипов нет. Дефект апоневроза вдоль всего послеоперационного рубца после широкой срединной лапаротомии длиной 32,4 см. На месте рубца отмечались выраженные келоидные изменения. Кожа в области послеоперационного рубца имела стрии белого цвета.

Пациент был прооперирован, выполнено грыжесечение, проведена подапоневротическая аллогерниопластика сетчатым трансплантатом. Хирургическая бригада осуществила доступ к грыжевому дефекту и провела его сечение, выделяя грыжевое содержимое и подготавливая область для дальнейших манипуляций. После чего был использован метод подапоневротической аллогерниопластики, при котором сетчатый трансплантат был вживлен в область грыжевого дефекта под апоневроз, что способствует более надежному закрытию дефекта и предотвращению повторных грыж. Сетчатый трансплантат был фиксирован на месте при помощи хирургических материалов, обеспечивая его надежное положение в окружающих тканях. При ушивании операционной раны были выявлены и иссечены послеоперационные рубцы, затем было проведено послойное ушивание кожи с наложением косметического шва. В ходе проведения прижизненного патологоанатомического исследования мягких тканей и грубых рубцов у данного пациента была выявлена тяжелая степень ДСТ.

Постоперационный период: жалоб нет, рана заживает первичным натяжением, была проведена программа комплексной терапии, включающая профилактическую антибиотикотерапию и инфузионное введение препарата «Ронколейкин», швы сняты, выписан на долечивание по месту обслуживания. Процедура грыжесечения и подапоневротической аллогерниопластики с сетчатым трансплантатом позволила полностью закрыть грыжевой дефект, восстановив целостность передней брюшной стенки. Такая стратегия лечения уменьшает вероятность повторного появления грыжи, предоставляя дополнительную поддержку и прочность в области оперативного вмешательства.

В ходе проведенного клинического исследования были выявлены следующие симптомы дисплазии: пролапс митрального клапана синдром, варикозное расширение вен нижних конечностей, плоскостопие, килевидная грудная клетка, грубые

рубцы, стрии по всему телу, астеноневротический синдром, миопия, чрезмерная подвижности суставов. Данные изменения, а также, найденная в пятилетнем возрасте паховая грыжа, могли являться следствием проявления дисплазии у данного пациента. Следовательно, можно предположить, что именно синдром ДСТ является ключевым звеном в патогенезе развития послеоперационного осложнения в виде гигантской послеоперационной вентральной грыжи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДСТ является достаточно распространенным заболеванием, с большим количеством семиотических проявлений. Исследования и клинические примеры, представленные в литературных источниках, подкрепляют вывод о том, что помимо многочисленных отрицательных воздействий на организм, ДСТ имеет связь с развитием неблагоприятных послеоперационных последствий, например, грыжи.

Отмечается высокая связь между ДСТ и осложнениями послеоперационного периода у больных хирургического профиля, наиболее часто образуются нагноения послеоперационных ран, грыжевые выпячивания и грубые рубцы на коже, следовательно, необходимо учитывать эту связь в хирургической практике. Индивидуализированный подход к пациентам с ДСТ с использованием новых способов своевременной диагностики и лечения, приведут к снижению риска развития осложнений постоперационного периода и помогут повысить успешность послеоперационного восстановления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Р. О., Лапшина С. А., Якулова С. П., Мухина Р. Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. Практическая медицина. 2015;4(89):37-40.
2. Стяжкина С. Н., Чернышова Т. Е., Валинуров А. А., Королев В. К. Сложные случаи проявления дисплазии соединительной ткани в клинической практике. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(5):46-48.
3. Хайбуллина Д. Х., Есин Р. Г. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2023;123(7):7–11. doi:10.17116/jnevro20231230717.
4. Орлова Н. И. Нарушение микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной

ткани: механизмы формирования, клиническое значение. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:263.

5. Клеменов А. В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. *Клиницист*. 2015;1:42.

6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2013;1:32.

7. Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;12(3):29–34.

8. Райляну Р. И., Подолинный Г. И. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения. *Исследования и практика в медицине*. 2019;4:138-150.

9. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;1,2(13):137-210.

10. Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф., Субханкулова А. Ф. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;1:8-16.

11. Oberg S, Andersen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. *Front. Surg.* 2017;4(52):1-8. doi: 10.3389/fsurg.2017.00052.

12. Кубышкин В. А., Агапов М. А., Давлятов М. Р., Какоткин В. В. Вентральные грыжи и экстрацеллюлярный матрикс соединительной ткани. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;(2):62-67. doi: 10.17116/hirurgia202002162.

13. Гривенко С. Г., Деркач Н. Н., Кондратюк Э. Р. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(3):33-37. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37.

14. Дженг Ш., Добровольский С. Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова* 2014;9:61-63.

15. Винник Ю. С., Чайкин А. А., Назарьянц Ю. А., Петрушко С. И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Сибирское медицинское образование*. 2014;6(90):5–9. doi: 10.20333/25000136-2014-6-5-13.

16. Емельянова А. М., Стяжкина С. Н., Федоров В. Г., Осипова А. М., Царев В. В. Взаимосвязь гистологической картины и степени клинических проявлений дисплазии у пациентов с глубокими ожогами. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2: 142-147.

REFERENCES

1. Demidov R. O., Lapshina S. A., Yakulova S. P., Mukhina R. G. Connective tissue dysplasia: modern approaches to the clinic, diagnosis and treatment. *Practical medicine*. 2015;4(89):37-40. (In Russ.).

2. Styazhkina S. N., Chernyshova T. E., Valinurov A. A., Korolev V. K. Complex cases of connective tissue dysplasia in clinical practice. *Journal of scientific articles Health and education in the 21st century*. 2017;19(5):46-48. (In Russ.).

3. Khaibullina D. H., Esin R. G. Neurological aspects of connective tissue dysplasia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023;123(7):7-11. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20231230717.

4. Orlova N. I. Microcirculation disorders in patients with connective tissue dysplasia: mechanisms of formation, clinical significance. *Modern problems of science and education*. 2016;6:263 (In Russ.).

5. Klemenov A.V. Nomenclature and algorithm of diagnosis of hereditary connective tissue disorders. *The clinician*. 2015;1:42-49. (In Russ.).

6. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (1st revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;1:32 (In Russ.).

7. Semenkin A. A., Drokina O. V., Nechaeva G. I., Zhivilova L. A., Zhenatov A. B. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes in arteries. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2015;12(3):29-34. (In Russ.).

8. Railyanu R. I., Podolynnyi G. I. The concept of external abdominal hernias as forms of connective tissue dysplasia the search for effective methods of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;4:138-150. (In Russ.).

9. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;1,2(13):137-210. (In Russ.).

10. Volchkova N. S., Subkhankulova S. F., Subkhankulova A. F. Hereditary disorders of connective tissue: major dysplastic syndromes and phenotypes, management tactics. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2016;1:8–16. (In Russ.).

11. Oberg S, Andersen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. *Front. Surg.* 2017;4(52):1-8. doi: 10.3389/fsurg.2017.00052 (In Eng.).
12. Kubyshkin V. A., Agapov M. A., Davlyatov M. R., Kakotkin V. V. Ventral hernias and extracellular matrix of connective tissue. *Khirurgia. The Journal named after N.I. Pirogov.* 2020;(2):62-67. (In Russ) doi: 10.17116/hirurgia202002162.
13. Grivenko S. G., Derkach N. N., Kondratyuk E. R. Features of metabolic disorders of connective tissue in postoperative abdominal hernias and possible ways of their correction. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2017; 8(3):33-37. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37.
14. Zheng Sh., Dobrovolsky S. R. Connective tissue dysplasia as a cause of inguinal hernia recurrence. *Khirurgia. The Journal named after N.I. Pirogov.* 2014;9:61–63. (In Russ.).
15. Vinnik Yu. S., Chaikin A. A., Nazariants Yu. A., Petrushko S. I. Modern view on the problem of treatment of patients with postoperative ventral hernias. *Siberian medical education.* 2014;6(90):5-9. (In Russ.) doi: 10.20333/25000136-2014-6-5-13.
16. Emelyanova A. M., Styazhkina S. N., Fedorov V. G., Osipova A. M., Tsarev V. V. The relationship between the histological picture and the degree of clinical manifestations of dysplasia in patients with deep burns. *Modern problems of science and education.* 2019;2: 142-147. (In Russ.).

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ, ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Карпушин Д. И.

Государственное учреждение «Луганская городская клиническая многопрофильная больница №1» (ГУ «ЛГКМБ №1»), 291045, квартал 50-летия Оборона Луганска, 12, 2 Луганск, Россия

Для корреспонденции: Карпушин Дмитрий Игоревич, врач-невролог, ГУ «ЛГКМБ №1», e-mail: korob.len@xmail.ru

For correspondence: Karpushin D. I., doctor –neurologist, Lugansk city clinical multi-profile hospital N1, e-mail: korob.len@xmail.ru

Information about author:

Karpushin D. I., <https://orcid.org/0009-0000-8995-5265>

РЕЗЮМЕ

Полинейропатия является наиболее часто встречаемой формой заболевания периферической нервной системы. Этот гетерогенный патологический синдром представляет междисциплинарную проблему для практикующих врачей. Проведен анализ современных литературных данных по этиопатогенезу, клинико-диагностическим характеристикам и основным направлениям в лечении полинейропатий. Отмечено, что патогенез полинейропатического синдрома сложен, при этом, выделена роль метаболических, аутоиммунных, наследственно-дегенеративных, ишемических изменений в телах нейронов, их отростках, миелиновой оболочке. В клинической картине данного заболевания присутствуют двигательные, сенсорные расстройства, а также болевой феномен. На выраженность клинических проявлений, несомненно, оказывает определяющее влияние характер патоморфологических изменений в периферическом нейромоторном аппарате. Диагностика полинейропатии представляет собой комплексный процесс, который базируется на результатах традиционного клинико-неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования. Стимуляционная и игольчатая электронейромиография позволяют оценить функциональную активность чувствительного, двигательного, вестибулярного анализаторов, уточнить локализацию патологического процесса, провести дифференциацию периферических и центральных мотосенсорных нарушений. Лечение полинейропатии постоянно совершенствуется. Проанализированы схемы лечения, отмечена их динамичность, эффективность комбинированного подхода. Терапия представляет собой комплексный процесс, пролонгированный по времени, который включает в себя сочетание препаратов этиологических, патогенетических, симптоматических, широкого использования немедикаментозных методов лечения с учетом реабилитационного потенциала каждого пациента и объективной оценки их эффективности. Акцент делается на использовании производных альфа-липоевой кислоты как универсального метаболического корректора активного функционирования периферического мотонейрона. Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций Pubmed, Springer, eLIBRARY за период с 1984 по 2023 годы. Цель работы – анализ литературных данных об этиопатогенезе, клинико-диагностических характеристиках и основных направлениях в лечении полинейропатий.

Ключевые слова: полинейропатия, сахарный диабет, полинейропатический синдром, электронейромиография, альфа – липоевая кислота.

NEW ASPECTS OF THE PROBLEM OF POLYNEUROPATHIES, A VIEW AT THE PROBLEM

Karpushin D. I.

Lugansk city clinical multi-profile hospital N1, Lugansk, Russia

SUMMARY

Polyneuropathy is the most common form of peripheral nervous system disease. This heterogeneous pathological syndrome presents an interdisciplinary problem for practitioners. The analysis of modern literature data on etiopathogenesis, clinical and diagnostic characteristics and the main directions in the treatment of polyneuropathies is carried out. It is noted that the pathogenesis of polyneuropathic syndrome is complex, while the role of metabolic, autoimmune, hereditary-degenerative, ischemic changes in the bodies of neurons, their processes, myelin sheath is highlighted. In the clinical picture of this disease, there are motor, sensory disorders, as well as a pain phenomenon. The severity of clinical manifestations is undoubtedly influenced by the nature of pathomorphological changes in the peripheral neuromotor apparatus. Diagnosis of polyneuropathy is a complex process that is based on the results of traditional clinical and neurological examination, laboratory and instrumental research methods. Stimulation and needle electroneuromyography make it possible to assess the functional activity of the sensory, motor, and vestibular analyzers, to clarify the localization of the pathological process, and to differentiate peripheral and central motor sensory disorders. The treatment of polyneuropathy is constantly improving. Treatment regimens are analyzed, their dynamism and effectiveness of the combined approach are noted. The therapy is a complex process, prolonged in time, which includes a combination of etiological, pathogenetic, symptomatic drugs, the widespread use of non-drug treatment methods, taking into account the rehabilitation potential of each patient and an objective assessment of their effectiveness. The emphasis is on the use of alpha-lipoic acid derivatives as a universal metabolic corrector of the active functioning

of the peripheral motor neuron. The literature search was carried out from 1984 to 2023 on the sites Pubmed, Springer, eLIBRARY. The purpose of the work is to analyze the literature data on etiopathogenesis, clinical and diagnostic characteristics and the main directions in the treatment of polyneuropathies.

Key words: polyneuropathy, diabetes mellitus, polyneuropathic syndrome, electroneuromyography, alpha-lipoic acid.

Полинейропатия (ПНП) представляет собой отдельную группу заболеваний периферической нервной системы, связанных с повреждением различных нервных волокон, входящих в состав нескольких нервов. Именно данный отдел нервной системы является наиболее уязвим к воздействию токсических, инфекционных, травматических и других триггерных факторов, поскольку практически лишен «защитного» барьера. В этой связи, ПНП представляется междисциплинарной проблемой и вызывает у практикующих врачей определенные диагностические затруднения, что несомненно, определяет ее актуальность.

В основе развития ПНП лежат структурные изменения практически всех компонентов периферического нерва, как его аксона, так и непосредственно миелиновых оболочек, либо тела нейронов. В зависимости от уровня локализации патологического процесса, выделяют аксонопатию, нейропатию и демиелинизирующую нейропатию. Вместе с тем, при поражении одного из отделов нервного волокна, рефлекторно развиваются патоморфологические изменения и в других его отделах, как в теле нейрона, так и в осевых цилиндрах. Поэтому подобная дифференциация ПНП по морфологическому принципу, в определенной степени, условна.

Эпидемиология. ПНП чрезвычайно распространены среди жителей планеты, отмечена прямая зависимость частоты данной патологии от возраста, по мере старения населения, увеличивается и частота случаев ПНП. По данным ВОЗ, в структуре заболеваний периферической нервной системы, половину случаев составляют именно ПНП. Возможно это обусловлено тем, что ПНП чаще вторичны по своему происхождению [1; 2].

Среди причин ПНП самыми популярными считают эндокринопатии, в первую очередь, сахарный диабет (СД), а также персистирующие интоксикации (алкогольная). Согласно мнению многочисленных исследователей, СД, особенно 2 типа сопровождается не только «универсальной» макро-, микроангиопатией, но и «универсальной» ПНП. Об этом красноречиво свидетельствует тот факт, что у 17,0 – 21,0% пациентов, диабетическая полинейропатия (ДПНП) предшествует диагностике у них СД [3]. К сожалению, это положение относится и к алкогольной ПНП, при которой нередко диагностируют как клинические, так и субклинические формы при длительности интоксикации от 7 до 13 месяцев [4].

Факторы риска. ПНП весьма часто выступают в качестве неврологических осложнений многочисленных заболеваний внутренних органов. К их возникновению приводят не только, как указывалось выше, эндокринопатии и алкогольная интоксикация, но и гипо-, авитаминоз, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, злокачественные опухоли. Особое место в структуре ПНП занимают идиопатические воспалительные болезни, отличающиеся прогрессирующей клинической течением и сложностью в лечении.

Аналогичные проблемы вызывают у практикующих врачей воспалительные, аутоиммунные ПНП, к которым традиционно относят синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП, мультифокальную моторную невропатию и др. Не смотря на достигнутые успехи в диагностике данных заболеваний, сохраняются определенные сложности в их лечении и профилактике, особенно таких форм как, автономная нейропатия, способных привести к фатальному исходу [5].

Цель работы – анализ литературных данных об этиопатогенезе, клинико – диагностических характеристиках и основных направлениях в лечении полинейропатий.

Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций «Pubmed», «Springer», «eLIBRARY.RU» в период с 1984 по 2023 годы по ключевым словам: полинейропатия, сахарный диабет, полинейропатический синдром, электро-нейромиография, альфа-липоевая кислота.

Среди ПНП выделяют первичные, которые являясь наследственными, нередко сочетаются с поражением внутренних органов и других отделов нервной системы. К числу последних принадлежит транстиретиновая семейная амилоидная ПНП, болезнь Фабри, порфиридная ПНП, разнообразные формы невральная амиотрофии.

Вторичные ПНП встречаются гораздо чаще и подразделяются, в зависимости от причинного фактора, на следующие формы:

- постинфекционные (COVID, ВИЧ, вирусные, бактериальные);
- токсико-аллергические на фоне бытовых и профессиональных интоксикаций, либо токсикоинфекций (отравление грибами, ботулизм, дифтерия, столбняк), приема лекарственных препаратов (ятрогенные);

- на фоне химиотерапии (через 1-2 месяца после применения Цисплатина, если доза превышает 400 мг/м²; Винкристина и Винбластина, если суммарная доза превышает 30–50 мг, в редких случаях после Интерферон-альфа);
- при воздействии физических факторов (продолжительное влияние высоких или крайне низких температур, компрессия периферических нервов, утолщение или деструкция их оболочек);
- сосудистые (васкулиты, атеросклероз, облитерирующий тромбангиит);
- метаболические (алиментарные, болезни печени и почек, авитаминоз);
- паранеопластические (при злокачественных новообразованиях).

Около 20–30 % аксональных ПНП являются идиопатическими, когда их причину не удаётся выявить несмотря на совершенство современных диагностических методик.

Патогенез. ПНП являются результатом поражения структурных компонентов периферического нерва многочисленными этиологическими факторами. Можно предположить влияние локализации очагов поражения на возникновение конкретных клинических симптомов, то есть, существование определенной иерархии в развитии данного процесса.

В этой связи правомочно понятие субклинической стадии заболевания, которая чаще диагностируется не клинически, а на основании проведения электронейромиографии (ЭНМГ) и связана с изолированным повреждением аксона, либо миелиновой оболочки. По мере вовлечения в патологический процесс нескольких структурных компонентов нервного волокна (аксоно-миелинопатия), формируются стойкие неврологические сенсомоторные, либо вегето-трофические нарушения, характерные для клинической стадии ПНП.

Поэтому, можно считать, что пусковым механизмом возникновения полинейропатического синдрома (ПНПС) является повреждение миелиновой оболочки, которая окружая аксоны, дендриты, первая подвергается патогенному воздействию. Миелиновую оболочку, в свою очередь, образуют глиальные или шванновские клетки. Она формируется из плоского выроста тела глиальной клетки и многократно оборачивает аксон, подобно изоляционной ленте.

Миелин выполняет функции проводника, обеспечивая процесс нейротрансмиссии через немиелинизированные зоны (перехваты Ранвье) нервного волокна. Логично, что миелиновое волокно проводит нервный импульс со значительно большей скоростью чем немиелинизированные.

Подобное обстоятельство существенно влияет на активность репаративно-восстановительных процессов в периферических нервах и соответственно на клинические исходы ПНП [6].

Основной химический компонент миелиновой оболочки в расчете на сухую массу представлен липидами (70-80%) и белками (20-30%). Такое высокое содержание липидов отличает миелин от других плазматических мембран. В липидном компоненте отношение холестерин: фосфолипиды: галактолипиды составляет 4:3:2. Основным фосфолипидом являются фосфатидилэтаноламины, основным галактолипидом—цереброзиды [7].

Липидный состав миелина нервной ткани человека сложен, в его состав входят холестерин (28,0%), цереброзиды (23,0%), фосфатидилэтаноламины (16,0%), фосфатадилхолины (12,0%), сфингомиелины (8,0%), фосфатидилсерин (5,0%), плазмалоген (12,0%). Причем, содержание сфингомиелина в миелине периферической нервной системе значительно выше, чем в головном мозге [8].

Существует взаимосвязь между повышением числа фосфатных групп и активностью нервной системы. Фосфорилированный инозитолтрифосфат служит вторичным посредником в передаче различных сигналов. Так, для миелина типично значительное содержание цереброзидов, повышение их количества во время развития эмбриона коррелирует с процессом миелинизации.

Наоборот, количество цереброзидов снижается при патологии миелина. Белок миелина играет важную роль в его функции. При его блокировании патологическим процессом (антителами), происходит гибель миелина (демиелинизация). Следует отметить, что процесс демиелинизации сопровождается нарушением энергетического метаболизма нейрона, синтеза нейромедиаторов, аксонального транспорта и со временем приводит к дегенерации указанных отделов нейрона [9]. Таким образом, для ПНП, независимо от этиологических факторов характерен одинаковый патоморфологический субстрат в виде сочетания процессов демиелинизации, нейронопатии и аксонопатии.

Как известно, аксоны выполняют транспортную функцию, поэтому при наличии в них деструктивных изменений, передача нейромедиаторов по осевым цилиндрам страдает, нарушается иннервация мышечных волокон, соседних нервных клеток, развивается своеобразный нейро-трофический синдром, характеризующийся атрофией скелетных мышц и выпадением их двигательных функций. Именно поэтому аксональные ПНП относят к группе моторных нейропатий.

Процессы демиелинизации нервных волокон сопровождаются расстройством, преимущественно

щественно, сальтаторного проведения нервного возбуждения как по чувствительным, так и по двигательным волокнам, имеющим миелиновое покрытие. Именно поэтому в клинической картине данных ПНП будут присутствовать не только двигательные, но и сенсорные расстройства, а также, разной степени выраженности, болевой феномен [10].

В патогенезе развития ПНП имеет важное значение и дисметаболический фактор, спровоцированный токсическими агентами, их метаболитами, с последующим воздействием, в частности, на тонкие слабомиелинизированные и не миелинизированные волокна вегетативной нервной системы. Патогенное влияние на периферические нервы оказывает эксайтотоксичность, обусловленная активацией глутаматных рецепторов в спинном мозге. Как известно, активация процессов свободно – радикального перекисного окисления липидов, приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов, снижению синтеза белков цитоскелета нервного волокна, активности эндогенной антиоксидантной системы, представленной глутатионом, витаминами E и C, супероксид–дисмутазой и в конечном итоге, нарушению нормальных процессов нейротрансмиссии [11]. Данным механизмом патогенеза можно объяснить присутствие разнообразных вегето–трофических расстройств в клинике ПНП.

Можно предположить, что продолжительность и выраженность болевого синдрома, наблюдаемого при вегетативных ПНП, рассматривается как центральная сенситизация на уровне спинного мозга, обусловленная активацией клеток микроглии, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем токсическими факторами [9]. При этом, очевидно, что выраженность структурно – функциональных изменений в периферических нервах пропорциональна продолжительности процессов интоксикации и степени тяжести развившихся метаболических расстройств.

Патофизиологические механизмы возникновения ДПНП более сложные. Они обусловлены существованием продолжительной внутриклеточной гипергликемии, изменением путей ее утилизации, накоплением токсичных промежуточных дисметаболитов как внутри нейрона, так и в эндотелии мембран сосудов разного калибра и в том числе, *vasa nervorum* [12].

Повреждению периферического мотонейрона при СД, наряду с указанными выше факторами, способствуют также нарушению функции натрий-калиевой аденозинтри-фосфатазы, активация процессов неферментативного гликирования белков периферического миелина и тубулина, приводящие к задержке натрия, отеку, набуханию

миелина, нарушениям контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна [13; 14].

Аутоиммунные механизмы занимают не менее важное место в патогенезе ПНП, независимо от ее причины. Данное положение можно подтвердить тем, что при многочисленных заболеваниях у пациентов присутствуют органоспецифические, комплемент–фиксирующие аутоантитела к антигенам тканей больного органа, ганглиям симпатической нервной системы, промежуточным метаболитам, бактериям, ДНК–вирусов и др. [15]. Кроме того, на выраженность патофизиологических процессов при ПНП влияют тип клинического течения конкретного заболевания, коморбидная патология, характер медикаментозной терапии, гендерные и возрастные особенности.

Патоморфология. Морфологический субстрат ПНПС полиморфный и включает в себя воспалительно-дегенеративных изменений, развивающихся в телах, отростках нейронов, их оболочках. Согласно данным литературных источников, выделены следующие типы структурных изменений при данном заболевании:

1. валлеровское перерождение (реакция нерва на повреждение);
2. атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия);
3. сегментарная демиелинизация (миелинопатия);
4. первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия).

Валлеровское перерождение представляет собой повреждение нервного волокна с развитием дегенеративных изменений как в аксоне, так и в миелиновых оболочках, расположенных дистальнее места поражения. При этом виде повреждения возможна ремиелинизация миелиновых покрытий, которая зависит от степени деструкции леммоцитов (шванновских клеток), оболочек нерва, нарушения микроциркуляции в нервных стволах [16; 17].

Миелинопатия является более легким и прогностически благоприятным типом повреждения периферических нервов, поскольку сопровождается только процессом демиелинизации при сохранности целостности аксона. Процесс восстановления миелиновых покрытий (ремиелинизация) почти всегда протекает в более короткие сроки от нескольких дней до недели и заканчивается полным восстановлением [18].

Аксонопатия характеризуется гибелью осевых цилиндров преимущественно в дистальных отделах нервов, носит симметричный характер, при этом, аксонная дегенерация является относительно обратимым процессом и зависит от срока и адекватности проводимой терапии [19].

Нейронопатия представляет собой первичную дегенерацию тела нервной клетки, при ее локализации в ядрах передних рогов спинного мозга, нейропатия будет исключительно двигательной. В случае поражения ганглионарных клеток задних рогов спинного мозга, соответственно развивается сенсорная нейронопатия, отличающаяся стойким болевым синдромом и длительным восстановлением неврологического дефицита [19].

Нередко при ПНП в патологический процесс вовлекаются вегетативные волокна, проходящие в нерве совместно с двигательными и чувствительными, вегетативные ганглии, волокна блуждающего нерва со скоплением в этих образованиях лимфоцитарных инфильтратов, макрофагов плазматических клеток, которые отображают активность воспалительного процесса в них.

Рядом авторов описан феномен «атипичной аксонной дегенерации», которая является частным проявлением ПНП и заключается в поражении вегетативных сплетений, лишенных миелиновых покрытий, которые осуществляют иннервацию внутренних органов и также страдают при соматических заболеваниях [20].

Указанные патоморфологические изменения отображают реакцию периферической нервной системы на патогенные воздействия, определяют клиническую картину ПНПС, помогают практикующему врачу прогнозировать не только течение заболевания, но и его исход, способность к восстановлению нарушенных сенсо-моторных функций.

Клиника. Неврологические проявления ПНПС определяются причиной заболевания, возрастом пострадавших, полом, возможной коморбидной патологией. Существуют две основные стадии развития данного заболевания и в ранние сроки практически у всех пациентов присутствуют симптомы раздражения периферических нервов в виде болезненных тонических судорог в мышцах конечностей (кramпи), дрожания пальцев рук, непроизвольных сокращений отдельных мышц (фасцикуляции), разнообразных чувствительных ощущений, вегетативных расстройств (повышение артериального давления, тахикардия, изменение влажности и температуры кожных покровов).

По мере прогрессирования ПНП, появляются новые симптомы поражения периферических нервов, к числу которых относят мышечную слабость в конечностях вплоть до парезов, исхудание мышц и снижение мышечного тонуса, выпадение чувствительности, особенно вибрационной, в дистальных отделах конечностей, наличие в них кожно-трофических расстройств (сухость кожи, выпадение волос, трофические язвы, вертиго при переходе из горизонтального в вертикальное положение, фиксированный пульс) [17].

При ПНП возможны и более выраженные вегетативные расстройства, обусловленные повреждением не только вегетативных волокон, но и вегетативных ганглиев, сплетений. Многими авторами описано появление таких симптомов как ортостатическая гипотензия, нарушение тонуса мочевого пузыря и недержание мочи, запоры и диарея, половая слабость, стойкая, резистентная к анальгетикам кардиалгия, абдоминальная [13].

На выраженность клинических проявлений ПНПС, несомненно, оказывает определяющее влияние характер патоморфологических изменений в периферическом нейромоторном аппарате. При аксональных ПНП структурные изменения в мышцах и нервных волокнах более выражены, транспортная функция осевого цилиндра нарушена в большей степени, соответственно присутствует грубая денервация мышц, которой клинически сопутствуют стойкие парезы и параличи с мышечными атрофиями [21].

Демиелинизирующие ПНП связаны с повреждением миелиновых покрытий на периферических нервах, в результате последнего, со снижением скорости проведения возбуждения по чувствительным, двигательным волокнам верхних и нижних конечностей до 25–40 м/сек (нормальный показатель 40–70 м/сек). Данный тип повреждения нервов наиболее благоприятен, так как возможно самостоятельное восстановление миелина по типу механизма саногенеза (ремиелинизации), либо в результате проведенного патогенетического лечения [22].

Указанным обстоятельством можно объяснить динамичность, обратимость наблюдаемых у пациентов, сенсомоторных расстройств в виде восстановления нарушений чувствительности, сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей, отсутствием мышечных атрофий [23].

К осложнениям ПНП относят атрофию мышц, утрату движений в конечностях, невротические расстройства, невропатическую боль, возможные трофические язвы, артропатии, ранний остеопороз, повреждения внутренних органов в связи с нарушениями вегетативной регуляции, частые падения, приводящие к травмам, остановку работы сердца, дыхания, обморочные состояния [24].

Диагностика. Диагностика ПНП представляет собой комплексный процесс, который базируется на результатах традиционного клинико-неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования. Согласно существующим клиническим протоколам ведения больных с патологией периферической нервной системы МЗ РФ, данный патологический синдром включает в себя наличие нарушений чувствительности различных модальностей, двигательного дефекта в виде снижения или выпадения сухо-

жильных рефлексов, вегетативно-трофических расстройств.

Не утратили своей актуальности и клинические диагностические методы. При сборе анамнеза важно выяснить не только жалобы пациента, но и его образ жизни, возможные вредные привычки, болезни его близких родственников. Во время неврологического осмотра необходимо осмотреть кожу, ощупать мышцы, измерить окружность рук и ног, оценить сухожильные, надкостничные рефлексы, мышечную силу, походку, исследовать чувствительность.

Оценка интенсивности боли при ПНП повсеместно проводится с использованием специальных шкал (DN4 и ВАШ — визуальная аналоговая шкала), при этом, силу боли оценивают по 10-балльной шкале, где 0 — это отсутствие боли, а 10 — самая сильная боль, какую он испытывал в жизни. Шкалу ВАШ используют практикующие врачи для оценки эффективности лечения, определения трудоспособности.

Лабораторная диагностика позволяет установить причину ПНП, определить активность воспалительного процесса, эффективность проведенного лечения. Основными методами диагностики заболеваний периферической нервной системы считаются клинические анализы крови и мочи с возможным скринингом выявления тяжёлых металлов, наркотических веществ, алкоголя; биохимические исследования углеводного, липидного, белкового метаболизма, функции печени, почек, концентрации витаминов; иммунологические (показатели специфического и неспецифического иммунитета, моноклональных антител к ганглиозидам, гликопротеину).

Не утратило своей актуальности и исследование спинномозговой жидкости, позволяющий определить характер ПНП, тип ее течения, эффективность лечения [25].

Диагностика идиопатических ПНП предусматривает использование методов молекулярно-генетического анализа [26].

К нейрофизиологическим или инструментальным методам диагностики ПНП относят электромиографию (ЭМГ), ЭНМГ стимуляционную и игольчатую, позволяющие качественно и количественно определить функциональное состояние периферического нейромоторного аппарата как на уровне мышц, так и нервных волокон. С помощью ЭМГ, возможно определение количества двигательных единиц, признаки атрофии, дегенерации, возбудимости мышечных волокон, наличие в них патологической активности.

Стимуляционная ЭНМГ позволяет уточнить скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным нервам, а игольчатая ЭНМГ уточняет локализацию блока проведения нервно-

го импульса, локализацию патологического процесса, помогает дифференцировать между собой миогенный, невральный, спинальный и церебральный уровни поражения мотонейрона [27].

Ряд исследователей систематизировали ЭНМГ — критерии демиелинизирующих ПНП следующим образом. При данном виде ПНП наблюдается изменение/снижение скорости проведения нервных импульсов по двигательным и чувствительным волокнам исследуемых нервов, увеличение длительности М-ответа, его резидуальной латентности, возможное появление блоков проведения возбуждения по нерву, реже расширение диапазона латентности F-волн [28].

Соответственно при аксональных невропатиях ЭНМГ также констатирует снижение амплитуды М-ответа, однако, скорость проведения нервных импульсов по двигательным и чувствительным волокнам не изменяется, либо снижается незначительно, иногда наблюдаются блоки проведения этих импульсов, чаще регистрируют увеличение амплитуды F-волн, появление крупных F-волн с амплитудой, превышающей 4–5% амплитуды М-ответа [28].

Игольчатая ЭНМГ подтверждает присутствие при ПНП вялотекущего денервационного (в первые 2 недели от дебюта заболевания) и реиннервационного (через 6 недель) процессов в мышцах верхних и нижних конечностей [29].

Наряду с данными методами ЭНМГ, при ПНП выполняют ультразвуковое исследование (УЗИ) нервов, мышц, позволяющее определить состояние кровообращения в периферических нервах, локализацию участков нарушенного кровотока, возможные структурные (атрофия, участки миогенеза) изменения в них.

Информативно исследование при ПНПС сенсорных вызванных потенциалов, проведение стабилотрии. Данные инструментальные методики позволяют оценить функциональную активность чувствительного, двигательного, вестибулярного анализаторов, уточнить локализацию патологического процесса, провести дифференциацию периферических и центральных мото-сенсорных нарушений [29].

Также комплекс диагностических методик включает проведение биопсии нерва, с помощью которой исследуют структурные изменения в нерве, окружающих тканях, микроциркуляторном русле [30].

Лечение. Главным принципом лечения ПНП является воздействие, либо устранение причины, ее вызвавшей. Поэтому обосновано назначение пациентам цитостатиков, моноклональных антител, антибактериальной и противовирусной терапии, проведение детоксикации, плазмафереза и др. [31].

К сожалению, далеко не во всех случаях возможно полное устранение известного триггерного фактора и поэтому проведение только этиотропной терапии в лечении ПНП оказывается недостаточным. В этой связи большие надежды возлагаются на патогенетическую терапию, поскольку именно она способствует коррекции метаболизма, гемодинамики в пораженном отделе периферической нервной системы, активизирует процесс синтеза и транспорта нейромедиаторов, оказывает нейротрофическое влияние, способна активировать репаративные процессы, синтез миелина.

Кроме того, несмотря на разработку современных нейрофизиологических, морфологических, иммуногистохимических и генетических методов исследования, приблизительно в 20% случаев этиология ПНП остается невыясненной, что делает невозможным проведение успешной этиотропной терапии.

Симптоматическая терапия, назначаемая пациентам с ПНП, ориентирована на устранение невропатической боли, проявлений периферической вегетативной недостаточности, синдрома беспокойных ног, ортостатической гипотензии, дисфункции тазовых органов, нарушения витальных функций [32].

Независимо от генеза ПНП, существует ряд препаратов, обладающих универсальным метаболическим действием, назначение которых не только патогенетически обосновано, но и требует продолжительного применения в виду разных сроков для ремиелинизации периферических нервов и восстановления аксонов, требующих больше времени. К числу подобных препаратов относятся производные альфа-липоевой кислоты [33].

Рядом исследователей доказано экспериментально, что альфа-липоевая кислота увеличивает активность эндогенных антиоксидантов (глутатиона, витамина Е), подавляет свободно-радикальное перекисное окисление липидов, повышает активность натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, нормализует баланс между окисленной и восстановленной формами никотин-амидадениндинуклеотида, улучшает эндоневральный кровоток [34].

Кроме того, она является витаминоподобным веществом, в роли кофермента участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот, аэробном метаболизме продукта гликолиза пирувата, облегчая превращение молочной кислоты пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, способствует ликвидации метаболического ацидоза [34].

Можно говорить о сложном, многогранном, комплексном действии данного лекарственного препарата - гипогликемическом, липотропном,

гепатопротекторном, антиатеросклеротическом, антиоксидантном. Если ранее существовало мнение о целесообразности применения альфа-липоевой кислоты при ДПНП, то в настоящее время, данный препарат показан в качестве мощного антиоксиданта в лечении ПНП любого генеза [35].

Аналогичное метаболическое действие оказывают витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), которые обладают сродством к нервной ткани и обоснованно показаны пациентам с патологией периферической нервной системы [36].

Большой вопрос вызывает проблема нейропатической боли, которая является частым клиническим симптомом ПНП, особенно ее вегетативной формы. Для уменьшения выраженности болевого синдрома показано использование антидепрессантов (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина, адреналина), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин, вальпроаты), средств наружного применения с раздражающим эффектом (капсаицин), физиотерапевтических методов (чрескожная электростимуляция нервов), психотерапии, методов с биологической обратной связью [37].

Неинвазивные методы лечения ПНП обладают мультимодальным действием, и они с успехом используются как в острую, так и в хроническую ее стадии. К числу подобных методик относят гипербарическую оксигенацию, озонотерапию, физическую реабилитацию, лечебную физкультуру, массаж. Важное значение в лечении ПНП, особенно наследственных форм придают диетотерапии, рекомендовано ограничить поступление в организм пациента продуктов, содержащих фитановую кислоту, в связи с чем пациентам желательно ограничивать прием зеленых овощей, говядины, рыбы (тунца, пикши и трески) [38].

В лечении хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП базисным методом остается мембранный плазмаферез (метод очищения крови пациента вне его организма). В случае отсутствия эффекта от проведенного плазмафереза пациентам вводят капельно моноклональные антитела, либо назначают глюкокортикостероиды, УФО крови.

Токсические ПНП, обусловленные хронической почечной или печеночной недостаточностью требуют использование радикальных методов лечения - трансплантации больного органа или программного гемодиализа.

Таким образом, терапия ПНП представляет собой комплексный процесс, пролонгированный по времени, который включает в себя сочетание препаратов этиологических, патогенетических, симптоматических, широкого использования немедикаментозных методов лечения с учетом ре-

билитационного потенциала каждого пациента и объективной оценки их эффективности.

Прогноз. Прогноз при ПНПС зависит от клинического течения основного заболевания, причины его вызвавшей, своевременности начатого лечения, его адекватности, наличия у пациента сопутствующей патологии, его возраста, пола и др. Также на исход заболевания влияет тип ПНП, диагностируемый клинически и по данным ЭНМГ. Общеизвестно положение о том, что при миелинопатиях восстановление нарушенных неврологических функций происходит на несколько недель раньше и в более полном объеме в сравнении с аксонопатиями [39].

Наследственные ПНП, несмотря на проводимую терапию, как правило, неуклонно прогрессируют, но благодаря их медленному развитию, пациенты адаптируются и обслуживают себя самостоятельно до поздних стадий болезни.

Прогноз токсических ПНП относительно благоприятен при условии прекращения воздействия на организм пациента факторов интоксикации и элиминации из него токсических продуктов.

Меры профилактики развития и прогрессирования ПНП разнообразны. Важное значение в этом направлении приобретают такие мероприятия, как регулярное посещение профпатолога, оздоровление в санаториях, профилакториях, реабилитационных центрах, проведение профилактической общеукрепляющей, метаболической терапии.

Пациентам, чьи родственники страдают наследственными формами ПНП, желательны консультации медицинского генетика, центры планирования семьи.

Заключение. ПНП является наиболее часто встречаемой формой заболеваний периферической нервной системы. Этот гетерогенный патологический синдром представляет междисциплинарную проблему для практикующих врачей. Патогенез ПНПС очень сложен и сопряжен с комплексом метаболических, аутоиммунных, ишемических изменений в телах нейронов, их отростках, миелиновой оболочке.

Конкретные механизмы развития неврологических расстройств при различных формах данной патологии изучены не до конца. Эти трудности связаны, прежде всего, с многообразием нозологических форм, способных вызывать поражение периферической нервной системы.

Клиническая картина данного заболевания в основном специфична и характеризуется варьированием степени тяжести мотосенсорного дефицита, наряду с сопутствующей периферической вегетативной недостаточностью. Диагностика ПНПС не вызывает особых затруднений и бази-

руется, прежде всего, на результатах стимуляционной, игольчатой ЭНМГ.

Вопросы, связанные с лечением ПНП динамичны, постоянно совершенствуются, предусматривают комбинацию этиотропной и патогенетической терапии, при этом, акцент делается на использовании производных альфа-липоевой кислоты как универсального метаболического корректора активного функционирования периферического мотонейрона. Дальнейшие исследования данной патологии внесут несомненный вклад в развитие учения о ПНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Т. Е., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. и др. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России. Нервно-мышечные болезни. 2015;2:10-15.
2. Гусева Е. И. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
3. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
4. Казанцева Ю. В., Зиновьева О. Е. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012;1:26-31.
5. Левин О. С. Полиневропатии, клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
6. Peripheral neuropathy. Mayo clinic.; 2021.
7. Chevalier D., Allen B. G. Purification of myelin basic protein from bovine brain (англ.). Protein expression and purification. 2000;18(2):229-234.
8. Gibson B. W., Gilliom R. D., Whitaker J. N., Biemann K. Amino acid sequence of human myelin basic protein peptide 45 – 89 as determined by mass spectrometry (англ.). The Journal of biological chemistry. 1984;259(8):5028-31.
9. Beniac D. R., Wood D. D., Palaniyar N., Ottensmeyer F. P., Moscarello M. A., Narauz G. Cryoelectron microscopy of protein – lipid complexes of human myelin basic protein charge isomers differing in degree of citrullination (англ.). Journal of structural biology. 2000;129(1):80-95.
10. Wong R. W. A simple and rapid method for isolating myelin basic protein (англ.). Molecular biotechnology. 1999;13(1):17-19.
11. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы. М.: Мир; 1990.
12. Goh S. Y., Cooper M. E. Clinical review: the role of advanced glycation end products in

- progression and complications of diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(4):1143-52.
13. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. *Болезни нервной системы, руководство для врачей в 2-х томах. Том 1.*; М.: Медицина; 2007.
14. Мироненко Т. В., Чернявская М. А., Косяченко Н. И. *Неврологические осложнения сахарного диабета: учебное пособие.* Луганск; 2020.
15. Мироненко Т. В., Карпушин Д. И. *Диабетическая автономная невропатия сердца, современные взгляды на этиопатогенез, клинико-диагностические и лечебные подходы (обзор литературы). Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.* 2023;1(175):106-114.
16. Umapathi T., Koh J. S., Cheng Y. J. et al. The utility of sural-sparing pattern in the electrodiagnosis of regional subtypes of Guillain-Barré Syndrome. *Clinical Neurophysiology Practice.* 2020;5:43-45.
17. Cheshire W. P., Freeman R., Gibbons C. H. et al. *Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology.* *Clin Neurophysiol.* 2021;2: 666-682.
18. Николаев С. Г. *Направление на ЭМГ, методическое руководство для практикующих врачей.* Иваново: Нейрософт; 2019.
19. Николаев С. Г. *Электромиография: клинический практикум.* Иваново: Нейрософт; 2019.
20. Hunter M., Heatwole C., Wicklund M. et al. *Limb-girdle muscular dystrophy: A perspective from adult patients on what matters most.* *Muscle Nerve.* 2019;4:419-424.
21. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al. *Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject.* *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2005;10(4):375-381.
22. *Эндокринология: национальное руководство.* Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.: М.; 2014.
23. Строков И. А., Фокина А. С., Ахмеджанова Л. Т., Баринов А. Н. *Модернизация представлений о диабетической полиневропатии в период 2010–2018 гг. Трудный пациент.* 2018;12(16):16-20. doi:10.24411/2074-1995-2018-10038.
24. Grewal A. S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B. S. *Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non - diabetic Diseases.* *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120-162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
25. Пирадов М. А., Супонева Н. А., Гришина Д. А. *Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения.* М.; Горячая линия — Телеком; 2021.
26. Селивёрстов Ю. А. *Ортостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечения.* *Нервные болезни.* 2014; 3: 7–16.
27. Gibson W., Wand B. M., O'Connell N. E. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 14;9(9):CD011976. doi:10.1002/14651858.CD011976.pub2.
28. Гнездицкий В. В., Корепина О. С., Чацкая А. В. *Вегетативные вызванные потенциалы: основы метода и клиническое применение. Учебно-методическое пособие.* М.: ФГБНУ НЦН; 2016.
29. Селивёрстов Ю. А. *Ортостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечения.* *Нервные болезни.* 2014;3:7-16.
30. Eftimov F., Winer J. B., Vermeulen M. et al. *Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1.
31. Зиновьева О. Е., Казанцева Ю. Ф. *Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий.* *Трудный пациент.* 2011;7:38-45.
32. Емельянова А. Ю., Зиновьева О. Е. *Патогенез и лечение полиневропатий: роль витаминов группы В. Эффективная фармакотерапия.* 2015;40.
33. Ba A. *Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues.* *Cell. Mol. Neurobiol.* 2008;28:923-931.
34. Mijnhout G. S., Kollen B. J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H. J. G. *Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:456279. doi:10.1155/2012/456279.
35. Lee W. Y., Orestes P., Latham J., Naik A. K., Nelson M. T., Vitko I. et al. *Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway.* *J Neurosci.* 2009;29(30):9500–9509. doi:10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
36. Ахмеджанова Л. Т., Солоха О. А., Строков И. А. *Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний.* *Русский медицинский журнал.* 2009; 17(11): 776-783.
37. Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G. N., Caram-Salas N. L. et al. *Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats.* *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2008;30:431-441.
38. Chopra K., Tiwari V. *Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment*

possibilities. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;73(3):348-362.

39. Галиева О. Р., Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю. Лечение диабетической нейропатии. *Международный неврологический журнал.* 2008;1:77-81.

REFERENCES

1. Popova T. E., Schneider N. A., Petrova M. M. et al. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia. *Neuromuscular diseases.* 2015;2:10 - 15 (In Russ.).

2. Guseva E. I. *Neurology. National leadership. Short edition.* M.: GEOTAR - Media; 2018. (In Russ.).

3. Kotov S. V., Kalinin A. P., Rudakova I. G. *Diabetic neuropathy. 2-nd ed., reprint. and add.* M.: Medical information agency; 2011. (In Russ.).

4. Kazantseva Yu. V., Zinovieva O. E. *Alcoholic polyneuropathy: pathogenesis, clinic, treatment.* *Neurology and psychiatry.* 2012;1:26-31. (In Russ.).

5. Levin O. S. *Polyneuropathies, clinical guidelines.* M.: Medical information agency; 2016. (In Russ.).

6. *Peripheral neuropathy.* Mayo clinic.; 2021.

7. Chevalier D., Allen B. G. Purification of myelin basic protein from bovine brain (англ.). *Protein expression and purification.* 2000;18(2):229-234.

8. Gibson B. W., Gilliom R. D., Whitaker J. N., Biemann K. Amino acid sequence of human myelin basic protein peptide 45-89 as determined by mass spectrometry (англ.). *The Journal of biological chemistry.* 1984;259(8):5028-31.

9. Beniac D. R., Wood D. D., Palaniyar N., Ottensmeyer F. P., Moscarello M. A., Harauz G. Cryoelectron microscopy of protein – lipid complexes of human myelin basic protein charge isomers differing in degree of citrullination (англ.). *Journal of structural biology.* 2000;129(1):80-95.

10. Wong R. W. A simple and rapid method for isolating myelin basic protein (англ.). *Molecular biotechnology.* 1999;13(1):17-19.

11. Huho F. *Neurochemistry: fundamentals and principles.* M.: World;1990. (In Russ.).

12. Goh S. Y., Cooper M. E. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(4):1143-52.

13. Yakhno N. N., Shtulman D. R. *Diseases of the nervous system, a guide for doctors in 2 volumes. Volume 1.*; M.: Medicine; 2007. (In Russ.).

14. Mironenko T. V., Chernyavskaya M. A., Kosyachenko N. I. *Neurological complications of diabetes mellitus: a textbook.* Lugansk; 2020. (In Russ.).

15. Mironenko T. V., Karpushin D. I. Diabetic autonomic neuropathy of the heart, modern views on etiopathogenesis, clinical diagnostic and therapeutic approaches (literature review). *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology.* 2023;1(175):106 - 114. (In Russ.).

16. Umapathi T., Koh J. S., Cheng Y. J. et al. The utility of sural-sparing pattern in the electrodiagnosis of regional subtypes of Guillain-Barré Syndrome. *Clinical Neurophysiology Practice.* 2020;5:43–45.

17. Cheshire W. P., Freeman R., Gibbons C. H. et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2021;2: 666–682.

18. Nikolaev S. G. *Referral to EMG, a methodological guide for practicing physicians.* Ivanovo: Neurosoft; 2019. (In Russ.).

19. Nikolaev S. G. *Electromyography: clinical practice.* Ivanovo: Neurosoft; 2019. (In Russ.).

20. Hunter M., Heatwole C., Wicklund M. et al. Limb-girdle muscular dystrophy: A perspective from adult patients on what matters most. *Muscle Nerve.* 2019;4:419–424.

21. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2005;10(4):375-381.

22. *Endocrinology: national guidelines.* Edited by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko.: M.; 2014. (In Russ.).

23. Stokov I. A., Fokina A. S., Akhmedzhanova L. T., Barinov A. N. Modernization of ideas about diabetic polyneuropathy in the period 2010 - 2018. *A difficult patient.* 2018;12(16):16–20. doi:10.24411/2074-1995-2018-10038. (In Russ.).

24. Grewal A. S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B. S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non - diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120-162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.

25. Piradov M. A., Suponeva N. A., Grishina D. A. *Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment.* M.; The hotline - Telecom; 2021. (In Russ.).

26. Seliverstov Yu. A. *Orthostatic arterial hypotension in neurological diseases: concept, etiology, algorithms of diagnosis and treatment.* *Nervous diseases.* 2014; 3:7-16. (In Russ.).

27. Gibson W., Wand B. M., O'Connell N. E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 14;9(9):CD011976. doi:10.1002/14651858.CD011976.pub2.

28. Gnezditsky V. V., Korepina O. S., Chatskaya A. V. Vegetative evoked potentials: fundamentals of the method and clinical application. Educational and methodical manual. M.: FGBNU NCN; 2016. (In Russ.).
29. Seliverstov Yu. A. Orthostatic arterial hypotension in neurological diseases: concept, etiology, algorithms of diagnosis and treatment. Nervous diseases. 2014; 3: 7 - 16. (In Russ.).
30. Eftimov F., Winer J. B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2009;1.
31. Zinovieva O. E., Kazantseva Yu. F. Pathogenetic therapy of dysmetabolic polyneuropathies. A difficult patient. 2011;7:38-45. (In Russ.).
32. Emelyanova A. Yu., Zinovieva O. E. Pathogenesis and treatment of polyneuropathies: the role of vitamins of group B. «Effective pharmacotherapy». 2015;40. (In Russ.).
33. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. Cell. Mol. Neurobiol. 2008;28:923-931.
34. Mijnhout G. S., Kollen B. J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H. J. G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012; 2012:456279. doi:10.1155/2012/456279.
35. Lee W. Y., Orestes P., Latham J., Naik A. K., Nelson M. T., Vitko I. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. J Neurosci. 2009;29(30):9500-9509. doi:10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
36. Akhmedzhanova L. T., Solokha O. A., Stokov I. A. B vitamins in the treatment of neurological diseases. Russian medical journal. 2009;17(11):776-83. (In Russ.).
37. Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G. N., Caram-Salas N. L. et al. Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2008;30:431-441.
38. Chopra K., Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012;73(3):348-362.
39. Galieva O. R., Janashia P. H., Mirina E. Yu. Treatment of diabetic neuropathy. International Journal of Neurology. 2008;1:77-81. (In Russ.).

МИКРОРНК КАК БИОМАРКЕРЫ РИСКА ОСНОВНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Смуглов Е. П., Хохлова Я. Н., Персидская Е. А.

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: Персидская Елизавета Александровна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: persidskaya.1109@gmail.com

For correspondence: Elizaveta A. Persidskaya, 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: persidskaya.1109@gmail.com

Information about authors:

Smuglov E. P., <http://orcid.org/0000-0002-3797-3848>

Khokhlova Y. N., <https://orcid.org/0000-0003-3839-1687>

Persidskaya E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4921-4176>

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий - сложное и многофакторное заболевание, наиболее частая форма аритмий, приводящая к сердечно-сосудистым событиям и тромбоемболическим осложнениям. Профилактическая антикоагулянтная терапия имеет большое значение в предотвращении осложнений, однако нежелательные сердечно-сосудистые события по-прежнему происходят, и поэтому в последние десятилетия много ресурсов было вложено в поиск и идентификацию новых маркеров для предотвращения риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Проведен анализ и обсуждение исследований, посвященных микроРНК, представляющих собой небольшие некодирующие РНК, функция которых заключается в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов и играющих важную роль в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых осложнений при фибрилляции предсердий. Показано, что микроРНК оказывают функциональное влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения при фибрилляции предсердий через нарушение регуляции иммунотромбоза. Представлено, что микроРНК могут быть связующим звеном между сердечно-сосудистыми осложнениями и воспалением посредством регуляции внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток, которые являются ключевым элементом в возникновении и развитии тромботических событий. Показано, что уровни miR-106 тесно связаны с тяжестью и распространенностью фибрилляции предсердий, а также была обнаружена положительная и значимая корреляция между риском тромбоемболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc и уровнями miR-106. Отмечена необходимость стандартизации методологии, касающейся использования микроРНК (и других нкРНК) в качестве биомаркеров, чтобы включить эти молекулы в качестве дополнительного критерия стратификации риска, диагностики и прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при фибрилляции предсердий. Поиск литературы осуществлялся за период с 2010 по 2023 годы на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о микроРНК в диагностике неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: микроРНК, фибрилляция предсердий, биомаркеры, тромбоз, воспаление, неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения.

MICRORNAS AS BIOMARKERS OF RISK OF MAIN ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN ATRIAL FIBRILLATION

Smuglov E. P., Khokhlova Y. N., Persidskaya E. A.

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

SUMMARY

Atrial fibrillation is a complex and multifactorial disease, the most common form of arrhythmias, leading to thromboembolic complications. Preventive anticoagulant therapy is of great importance in preventing complications, however, undesirable cardiovascular events still occur, and therefore in recent decades a lot of resources have been invested in the search and identification of new markers to prevent the risk of major adverse cardiovascular complications in patients with atrial fibrillation. This article concerns the analysis and discussion of studies on microRNAs, which are small non-coding RNAs whose function is post-transcriptional regulation of gene expression and which play an important role in the diagnosis and prognosis of cardiovascular complications in atrial fibrillation. MicroRNAs have been shown to have a functional effect on adverse cardiovascular complications in atrial fibrillation through dysregulation of immunothrombosis. It is shown that microRNAs can be a link between cardiovascular complications and inflammation through the regulation of extracellular traps of neutrophil cells, which are a key element in the occurrence and development of thrombotic events. miR-106 levels were shown to be closely related to the severity and prevalence of atrial fibrillation, and a positive and significant correlation

was found between the risk of thromboembolic complications on the CHA2DS2-VASc scale and miR-106 levels. It is noted that there is a need to standardize the methodology regarding the use of microRNAs (and other ncRNAs) as biomarkers in order to include these molecules as an additional criterion for risk stratification, diagnosis and prognosis of adverse cardiovascular complications in atrial fibrillation.

Literature search was carried out from 2010 to 2023 on the websites Pubmed, Springer, eLibrary in Russian and English. The purpose of the review was to summarize the available information on microRNAs in the diagnosis of adverse cardiovascular complications in atrial fibrillation.

Key words: microRNAs, atrial fibrillation, biomarkers, thrombosis, inflammation, major adverse cardiovascular events.

С эпидемиологической точки зрения фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и представляет социальную проблему и проблему здравоохранения, поскольку ее частота удваивается каждые десять лет в возрасте старше 50 лет [1]. Кроме того, эта частота продолжает расти и, как ожидается, удвоится в ближайшие три десятилетия и несет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений со смертельным исходом [2]. В дополнение к этим осложнениям, связанным с ФП, некоторые исходы, такие как депрессия, снижение когнитивных способностей или сердечная недостаточность [3], также провоцируют ухудшение качества жизни. Профилактическая антикоагулянтная терапия продемонстрировала явную пользу в предотвращении основных нежелательных сердечно-сосудистых осложнений (НССО) при ФП, однако сообщалось о риске смертности от 4,4 до 7% в год, причем большинство этих смертей были связаны с НССО [4].

По этим причинам, а также принимая во внимание, что в этиологии ФП участвует множество факторов самой разнообразной природы и что ФП редко встречается как изолированное явление, поиск клинически полезных маркеров для прогнозирования риска развития НССО все еще продолжается. Таким образом, маркеры возникновения и развития ФП, а также предикторы риска развития НССО были идентифицированы либо в ходе проспективных и рандомизированных клинических исследований, либо в исследованиях, в которых, в любом случае, участвовало большое количество пациентов. Среди них параметры, полученные на основе функциональной деятельности сердца и почек, а также в процессе коагуляции, помогли в понимании патофизиологических путей, ведущих к ФП, а также в прогнозировании риска развития НССО [5]. Совсем недавно воспаление стали рассматривать как новый фактор, который играет важную роль не только в возникновении ФП, но и в связанных с ФП НССО. Среди процессов, которые поддерживают связь между воспалением и НССО при ФП, было высказано предположение, что активация иммунных клеток (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов) посредством секреции

провоспалительных цитокинов способствует дисфункции эндотелия и активации тромбоцитов [6].

Стратификация риска при ФП

Таким образом, недавние исследования оценили превосходство стратегий с использованием нескольких маркеров в стратификации риска у больших групп пациентов. В самом последнем клиническом исследовании PoI и др. представлены результаты подгруппы из ARISTOTLE – когорты для идентификации биомаркеров (Апиксабан для уменьшения частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий) с контрольной группой из рандомизированного исследования оценки долгосрочной антикоагулянтной терапии (RELY) – когорты для валидации. Образцы плазмы были рандомизированы и проанализировано до 268 биомаркеров. После почти 2-летнего наблюдения и анализа, скорректированного сначала в когорте идентификации, а затем в когорте валидации, авторы подтвердили, что 10 биомаркеров (вовлеченных в функции сердца и почек, окислительный стресс, воспалительные цитокины, кальциевый баланс, фибринолиз и апоптоз) имели наибольшую связь с сердечно-сосудистой смертностью [7].

Эти новые данные указывают на то, что ФП следует рассматривать как мультисистемное заболевание [8]. Действительно, самое последнее руководство ESC по диагностике и ведению ФП предлагает объединенную управленческую команду из различных специалистов для удовлетворения разнообразных потребностей пациентов [3]. Кроме того, недавний мета-анализ клинического исследования PROSPERO подчеркивает постоянный интерес к уточнению показателей риска для точной классификации пациентов с ФП. Этот систематический обзор множества показателей риска подтвердил положительную тенденцию (которая нуждается в калибровке и внешней валидации) улучшения прогнозирования риска, благоприятную для новых шкал по сравнению с более широко используемыми CHADS2 и CHA2DS2-VASc (шкала оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий) [9]. В совокупности эти наблюдения подтверждают, что

идентификация биомаркеров, которые являются предикторами риска развития НССО, должна быть распространена на другие органы и системы для достижения наилучшего клинического наблюдения у пациентов с ФП. В этом обзоре мы опишем данные, относящиеся к микроРНК (miRNAs), как биомаркерам следующего поколения в прогнозировании НССО у пациентов с ФП.

Обзор механизмов действия микроРНК

МикроРНК представляют собой небольшие эндогенные некодирующие РНК, функция которых заключается в регулировании уровней экспрессии их целевых генов, процесс, который осуществляется за счет частичной комплементарности микроРНК с основаниями, расположенными главным образом в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) мишени. Они вовлечены практически во все биологические процессы, от клеточной пролиферации до апоптоза [10]. Только у млекопитающих более 50% генов регулируются микроРНК, следовательно, микроРНК вовлечены практически во все клеточные процессы.

Наиболее известный механизм действия микроРНК вращается вокруг комплементарности оснований в их области в 5', известной как «затравка» (около 6-8 нуклеотидов), с соответствующими основаниями ее целевой мРНК в 3'UTR. В случае совершенной комплементарности микроРНК и ее мишени по основанию результатом будет дегградация мРНК, а если спаривание несовременное, следствием будет блокада трансляции, которая может произойти с дегградацией мРНК или без нее [11]. Однако было проведено несколько исследований, доказывающих, что связывание микроРНК / мРНК также происходит в области 5'UTR и даже в некоторых генах, в их промоторной области [12]. Кроме того, ген (мишень) может иметь несколько сайтов связывания для одной и той же микроРНК, что приводит к более эффективному ингибированию. Кроме того, одна микроРНК может регулировать множество генов-мишеней, будучи способной контролировать несколько точек пути одновременно.

МикроРНК как биомаркеры ФП

В 2004 году впервые были обнаружены микроРНК в крови [13]. МикроРНК обладают высокой стабильностью в жидкостях организма, несмотря на присутствие РНК в окружающей среде [14], следовательно, они вызывают интерес как отличный неинвазивный биомаркер для ряда патологий, особенно при раке [15], но также и при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [16]. Помимо того, что они легко доступны в крови, моче и других жидкостях, также было описано, что уровни микроРНК варьируют в зависимости от течения заболевания и даже меняются с развитием терапии [17]. Lawrie и др. провели первое

исследование по измерению уровней микроРНК в сыворотке крови, и они обнаружили связь между уровнями циркулирующего miR-21 и безрецидивной выживаемостью у пациентов с диффузной крупноклеточной В-лимфомой [18]. Позже несколько других исследований продемонстрировали потенциал микроРНК плазмы в качестве биомаркеров, особенно сначала при различных типах рака [19], а в последнее время и при сердечно-сосудистых заболеваниях [20]. Классически микроРНК были связаны с патофизиологией ФП в связи с процессом ремоделирования предсердий, в частности, с возникновением и поддержанием ФП. Аномальные уровни микроРНК в клетках сердца или даже в крови могут способствовать развитию ФП через ремоделирование предсердий [22], демонстрируя их роль в патофизиологии ФП.

МикроРНК представляют собой небольшие (20-25 п.н.) одноцепочечные некодирующие РНК, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию гена/белка. Сообщается, что микроРНК вовлечены в патофизиологические процессы ремоделирования предсердий и, следовательно, становятся новыми терапевтическими мишенями. МикроРНК могут включаться в микрочастицы и высвобождаться из клеток, когда комплекс сливается с плазматической мембраной, и, таким образом, их можно наблюдать в циркулирующей крови. Циркулирующие микроРНК рассматривались как потенциальные биомаркеры, отражающие патофизиологию, лежащую в основе различных заболеваний [23].

Тем не менее, экспрессия микроРНК в образцах периферической крови может не отражать кардиальный феномен, поскольку большинство микроРНК экспрессируются во многих органах. Поэтому идентификация специфических микроРНК, отражающих сердечные события, важна для оценки ФП на основе микроРНК. Учитывая, что микроРНК экспрессируются в миокарде и секретируются в коронарный кровоток, измененная экспрессия микроРНК, наблюдаемая в образцах периферической крови, должна происходить в сердце и, следовательно, наблюдаться конкретно в образцах крови из коронарного синуса (КС).

Так, в исследовании M. Narada и др. секвенирование малых РНК позволило обнаружить широкий спектр циркулирующих микроРНК в образцах плазмы у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию. Среди обнаруженных циркулирующих микро-РНК miR-20b-5p, miR-330-3p и miR-204-5p они демонстрировали сходные различия в экспрессии у пациентов с ФП и контрольной группе (КГ). При катетерной абляции у пациентов с рецидивом ФП исходно диаметр левого предсердия (ДЛП) был значительно выше, чем у пациентов без рецидива ФП; уровни экспрессии miR-20b-5p

и miR-330-3p в плазме крови были снижены во время катетерной абляции у пациентов с РФП по сравнению с пациентами без РФП и отрицательно коррелировали с ДЛП. Следовательно, циркулирующие miR-20b-5p и miR-330-3p могут быть использованы в качестве специфичных для сердца микроРНК-биомаркеров прогрессирования ремоделирования предсердий и РФП после катетерной абляции у пациентов с ФП.

В связи с идентификацией микроРНК как биомаркеров сердечно-сосудистых событий, в некоторых отчетах были идентифицированы профили циркулирующих микроРНК у пациентов с острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом или ишемической болезнью сердца [26]. В свою очередь, взаимосвязь между уровнями микроРНК и возникновением ФП, клиническим ведением пациентов, адекватностью тромбопрофилактики или тяжестью заболевания была подробно описана различными группами [8], поэтому в этом обзоре мы обратимся к данным, подтверждающим связь между микроРНК и возникновением НССО у пациентов с ФП.

Циркулирующие микроРНК и риск развития НССО при ФП.

Прогностическая роль НССО циркулирующих микроРНК у пациентов с ФП была изучена лишь недавно. В пробном исследовании проанализировали экспрессию 179 микроРНК в плазме крови 9 пациентов с ФП, у которых были сердечно-сосудистые осложнения, против 10 пациентов с ФП, у которых таких осложнений не было. Уровни микроРНК (miR-22-3p, miR-107 и miR-146a-5p), которые были идентифицированы в когорте, включавшей пациентов с ФП, постоянно получавших антикоагулянты, были дополнительно обнаружены в плазме крови 166 пациентов из когорты валидации [27]. Преимуществом этого исследования было то, что пациенты наблюдались в течение почти 8 лет в поисках связи НССО, зарегистрированной в этот период, с уровнями микроРНК в плазме крови при постановке диагноза ФП [27]. Таким образом, результаты показали, что пациенты с самым высоким риском НССО имели значительно более высокие уровни miR-22-3p и miR-107 и более низкие уровни miR-146a-5p. Кроме того, включение уровней miR-107 и miR-146a-5p в оценку НССО значительно улучшило прогностическую значимость НССО по сравнению с первоначальной оценкой [27]. Вопрос о том, является ли включение этих (и / или других) микроРНК полезной стратегией для оказания помощи в ведении и при принятии решений о стратификации риска пациентов с ФП, постоянно получающих антикоагулянты, нуждается в дальнейшем подтверждении в более крупных проспективных исследованиях.

В аналогичном исследовании Kiyosawa и др. проанализировали способность 179 циркулирующих микроРНК коррелировать с показателями по шкале CHA2DS2-VASc (шкала оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий). Конечной целью данного исследования было классифицировать пациентов с пароксизмальной (N = 22), персистирующей (N = 10) и постоянной (N = 1) ФП, которым потребовалось выполнение катетерной абляции через 6 месяцев после регистрации в соответствии с их риском развития инсульта [28]. Их результаты показали, что 11 микроРНК одновременно коррелировали с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc и оптимальными клиническими условиями для операции. Среди них miR-22-3p, miR-128-3p, miR-130a-3p, miR-140-5p, miR-143-3p, miR-148b-3p, miR-497-5p и miR-652-3p положительно коррелировали с оценкой и отрицательно с условиями абляции, в то время как miR-144-5p, miR-192-5p и miR-194-5p отрицательно коррелировали с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc и положительно коррелировали с хирургической пригодностью [28]. Еще предстоит подтвердить, может ли какая-либо из данных микроРНК быть внедрена в клиническую практику для определения риска инсульта у пациентов, которым могла бы помочь катетерная абляция.

В самом последнем отчете Liu и др. изучали сывороточные уровни miR-106 (и его мишени, предсердный белок MYL4) в зависимости от распространенности, стратификации риска и прогноза в исследовании случай/контроль с участием 300 пациентов с ФП и 300 контрольных групп [29]. Результаты этого исследования показали, что уровни miR-106 тесно связаны с тяжестью и распространенностью ФП, между тем, была также обнаружена положительная и значимая корреляция между риском по шкале CHA2DS2-VASc и уровнями miR-106. Интересно, что эти авторы обнаружили более высокую экспрессию miR-106 в придатке правого предсердия у пациентов с ФП, по сравнению с тканями пациентов с синусовым ритмом, что позволяет предположить, что эта микроРНК напрямую влияет на конечные точки, которые проанализировали авторы [29].

МикроРНК также высвобождаются в кровотоки с использованием нескольких стратегий, которые гарантируют их доставку в органы и ткани, где будут выполняться удаленные функции. В качестве упаковочных систем микроРНК были описаны как упакованные в: везикулы, в основном экзосомы (размером 30-100 нм) и микровезикулы (50-1000 нм) [30], а так же связанные с белками, такими как AGO2 или липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) [31], и апоптотические тельца

(4 мкм). Действительно, несколько групп описали различия в уровнях циркулирующих внеклеточных пузырьков (ВП) между пациентами с ФП и без нее [32]. С другой стороны, сообщалось, что эти ВП обладают прокоагулянтным действием [33]. В этом контексте было описано, что основной причиной инсульта в общей популяции является эмболизация тромбом, обычно образующегося в придатке левого предсердия в контексте ФП. Взаимосвязь между ФП, ВП, микроРНК и риском инсульта недавно была проверена Zietzer и др. [25]. Эти авторы охарактеризовали ВП клеточного происхождения (эндотелиальные клетки, тромбоциты и эритроциты), выделенные из придатка левого предсердия у пациентов с постоянной ФП, непостоянной ФП и без ФП в анамнезе. Их результаты показали значительно более высокое накопление ВП, специфически полученных из тромбоцитов, в придатке левого предсердия при постоянной по сравнению с непостоянной ФП. Основываясь на экспериментах *in vitro*, эти авторы предположили, что в состоянии активации тромбоцитов полученные из тромбоцитов ВП, нагруженные miR-223, переносят эту микроРНК в эндотелиальные клетки, тем самым снижая эндотелиальное заживление, ключевой процесс контроля тромбоза. Таким образом, эти данные впервые указывают на роль ВП, нагруженных микроРНК, в качестве тромбогенного механизма при ФП. Хотя они должны быть подтверждены у других групп пациентов и необходимы более углубленные фундаментальные исследования, они могут стать интересной отправной точкой для будущих исследований роли микроРНК, переносимых ВП в НССО, у пациентов с ФП.

МикроРНК как маркеры иммунотромбоза при ФП.

В ранее рассмотренных исследованиях микроРНК рассматривались только как описательные маркеры риска развития НССО при ФП, поскольку они связывают уровни циркулирующих микроРНК с возникновением событий, но не исследуют механистическую основу такой связи. В этом разделе, в котором будет рассмотрен тромбо-воспалительный компонент ФП, мы опишем несколько исследований, посвященных молекулярным механизмам, которые могли бы объяснить роль микроРНК в повышении риска развития НССО при ФП.

Как кратко упоминалось ранее, связь между ССЗ, воспалением и тромбозом подтверждается протромботическими последствиями эндотелиальной дисфункции и активацией тромбоцитов, вызванной активацией воспалительных клеток и их медиаторов [6]. Исследование CANTOS продемонстрировало клиническую полезность канакиумаба (который нацелен на IL-6 β) для

уменьшения повторения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным ОИМ [26]. В случае ФП предрасположенность к тромбозу сохраняется, несмотря на антикоагулянтную профилактику с помощью антивитамина К, которые представляют собой препараты, снижающие выработку тромбина, а не выраженность воспаления. Исследовательская группа впервые сообщила, что воспалительный фон, лежащий в основе риска развития НССО при ФП, связан с одной микроРНК - miR-146a, физиологическим тормозом воспалительного пути NF- κ B. Таким образом, в 2014 году исследовательская группа описала роль функционального miR-SNP miR-146a, rs2431697, как предиктора НССО у 901 пациента с ФП [34]. Этот miR-SNP транскрипционно регулирует уровни miR-146a, поэтому носители аллеля Т (MAF = 0,27) имеют только около 50% зрелой микроРНК по сравнению с гомозиготными носителями ССЗ. Результаты показали, что генотип rs2431697 не связан с возникновением ФП, но когда он был добавлен к шкале CHA₂DS₂-VASc + IL6, точность прогнозирования риска была значительно повышена по сравнению только с этой шкалой. Кроме того, продемонстрировали, что стимуляция моноцитов здоровых добровольцев ЛПС увеличивала уровни miR-146a при одновременном снижении уровней IL6 в величине, которая зависела от генотипа rs2431697. В заключение, был описан мощный воспалительный элемент, уровни miR-146a по генотипу rs2431697, в качестве прогностического маркера НССО у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [34].

В то время термин иммунотромбоз был введен Энгельманом и Массбергом для описания уникального процесса, включающего врожденный иммунитет и тромбоз, физиологическое взаимодействие, целью которого является защита организмов от патогенов [21]. Во время этого процесса нейтрофилы активируются и высвобождают свое клеточное содержимое в виде внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток (НК) в процессе, называемом нетоз. Эти сетки содержат различные белки, такие как гистоны и ферменты, прикрепленные к остову ДНК, которые направлены на улавливание и инактивацию патогенов. При подавлении иммунотромбоза возникает тромбовоспаление, поскольку содержание нейтрофилов активирует провоспалительные и протромботические пути. Таким образом, тромбообразование недавно было признано важным фактором сердечно-сосудистых заболеваний. Также раскрывается функциональная роль микроРНК в тромбо-воспалительных процессах, и их участие в нетозе и сердечно-сосудистых заболеваниях является темой, которая вызывает все больший интерес. Как мы подробно расскажем ниже, завершая круг, образо-

ванный воспалением, врожденным иммунитетом и тромбозом, исследовательская группа сделала еще один шаг вперед, впервые охарактеризовав участие микроРНК - miR-146a, в иммунотромбозе посредством формирования НК.

Несколько исследований показали, что компоненты НК являются воспалительными и прогностическими маркерами при различных заболеваниях сердца, включая ФП. В свою очередь, Роттердамское исследование недавно изучило взаимосвязь между некоторыми иммунотромботическими элементами и впервые возникшей ФП у нескольких тысяч пациентов, но не было обнаружено независимой ассоциации между выбранными биомаркерами и заболеванием. Несмотря на это, эти авторы утверждали, что связь между иммунотромбозом и ФП все еще существует, вероятно, опосредованная другими сердечно-сосудистыми факторами, которые сопутствуют у пациентов с впервые возникшей ФП. В отношении пациентов с уже установленной ФП исследовательская группа продемонстрировала, что эластаза нейтрофильных клеток (суброгированный маркер НК) была независимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин у этих пациентов [35]. Прогностическая способность смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений и ишемического инсульта была несколько выше при добавлении уровней эластазы, однако эта сумма не превосходила показатель по шкале CHA2DS2-VASc. Кроме того, предоставили молекулярную информацию о взаимосвязи между rs2431697 и НССО. Результаты *in vitro* показали, что дефицит miR-146a устанавливает, что для активации НК необходим более низкий порог воспаления. Более того, результаты на моделях miR-146a на мышах предполагают причинно-следственную связь между miR-146a и НК [35]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что нетоз сосуществует с воспалением, лежащим в основе ФП, и, более того, что miR-146 усиливает этот фон, модулируя риск развития НССО у этих пациентов.

ВЫВОДЫ

Появление микроРНК в качестве важных участников патофизиологии ФП и, как показано в настоящем обзоре, в развитии НССО при ФП добавило новый уровень в понимание этого заболевания. Однако несколько моментов требуют дальнейшего изучения и должны быть реализованы. Первое – это стандартизация использования микроРНК в качестве биомаркеров при любом заболевании. Все еще существует много несоответствий в измерении микроРНК в биологических

жидкостях, которые искажают результаты многих исследований. Основные усилия должны быть направлены на методы получения РНК.

Таким образом, необходимо предпринять важные усилия для стандартизации методологии, касающейся использования микроРНК (и других нкРНК) в качестве биомаркеров, чтобы продвигаться вперед и включить эти молекулы в качестве дополнительного инструмента в персонализированную медицину. Действительно, это позволило бы провести более точную стратификацию риска, диагностику и прогноз для НССО при ФП.

Еще одним важным моментом является потенциальное использование микроРНК-имитаторов или ингибиторов в качестве новых инструментов борьбы с ССЗ. Использование miR-146a успешно применялось на различных животных моделях сердечно-сосудистых заболеваний, демонстрируя, что инъекция этой микроРНК уменьшает возникновение ишемии-реперфузионного повреждения миокарда, инфаркта миокарда или атеросклероза [27]. Действительно, в настоящее время проводится множество доклинических и клинических исследований с использованием микроРНК при различных заболеваниях. Необходимо преодолеть различные технические трудности, чтобы разрешить использование микроРНК в терапии. Среди них поиск стабильных молекул с помощью химических модификаций поможет избежать их деградации РНКазами. Поиск носителей, способных специфически доставлять микроРНК в орган-мишень/клетку, также является важной проблемой. В настоящее время тестируются нанотехнологические стратегии, такие как наночастицы и внеклеточные везикулы, или гидрогели [33].

В заключение, микроРНК могут быть очень полезны как новый клинический инструмент, как биомаркеры, так и терапевтический инструмент для предотвращения развития НССО при ФП. Тем не менее, использование микроРНК в диагностике и прогнозировании НССО при ФП еще далеко впереди, и необходимо провести новые исследования, чтобы лучше понять функциональную роль микроРНК в патофизиологии сердечно-сосудистых осложнений при ФП и определить их использование в качестве надежных биомаркеров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology.*

- 1998;82(8A):2N–9N. doi: 10.1016/S0002-9149(98)00583-9.
2. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5-13.
3. Российский кардиологический журнал: рекомендации ESC по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
4. Granger C., Alexander J., McMurray J., Lopes R., Hylek E., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJM0A1107039.
5. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Granger C., Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal*. 2013;34:1475-80. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT024.
6. Guo Y., Lip G., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:2263-70. doi: 10.1016/J.JACC.2012.04.063.
7. Pol T., Hijazi Z., Lindbäck J., Oldgren J., Alexander J., Connolly S., et al. Using multimarker screening to identify biomarkers associated with cardiovascular death in patients with atrial fibrillation. *Journal «The Lancet», Cardiovascular Research*. 2022;118:2112-23. doi:10.1093/CVR/CVAB262.
8. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *The Lancet, Circulation Research*. 2014; -114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
9. Van der Endt V., Milders J., Penning de Vries B., Trines S., Groenwold R., Dekkers O., et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Ep Europas. European Heart Rhythm Association*. 2022;24:1739-53. doi:10.1093/EUROPACE/EUAC096.
10. Bartel D. Metazoan MicroRNAs. *50 Cell Journal*. 2018;173:20-51. doi: 10.1016/J.CELL.2018.03.006.
11. Perron M., Provost P. Protein interactions and complexes in human microRNA biogenesis and function. *Frontiers in Bioscience-Landmark (FBL)*. 2008;13:2537-47. doi:10.2741/2865.
12. Place R., Li L., Pookot D., Noonan E., Dahiya R. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA*. 2008;105:1608-13. doi: 10.1073/PNAS.0707594105.
13. El-Hefnawy T., Raja S., Kelly L., Bigbee W., Kirkwood J., Luketich J., et al. Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics. *Clinical Chemistry*. 2004;50:564-73. doi: 10.1373/CLINCHEM.2003.028506.
14. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K., et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research*. 2008;18:997-1006. doi: 10.1038/CR.2008.282.
15. Matsuzaki J., Ochiya T. Circulating microRNAs and extracellular vesicles as potential cancer biomarkers: a systematic review. *International Journal of Clinical Oncology «Springer Link»*. 2017;22:413-20. doi:10.1007/S10147-017-1104-3.
16. Ромакина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н. и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(1):66-71. doi:10.18087/cardio.2018.1.10083.
17. Giovannetti E., Funel N., Peters G., Del Chiaro M., Eroze L., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *American Association for Cancer Research Journals*. 2010;70:4528-38. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4467.
18. Lawrie C., Gal S., Dunlop H., Pushkaran B., Liggins A., Pulford K., et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2008;141:672-5. doi:10.1111/J.1365-2141.2008.07077.X.
19. Mitchell P., Parkin R., Kroh E., Fritz B., Wyman S., Pogosova-Agadjanyan E., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA*. 2008;105:10513-8. doi:10.1073/PNAS.0804549105.
20. Viereck J., Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury. *Circulation Research, American Heart Association*. 2017;120:381-99.
21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13:34-45. doi: 10.1038/NRI3345.
22. Cardin S., Guasch E., Luo X., Naud P., Le Quang K., Shi Y., et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, American Heart Association*. 2012;5:1027-35. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973214.
23. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):142-50. doi:10.17116/profmed201821061142.

24. Zietzer A., Al-Kassou B., Jamme P., Rolfes V., Steffen E., Bulic M., et al. Large extracellular vesicles in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation-the missing link? *Clinical Research of Cardiology. Official Journal of the German Cardiac Society.* 2022;111:34-49. doi:10.1007/S00392-021-01873-4.
25. Ridker P., Everett B., Thuren T., MacFadyen J., Chang W., Ballantyne C., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine.* 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMOA1707914.
26. Rizzacasa B., Morini E., Mango R., Vancheri C., Budassi S., Massaro G., et al. MiR-423 is differentially expressed in patients with stable and unstable coronary artery disease: a pilot study. *Plos One.* 2019;14:e0216363. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0216363.
27. Rivera-Caravaca J., Teruel-Montoya R., Roldán V., Cifuentes-Riquelme R., Crespo-Matas J., de los Reyes-García A., et al. Pilot study on the role of circulating miRNAs for the improvement of the predictive ability of the 2MACE score in patients with atrial fibrillation. *Clinical Medicine.* 2020;9:3645. doi:10.3390/JCM9113645.
28. Kiyosawa N., Watanabe K., Morishima Y., Yamashita T., Yagi N., Arita T., et al. Exploratory analysis of circulating miRNA signatures in atrial fibrillation patients determining potential biomarkers to support decision-making in anticoagulation and catheter ablation. *Molecular Sciences.* 2020;21:2444. doi:10.3390/IJMS21072444.
29. Liu Y., Zhou H., Tao Y., Xu Z., Lai H. Relationship between serum miR-106 and MYL4 levels and the prevalence, risk stratification, and prognosis of atrial fibrillation. *Journal of Immunology Research.* 2022;2022:1069866. doi: 10.1155/2022/1069866.
30. Mause S., Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circulation Research, American Heart Association.* 2010;107:1047-57. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226456.
31. Arroyo J., Chevillet J., Kroh E., Ruf I., Pritchard C., Gibson D., et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA.* 2011;108:5003-8. doi: 10.1073/PNAS.1019055108.
32. Choudhury A., Chung I., Blann A., Lip G. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest Journal.* 2007;131:809-15. doi:10.1378/CHEST.06-2039.
33. Bucciarelli P., Martinelli I., Artoni A., Passamonti S., Previtali E., Merati G., et al. Circulating microparticles and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis Research.* 2012;129:591-7. doi:10.1016/J.THROMRES.2011.08.020.
34. Roldán V., Arroyo A., Salloum-Asfar S., Manzano-Fernández S., García-Barberá N., Marín F., et al. Prognostic role of MIR146A polymorphisms for cardiovascular events in atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis.* 2014;112:781-8. doi:10.1160/TH14-01-0092.
35. Arroyo A., de los Reyes-García A., Rivera-Caravaca J., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V., et al. MiR-146a regulates neutrophil extracellular trap formation that predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology», American Heart Association.* 2018;38:892-902. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310597.

REFERENCES

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology.* 1998;82(8A):2N-9N. doi: 10.1016/S0002-9149(98)00583-9.
2. Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annals of arrhythmology.* 2012;9:2:5-13. (In Russ.).
3. Russian Journal of Cardiology: ESC recommendations for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. 2021;26(9):4701. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4701.
4. Granger C., Alexander J., McMurray J., Lopes R., Hylek E., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMOA1107039.
5. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Granger C., Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal.* 2013;34:1475-80. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT024.
6. Guo Y., Lip G., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60:2263-70. doi: 10.1016/J.JACC.2012.04.063.
7. Pol T., Hijazi Z., Lindbäck J., Oldgren J., Alexander J., Connolly S., et al. Using multimarker screening to identify biomarkers associated with cardiovascular death in patients with atrial fibrillation. *Journal «The Lancet», Cardiovascular Research.* 2022;118:2112-23. doi:10.1093/CVR/CVAB262.
8. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Journal «The Lancet», Circulation Research.* 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.

9. Van der Endt V., Milders J., Penning de Vries B., Trines S., Groenwold R., Dekkers O., et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Ep Europas. European Heart Rhythm Association.* 2022;24:1739-53. doi:10.1093/EUROPACE/EUAC096.
10. Bartel D. Metazoan MicroRNAs. *50 Cell Journal.* 2018;173:20-51. doi: 10.1016/J.CELL.2018.03.006.
11. Perron M., Provost P. Protein interactions and complexes in human microRNA biogenesis and function. *Frontiers in Bioscience-Landmark (FBL).* 2008;13:2537-47. doi:10.2741/2865.
12. Place R., Li L., Pookot D., Noonan E., Dahiya R. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA.* 2008;105:1608-13. doi: 10.1073/PNAS.0707594105.
13. El-Hefnawy T., Raja S., Kelly L., Bigbee W., Kirkwood J., Luketich J., et al. Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics. *Clinical Chemistry.* 2004;50:564-73. doi: 10.1373/CLINCHEM.2003.028506.
14. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K., et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research.* 2008;18:997-1006. doi: 10.1038/CR.2008.282.
15. Matsuzaki J., Ochiya T. Circulating microRNAs and extracellular vesicles as potential cancer biomarkers: a systematic review. *International Journal of Clinical Oncology «Springer Link».* 2017;22:413-20. doi:10.1007/S10147-017-1104-3.
16. Romakina V. V., Zhiron I. V., Nasonova S. N., et al. MicroRNA as biomarkers of cardiovascular diseases. *Cardiology.* 2018;58(1):66-71. (In Russ.).
17. Giovannetti E., Funel N., Peters G., Del Chiaro M., Erozenski L., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *American Association for Cancer Research Journals.* 2010;70:4528-38. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4467.
18. Lawrie C., Gal S., Dunlop H., Pushkaran B., Liggins A., Pulford K., et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2008;141:672-5. doi:10.1111/J.1365-2141.2008.07077.X.
19. Mitchell P., Parkin R., Kroh E., Fritz B., Wyman S., Pogosova-Agadjanyan E., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA.* 2008;105:10513-8. doi:10.1073/PNAS.0804549105.
20. Viereck J., Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury. *Circulation Research, American Heart Association.* 2017;120:381-99.
21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2013;13:34-45. doi: 10.1038/NRI3345.
22. Cardin S., Guasch E., Luo X., Naud P., Le Quang K., Shi Y., et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, American Heart Association.* 2012;5:1027-35. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973214.
23. Gareev I. F., Beilerli O. A. Circulating microRNAs as biomarkers: what are the prospects? *Preventive Medicine.* 2018;21(6):142-50. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201821061142.
24. Zietzer A., Al-Kassou B., Jamme P., Rolfes V., Steffen E., Bulic M., et al. Large extracellular vesicles in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation-the missing link? *Clinical Research of Cardiology. Official Journal of the German Cardiac Society.* 2022;111:34-49. doi:10.1007/S00392-021-01873-4.
25. Ridker P., Everett B., Thuren T., MacFadyen J., Chang W., Ballantyne C., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine.* 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMOA1707914.
26. Rizzacasa B., Morini E., Mango R., Vancheri C., Budassi S., Massaro G., et al. MiR-423 is differentially expressed in patients with stable and unstable coronary artery disease: a pilot study. *Plos One.* 2019;14:e0216363. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0216363.
27. Rivera-Caravaca J., Teruel-Montoya R., Roldán V., Cifuentes-Riquelme R., Crespo-Matas J., de los Reyes-García A., et al. Pilot study on the role of circulating miRNAs for the improvement of the predictive ability of the 2MACE score in patients with atrial fibrillation. *Clinical Medicine.* 2020; 9:3645. doi: 10.3390/JCM9113645.
28. Kiyosawa N., Watanabe K., Morishima Y., Yamashita T., Yagi N., Arita T., et al. Exploratory analysis of circulating miRNA signatures in atrial fibrillation patients determining potential biomarkers to support decision-making in anticoagulation and catheter ablation. *Molecular Sciences.* 2020;21:2444. doi:10.3390/IJMS21072444.
29. Liu Y., Zhou H., Tao Y., Xu Z., Lai H. Relationship between serum miR-106 and MYL4 levels and the prevalence, risk stratification, and prognosis of atrial fibrillation. *Journal of*

Immunology Research. 2022;2022:1069866. doi: 10.1155/2022/1069866.

30. Mause S., Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circulation Research*, American Heart Association. 2010;107:1047-57. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226456.

31. Arroyo J., Chevillet J., Kroh E., Ruf I., Pritchard C., Gibson D., et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA*. 2011;108:5003-8. doi: 10.1073/PNAS.1019055108.

32. Choudhury A., Chung I., Blann A., Lip G. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest Journal*. 2007;131:809-15. doi: 10.1378/CHEST.06-2039.

33. Bucciarelli P., Martinelli I., Artoni A., Passamonti S., Previtali E., Merati G., et al. Circulating microparticles and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2012;129:591-7. doi:10.1016/J.THROMRES.2011.08.020.

34. Roldán V., Arroyo A., Salloum-Asfar S., Manzano-Fernández S., García-Barberá N., Marín F., et al. Prognostic role of MIR146A polymorphisms for cardiovascular events in atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112:781-8. doi:10.1160/TH14-01-0092.

35. Arroyo A., de los Reyes-García A., Rivera-Caravaca J., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V., et al. MiR-146a regulates neutrophil extracellular trap formation that predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, American Heart Association*. 2018; 38:892–902. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310597.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ АБДОМИНОПЛАСТИКИ. РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Фоломеева Л. И.^{1,2}, Ильченко Ф. Н.¹, Гривенко С. Г.¹, Барановский Ю. Г.¹, Семенов Ю. А.¹, Деркач Н. Н.¹

¹Ордена 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

²ООО «ЕВА-КЛИНИК», 117587, Варшавское шоссе 122а, Москва, Россия

Для корреспонденции: Ильченко Федор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ilchenko5252@mail.ru

For correspondence: Fedor N. Ilchenko, MD, 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: ilchenko5252@mail.ru

Information about authors:

Folomeeva L. I., <http://orcid.org/0000-0002-0134-7183>

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

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

Baranovskiy Y. G., <http://orcid.org/0000-0002-7044-1122>

Semenov Y. A., <https://orcid.org/0000-0002-3793-1832>

Derkach N. N., <https://orcid.org/0009-0006-6343-2398>

РЕЗЮМЕ

Известно, что после выполнения контурной абдоминопластики пациентам, перенесшим бариатрические операции, отмечается тенденция к увеличению риска развития осложнений, в частности, диастаза прямых мышц живота по сравнению со среднестатистическими данными. Проведен анализ новейших литературных данных о роли активности ферментов матриксных металлопротеиназ в развитии диастаза прямых мышц живота после выполнения абдоминопластики. Рассмотрены современные представления о семействе матриксных металлопротеиназ (ММП) - ферментов, участвующих в гомеостатических процессах, в том числе ремоделировании и восстановлении тканей после травм и операций. Отмечено, что ММП, являясь цинксодержащими эндопептидазами необходимы для корректного завершения регенерации эпидермиса, играют ключевую роль в процессе миграции эпидермальных кератиноцитов. Имеются сообщения о том, что уровень ММП-9 может рассматриваться в качестве маркера риска расхождения краев раны или повышенной склонности к инфицированию ран. Понимание механизмов, по которым эти ферменты влияют на процессы регенерации эпидермиса, является крайне важным для разработки методов ускорения заживления ран и регенерации эпителия, в том числе применительно к методам постбариатрической хирургии и лечения абдоминоптоза. Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций «PubMed», «CyberLeninka» и «eLIBRARY. RU» по ключевым словам: абдоминопластика, диастаз прямых мышц живота, металлопротеиназы, на английском и русском языках за период с 1992 по 2023 годы. Цель работы - анализ литературных данных о патогенетической роли активности ферментов матриксных металлопротеиназ в развитии осложнений, в частности, диастаза прямых мышц живота после выполнения абдоминопластики.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, заживление послеоперационной раны, матриксные металлопротеиназы, диастаз прямых мышц живота

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF ABDOMINALIS RECTUS MUSCLES AFTER ABDOMINOPLASTY. ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES

Folomeeva L. I.^{1,2}, Ilchenko F. N.¹, Grivenko S. G.¹, Baranovsky Yu. G.¹, Semenov Yu. A.¹, Derkach N. N.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²LLC «EVA-CLINIC, Moscow, Russia

SUMMARY

It is known that after performing contour abdominoplasty, patients who have undergone bariatric surgery have an increased risk of developing complications, in particular, diastasis recti abdominis (DRA) compared to the average statistical data. The aim of the study: an analysis of the literature data on the role of the matrix metalloproteinases (MMP) activity of in the development of diastasis recti abdominis muscles after abdominoplasty. Modern ideas about the family of MMPs - enzymes involved in homeostatic processes, including tissue remodeling and restoration after injury and surgery - are considered. It is noted that MMPs, being zinc-containing endopeptidases, are necessary for the proper completion of epidermal regeneration and play a key

role in the process of keratinocyte migration. There are reports that MMP-9 levels may be considered a risk marker for wound dehiscence or increased susceptibility to wound infection. Understanding the mechanisms by which these enzymes influence the processes of epidermal regeneration is extremely important for the development of methods for accelerating wound healing and epithelial regeneration, including in relation to post-bariatric surgery methods and the treatment of abdominoptosis. The literature search was carried out from 1992 to 2023 on the sites Pubmed, CyberLeninka, eLIBRARY. The purpose of the work is to analyze the literature data on the pathogenetic role of the activity of matrix metalloproteinases in the development of complications, in particular, diastasis of the rectus abdominis muscles after abdominoplasty.

Key words: obesity, bariatric surgery, postoperative wound healing, matrix metalloproteinases, diastasis recti abdominis

В последние десятилетия в экономические развитых странах происходит значительное увеличение распространенности ожирения, при этом многие исследователи признают, что используемые методы борьбы с фактически наблюдающейся пандемией этой патологии весьма сложны и недостаточно эффективны [1]. В качестве одного из направлений коррекции ожирения рассматриваются методы бариатрической хирургии, применение которых помогает предотвратить, устранить или скорректировать проявления более 40 заболеваний, связанных с ожирением, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды злокачественных опухолей. Так, специалисты Американского общества метаболической и бариатрической хирургии отмечают, что в США почти 1% процент населения с ожирением с наличием показаний к оперативному лечению ожирения выбирают бариатрическую хирургию в качестве метода его лечения [1]. В России, по данным официального сайта Росстата, в 2022 году было выявлено более 419 тысяч человек с ожирением. Такие данные приводятся в докладе Росстата «Здравоохранение в России – 2023» [2]. В 2021 году такой диагноз врачи поставили 383 тысячам пациентов. Таким образом, за 2022 год показатель заболеваемости вырос более чем на 10%. В 2020 году в стране было выявлено 372 тысячи человек с ожирением.

Максимальная потеря веса у этих пациентов происходит обычно в течение первых 6-12 месяцев после операции. В то же время после массивной потери массы тела могут возникнуть другие нарушения, в частности, проблема «избыточной кожи». Негативное восприятие образа тела, психосоциальная дисфункция, депрессия, трудности с ежедневной гигиеной, проблемы с передвижением, – все эти нарушения обуславливают снижение качества жизни данного контингента пациентов и требуют проведения различных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий [2; 3]. В связи с этим увеличивается частота выполнения процедур контурной пластики тела после массивной потери веса, в частности, мастопексии, подтяжки бедер, живота, абдоминопластики, брахиопластики.

Однако вышеуказанные вмешательства не лишены рисков и нередко сопровождаются развитием осложнений, к которым относятся серома, целлюлит, некроз, гематома, инфекционные осложнения и патологические рубцы. При этом чаще всего отмечается такое осложнение, как расхождение краев раны – диастаз [3; 4]. Частота осложнений после процедур контурной пластики тела выше, чем у пациентов, которым выполняются обычные плановые хирургические операции, и составляет от 22 до 80 % [5]. Диастаз прямых мышц живота (ДПМЖ) представляет собой состояние, при котором происходит расхождение внутренних краёв прямых мышц живота на значительное расстояние (более 3 см), но при этом отсутствует дефект фасции [6; 7]. Для ДПМЖ характерно выпячивание средней линии живота в результате повышения внутрибрюшного давления, при этом происходит постепенное истончение и расширение белой линии живота на фоне общей дряблости мышц передней брюшной стенки [8-10]. Мышечно-фасциальная непрерывность срединной линии и отсутствие истинного грыжевого мешка отличает ДПМЖ от вентральной грыжи. Однако истончение и растяжение белой линии живота является важным фактором риска развития срединных грыж (пупочных, эпигастральных, троакарных и инцизионных) вследствие ухудшения состояния соединительной ткани и растяжения мышц живота [11; 12].

Для объяснения достаточно высокой частоты послеоперационных осложнений в этой популяции пациентов было выдвинуто несколько гипотез. Так, D'Ettoire M. et al. (2010) считают, что нарушениям заживления послеоперационных ран у больных с массивной потерей веса способствует ряд факторов – особенности питания, динамика образования коллагена в области выполненного вмешательства, снижение содержания эластичных волокон и предшествующая механическая нагрузка на ткани задолго до выполнения бариатрической операции [13]. Индекс массы тела (ИМТ) на момент осуществления контурной пластики тела, предшествующая операция по снижению веса, диабет и курение рассматривают в качестве важнейшим клинических показателей,

способствующих развитию раневых осложнений [11-13].

Ряд исследователей отмечают необходимость учета изменений биомеханических свойств остаточной кожи у пациентов с массивной потерей веса, наблюдающихся в частности у пациентов с СД2 [14-16]. Также предполагают использовать определение панели воспалительных биомаркеров, в том числе цитокинов и хемокинов, которые могут вносить значимый вклад в патогенез наблюдающихся нарушений свойств кожи или свидетельствовать о развитии вышеуказанных осложнений за счет дисрегуляции процессов регенерации тканей у пациентов после бариатрической операции [17].

В качестве важнейших биологических индикаторов риска развития осложнений предлагают рассматривать изменения активности матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, как считают, могут быть ассоциированы с нарушениями заживления ран [18; 19]. В то же время работы, свидетельствующие, что уровни ММП могут рассматриваться в качестве маркеров осложнений абдоминопластики, в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель работы – анализ литературных данных о патогенетической роли активности ферментов матриксных металлопротеиназ в развитии осложнений, в частности, диастаза прямых мышц живота после выполнения абдоминопластики.

Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций «PubMed», «CyberLeninka» и «eLIBRARY.RU» по ключевым словам: абдоминопластика, диастаз прямых мышц живота, металлопротеиназы, на английском и русском языках за период с 1992 по 2023 годы.

Диастаз прямых мышц живота и факторы риска его возникновения.

Сведения о частоте развития ДПМЖ варьируют в разных сообщениях, что в значительной мере объясняется различиями в выбранных для диагностики величинах расстояния между прямыми мышцами живота (РМПМЖ), использовании различных методов оценки и области измерения расхождения мышц живота [20]. ДПМЖ часто возникает во время беременности и спонтанно регрессирует после родов у большинства женщин, сохраняясь через 12 месяцев примерно у трети женщин [21-23]. Беременность является фактором риска развития ДПМЖ, и, более того, чем больше беременностей было у женщины, тем выше вероятность развития диастаза. Кесарево сечение, по-видимому, является фактором риска только для женщин, рожавших дважды [23].

ДПМЖ обнаруживается у 39 % пожилых женщин, перенесших абдоминальную гистерэк-

томию, у 52 % урогинекологических пациенток в менопаузе, таким образом, проявления диастаза могут сохраняться у женщин и после окончания репродуктивного возраста [22].

На сегодняшний день в изученной литературе не существует единого мнения о факторах риска ДПМЖ. Большинство работ посвящены проявлениям этого состояния у беременных и у женщин после родов, тогда как пациенткам, у которых прошло более 1 года после родов, а также женщинам среднего и пожилого возраста с проявлениями диастаза внимание практически не уделяется.

Вязкоупругие свойства кожи, которые придает ей наличие коллагена, обуславливают склонность к растяжению в области белой линии живота при длительном механическом воздействии, а также в случае длительного повышения внутрибрюшного давления [24]. Брюшная стенка претерпевает значительные изменения по мере прогрессирования беременности. Длительное повышение внутрибрюшного давления растущим плодом и увеличивающейся маткой в сочетании с гормональными изменениями (повышение секреции релаксина, прогестерона и эстрогенов) изменяют свойства соединительной ткани, что способствует физиологическому увеличению ширины РМПМЖ и обуславливает возникновение ДПМЖ, при этом прямые мышцы живота удлиняются по мере расширения брюшной стенки. На 38-й неделе беременности длина мышц живота увеличивается в среднем на 115% по сравнению с началом беременности. В составе инфраумбиликальной области белой линии живота имеется большое количество поперечных волокон, что обеспечивает способность тканей этой области противостоять растягивающим нагрузкам [25].

По данным Wu L. et al., величина массы тела является фактором, в значительной мере обуславливающим риск развития ДПМЖ. Известно, что у людей с ожирением обычно содержится больший объем жировой ткани в брюшной полости, увеличены сальник и брыжейка, что приводит к увеличению объема содержимого брюшной полости и повышению давления на брюшную стенку, вызывая расхождение прямых мышц живота [23]. Кроме того, ожирение может развиваться одновременно с потерей мышечной массы. Grossi J.V. et al., показали, что количество коллагена в составе белой линии живота над пупочной областью у пациенток с морбидным ожирением меньше, чем у обследуемых женщин без признаков ожирения [26].

Wu L. et al. указали на связь возникновения ДПМЖ с наличием СД 2. Диабет может приводить к потере мышечной массы, а также вызывать саркопению [23]. Изменения в мышечных тканях, вызванные диабетом, обусловлены двумя

механизмами: заболевание способствует нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях и синтезу мышечных волокон прямых мышц живота, также при этом заболевании изменяется структура мышц за счет уменьшения количества так называемых быстрых и медленных мышечных волокон [27].

Высокая частота встречаемости диастаза у пациентов с аневризмами брюшной аорты свидетельствует о лежащей в основе заболевания слабости соединительной ткани. Показано, что курение способствует возникновению слабости соединительной ткани, а также ассоциировано с повышенным риском возникновения и рецидивирования паховой грыжи. Установлено, что аминокислота гидроксипролин, которая участвует в синтезе коллагена на ранней стадии, составляет 80 % сухого веса оболочки прямой мышцы, причем ее уровень ниже у людей с паховыми грыжами. Было показано, что у курильщиков образуется меньше гидроксипролина, чем у некурящих [28].

В работе Cavalli M. et al. на трупном материале были проанализированы анатомические взаимоотношения между прямой и латеральными мышцами живота (наружной косой, внутренней косой и поперечной мышцами) с целью углубления представлений об этиопатогенезе ДПМЖ. В ходе исследования авторы отметили, что апоневроз внутренней косой мышцы может соединяться с оболочкой прямой мышцы двумя способами, а именно: (а) разделяясь на передний и задний слои (классический вариант), или (б) соединяться только с задней частью оболочки прямой мышцы без переднего слоя [29].

Как правило, у латерального края оболочки прямой мышцы апоневрозы латеральных мышц живота соединяются в полулунную или Спигелиеву линию. Апоневроз наружной косой мышцы проходит перед прямыми мышцами, составляя переднюю пластинку их оболочки. Волокна апоневроза внутренней косой мышцы разделяются на передний и задний слои. Передний слой соединяется с волокнами наружной косой мышцы спереди от прямой мышцы и образует переднюю пластинку. Однако в нескольких сантиметрах ниже пупка разделение волокон апоневроза внутренней косой мышцы отсутствует, и все апоневрозы внутренней косой мышцы соединяются с апоневрозами наружной косой и поперечной мышц, образуя переднюю оболочку. Апоневроз поперечной мышцы также может по-разному распространяться краниально и каудально. Краниально волокна апоневроза поперечной мышцы постоянно остаются позади прямой мышцы и составляют глубокий слой оболочки [29].

Был проведен ретроспективный анализ ряда компьютерных томограмм (КТ) брюшной полости

100 пациентов (мужчин и женщин) с различными патологиями, отобранных случайным образом. У 89% обследованных имело место классическое соединение апоневроза внутренней косой мышцы с оболочкой прямой мышцы (переднее и заднее), но у 11 % пациентов было выявлено только заднее соединение. У пациентов с классическим соединением только на 26% КТ-изображений был выявлен ДПМЖ согласно определению Rath A.M. et al., в то время как у пациентов с наличием только заднего соединения диастаз присутствовал во всех случаях (100%). На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что только заднее соединение может рассматриваться как фактор риска развития ДПМЖ [29].

Матриксные металлопротеиназы: общие сведения.

Матриксные металлопротеиназы - ферменты, которые участвуют в гомеостатических процессах, таких как ремоделирование и восстановление тканей [30]. Они вырабатываются в виде латентных форм (зимогенов); для полного проявления ферментативной активности ММП требуется наличие в организме протеолитического процесса. Регуляция экспрессии и/или активности генов ММП происходит на разных уровнях, посредством модуляции транскрипции генов и контроля стабильности мРНК. На экспрессию генов ММП и их активность могут влиять их компартиментализация в клетках, доступность их субстрата, а также активация проферментов или их ингибирование соответствующими ингибиторами ММП [17-19].

К функциям ММП также относятся высвобождение факторов роста из клеточной мембраны или внеклеточного матрикса (ВКМ), миграция рецепторов факторов роста на поверхности клетки, отщепление молекул клеточной адгезии и активация других ферментов. ММП сгруппированы в 6 подгрупп исходя из их доменной организации и субстратной специфичности. Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13) – основные секретлируемые протеиназы, способные расщеплять интерстициальные коллагены I, II и III. Их способность расщеплять интерстициальные коллагены, имеющие структуру по типу тройной спирали, обусловлена наличием гемопексинподобного домена, локализованного на С-конце. Желатиназы (ММП-2, она же желатиназа А, и ММП-9, она же желатиназа В) содержат 3 включенных уникальным образом повтора фибронектина II типа в своем каталитическом домене. За счет этих повторов желатиназы легко расщепляют коллагены, эластины и гликопротеины [19]. У стромелизинов (ММП-3, ММП-10 и ММП-11) домены расположены так же, как и у коллагеназ, но они не расщепляют интерстициальные коллагены. Эти ферменты вызывают

деградацию других коллагенов, эластина, протеогликанов, ламининов, нидогена и фибронектина, а также могут участвовать в активации про-ММП [18; 20].

Матрилизины (ММП-7 и ММП-26) имеют самую простую организацию домена среди ММП. ММП-7 синтезируется эпителиальными клетками и секретируется апикально, воздействует на молекулы на поверхности клетки, а ММП-26 расщепляет ряд компонентов ВКМ. В число ММП мембранного типа (МТ-ММП) входят ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-23 и два гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белка (ММП-17 и ММП-25). Они способны к узнаванию фуриноподобного фермента RХKRR между продоменом и каталитическим доменом, что делает возможной их активацию сериновыми протеазами внутри клетки до того, как они достигнут ее поверхности [31]. Все МТ-ММП, кроме ММП-17, могут активировать про-ММП-2, а некоторые из них вызывают деградацию коллагенов, желатина, фибронектина, ламинина, витронектина и агрекана.

Прочие ММП не могут быть отнесены ни к одной из вышеперечисленных групп. К ним относятся ММП-12 (металлоэластаза), которая расщепляет эластин и ген которой преимущественно экспрессируется в макрофагах, ММП-19, которая вырабатывается активированными лимфоцитами и пролиферирующими кератиноцитами при заживлении ран, ММП-20 (энамелизин), ММП-21, -23, -27 и -28 (эпилизин) [19; 31].

Во время реэпителизации новый набор интегринов, гены которых экспрессируются в кератиноцитах, позволяет им мигрировать через фибриновый сгусток и ранний временный матрикс, образованный фибрином, фибронектином и коллагеном IV типа. Одновременно индуцируется экспрессия генов ММП, в том числе ММП-1, 3, 7, 9, 10, 14, 19 и 28. В перичеллюлярном фибринолизе участвует МТ1-ММП, которая действует через активацию других ММП, расщепляющих компоненты ВКМ, такие как коллагены, ламинины, фибронектин и интегрины [32].

Реэпителизация связана с выработкой ММП-1, ММП-9 и стромелизинов ММП-3 и ММП-10, которые вырабатываются различными популяциями базальных кератиноцитов. Благодаря исследованиям с использованием иммуногистохимического метода и гибридизации *in situ* была получена информация об их локализации *in vivo*. ММП-19 обнаруживается в базальном и супрабазальном гиперпролиферативном эпителии и в пролиферирующих кератиноцитах вблизи краев раны, что указывает на его роль при пролиферации клеток [33].

По некоторым данным, связывание интегрин $\alpha_2\beta_1$ с коллагеном I дермального матрикса стиму-

лирует экспрессию гена ММП-1 в кератиноцитах [34], таким образом, возможно, облегчая их миграцию по дермальному матриксу. Изучение процессов, происходящих в заживающих ранах и хронических язвах, показало, что ген ММП1 во всех случаях экспрессируется в кератиноцитах переднего края, а в окружающем эпидермисе его экспрессия резко снижается [35].

ММП-9 также вырабатывается мигрирующими кератиноцитами, обеспечивая деградацию входящих в состав БМ коллагена IV и ламининов, что позволяет этим клеткам мигрировать по всей ране, пока не завершится восстановление поверхности кожи. ММП-9 отсутствует в эпителии роговицы и кератиноцитарном эпителии. Экспрессия ее гена индуцируется в ответ на повреждение и сохраняется в течение нескольких недель [36]. Фибронектин и связывающийся с ним интегрин $\alpha_v\beta_6$ описаны как регуляторы экспрессии гена про-ММП-9 и активности ММП-9 в мигрирующих кератиноцитах эпидермиса и слизистой оболочки полости рта. Выработка ММП-9 в основном регулируется на уровне транскрипции, ее жесткая регуляция чрезвычайно важна, так как при слишком низких или слишком высоких количествах ММП-9 возникают дефекты реэпителизации [37].

ММП-10 (стромелизин-2) обнаруживается исключительно в кончике мигрирующего эпителиального «языка». Его ген начинает экспрессироваться на 3-й день после травмы позже, чем ген ММП-1, и его экспрессия, по-видимому, зависит от факторов роста и цитокинов, а не от компонентов ВКМ. Иммуногистохимический анализ показал, что ММП-10 локализуется в мигрирующих кератиноцитах и ММП-10 может активировать ММП-1, что и происходит во время процесса реэпителизации [38].

Полагают, что ММП-7, по-видимому, участвует в индуцированной ранением миграции эпителия, расщепляя E-кадгерин. ММП-7 и E-кадгерин располагаются в одном месте, и расщепление внеклеточного домена E-кадгерина ММП-7 приводит к ослаблению межклеточных связей. Анализ заживления ран у мышей с мутацией ММП-7 выявил отсутствие миграции эпителиальных клеток, сопровождающееся ингибированием расщепления E-кадгерина [39].

Роль ММП в процессах эпителизации послеоперационных ран.

Эпителизация послеоперационных ран представляет собой упорядоченный ряд процессов, в рамках которых происходит миграция, дифференцировка и пролиферация кератиноцитов, обеспечивающая восстановление функции эпидермального барьера. Миграция кератиноцитов — один из самых ранних и наиболее важных процессов,

определяющих эффективность процесса заживления раны в целом [36, 39]. В ответ на различные стимулы, в том числе на взаимодействие с факторами роста, цитокинами и внеклеточным матриксом, происходят изменения кератиноцитов по краям раны: появляются выступающие адгезионные контакты, происходят перестройки цитоскелета этих клеток. Фенотипические изменения сопровождаются усилением экспрессии генов адгезионных рецепторов и специфических ферментов, вызывающих деградацию матрикса, которые называются матриксными металлопротеиназами.

Жестко регулируемая пространственная и временная экспрессия генов MMP имеет решающее значение для правильной реэпителизации. Эти многодоменные цинксодержащие эндопептидазы необходимы для правильного завершения регенерации эпидермиса, играют ключевую роль в процессе миграции, контролируя повторяющиеся циклы прикрепления кератиноцитов.

Изначально MMP связывали в первую очередь с ремоделированием ран [40]. В дальнейшем была показана связь локализации и уровней активности MMP в тканях и дренажных жидкостях при острых ранах. Проведены исследования и показано повышение уровней MMP, связанное с нарушениями заживления ран при старении [41], развитии хронических язв при венозном стазе [42] и пролежнях [43].

MMP-9 - представляет собой белок внеклеточного матрикса, функционирующий в тандеме со своим тканевым ингибитором, участвующий в ремоделировании матрикса и разрушении коллагена, эластина, фибронектина и протеогликановых белков. Andrade V.L. et al. выявили повышенный уровень активности MMP-9 у людей с ожирением по сравнению с лицами без признаков избыточной массы тела. Исследования этих авторов показали, что, несмотря на значительное снижение веса активность фермента по-прежнему остается на исходном уровне или превышает его [44].

Эти данные позволили выдвинуть предположение о том, что повышенный уровень MMP-9 может рассматриваться в качестве маркера риска расхождения краев раны или повышенной склонности к инфицированию ран. Механизмы этих влияний, возможно, обусловлены тем, что MMP-9 могут способствовать либо снижению активности макрофагов, либо склонять баланс в сторону протеолиза матриксных молекул, тем самым способствуя развитию слабости тканей в области послеоперационной раны.

Уровни активности MMP в моче были предложены в качестве биомаркеров прогресса заживления переломов [45]. Было показано, что повышенная активность MMP-9 коррелирует с

неэффективным заживлением ран и поврежденный сухожилий. Также эти показатели были предложены в качестве критериев оценки сроков закрытия травматических ран [46].

MMP как маркер осложнений после абдоминопластики.

Известно, что после выполнения контурной абдоминопластики пациентам, перенесшим бариатрические операции, отмечается повышенный риск развития раневых осложнений по сравнению со среднестатистическими данными. Sexton K.W. et al. было проведено проспективное пилотное исследование, в рамках которого производился сравнительный анализ характеристик ранозаживления у пациентов со значительной потерей веса и пациентов с нормальной массой тела, которым была выполнена контурная пластика живота. В работу было включено 16 пациентов, которым проводилось это вмешательство после гастрощунтирования (Roux-en-Y gastric bypass) для снижения веса (n=16), а также 17 пациентов с нормальной массой тела, которым производилась абдоминопластика. Изучали течение послеоперационного периода, раневую жидкость из дренажей анализировали на предмет оценки активности MMP [16].

Было установлено, что хирургические осложнения чаще развивались у пациентов с потерей массы тела (47%), чем у пациентов контрольной группы (25%). Уровень MMP-9 оставался значительно повышенным на 4 сутки после операции у пациентов, у которых впоследствии возникли осложнения, как в группе снижения веса (p=0,02), так и в контрольной группе (p=0,03). Авторами был сделан вывод, что активность MMP-9 и уровень альбумина могут рассматриваться в качестве предикторов послеоперационных осложнений в обеих группах пациентов [16].

Улучшение результатов лечения пациентов, которым выполняется абдоминопластика после бариатрических операций остается в значительной мере нерешенной задачей. В связи с этим актуальным представляется совершенствование методов прогноза осложнений этих вмешательств, в частности ДПМЖ. Представленные в настоящее время сведения об этиологии и патогенезе диастаза прямых мышц живота после выполнения абдоминопластики немногочисленны. В то же время анализ данных литературы позволяет предположить, что показатели активности группы ферментов — MMP — могут быть использованы в качестве маркеров риска развития этого осложнения и выявления пациентов, которые подвержены наибольшему риску раневых осложнений.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что факторы роста и цитокины играют важную роль в фазе реэпителизации заживления ран: они стимулируют миграцию,

пролиферацию и дифференцировку клеток, что приводит к восстановлению эпидермального барьера. Наряду с факторами роста в этих процессах важнейшую роль играют ММП, которые служат организующим фактором чрезвычайно динамичных процессов, связанных с адгезией и движением клеток. Их точная функция пока что ясна не до конца, однако понимание механизмов, по которым эти ферменты влияют на процессы регенерации эпидермиса, является крайне важным для разработки методов ускорения заживления ран и регенерации эпителия, в том числе применительно к методам постбариатрической хирургии и лечения абдоминоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Приведенные в данном литературном обзоре данные убедительно свидетельствуют о важной роли ММП в процессах регенерации и эпителизации послеоперационных ран. В то же время анализ данных литературы позволяет предположить, что показатели активности группы ферментов ММП могут быть использованы в качестве маркеров риска развития раневых осложнений.

Дальнейшие исследования роли ММП в процессах регенерации и эпителизации послеоперационных ран являются крайне важными для разработки методов ускорения заживления ран и регенерации эпителия, в том числе применительно к методам постбариатрической хирургии и лечения абдоминоптоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Fact sheet: Obesity in America. URL: <http://s3.amazonaws.com/publicASMB/Resourses/Fact-Sheets/Obesity-in-America-Fact-Sheet2012.pdf>. (Accessed June 15, 2013).
2. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./ Росстат. М., 3-46 2023.
3. Michaels J. V., Coon D., Rubin J. P. Complications in postbariatric body contouring: Postoperative management and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1693-1700. doi:10.1097/PRS.0b013e31820a649f.
4. Radhakrishnan M., Ramamurthy K. Efficacy and Challenges in the Treatment of Diastasis Recti Abdominis-A Scoping Review on the Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2022 Aug 24;12(9):2044. doi:10.3390/diagnostics12092044.
5. Zuelzer H. B., Ratliff C. R., Drake D. B. Complications of abdominal contouring surgery in obese patients: Current status. *Ann Plast Surg.* 2010;64:598-604. doi:10.1097/SAP.0b013e3181cf9f9e.
6. Greco J. A. 3rd, Castaldo E. T., Nanney L. B., Wendel J. J., Summitt J. B., Kelly K. J., Braun S. A., Hagan K. F., Shack R. B. The effect of weight loss surgery and body mass index on wound complications after abdominal contouring operations. *Ann Plast Surg.* 2008; 61:235-242. doi:10.1097/SAP.0b013e318166d351.
7. Chen B., Zhao X., Hu Y. Rehabilitations for maternal diastasis recti abdominis: An update on therapeutic directions. *Heliyon.* 2023 Oct 12;9(10):e20956. doi:10.1016/j.heliyon. 2023. e20956.
8. ElHawary H., Chartier C., Alam P., Janis J. E. Open Versus Laparoscopic Surgical Management of Rectus Diastasis: Systematic Review and Pooled Analysis of Complications and Recurrence Rates. *World J Surg.* 2022 Aug;46(8):1878-85. doi: 10.1007/s00268-022-06550-9.
9. Reinhold W., Köckerling F., Bittner R., Conze J., Fortelny R., Koch A., Kukleta J., Kuthe A., Lorenz R., Stechemesser B. Classification of Rectus Diastasis-A Proposal by the German Hernia Society (DHG) and the International Endohernia Society (IEHS). *Front Surg.* 2019 Jan 28;6:1. doi:10.3389/fsurg.2019.00001.
10. Mommers E. H. H., Ponten J. E. H., Al Omar A. K., de Vries Reilingh T.S., Bouvy N.D., Nienhuijs S.W. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4934-4949. doi:10.1007/s00464-017-5607-9.
11. Booth A.T., Gillen K.J., Visintin I., Ford W.F., Kovacs M.D., Edgerton C.A., George V.V., Curran T. Diastasis recti is associated with incisional hernia after midline abdominal surgery. *Hernia.* 2023 Apr;27(2):363-371. doi:10.1007/s10029-022-02676-w.
12. Blankensteijn L.L., Hockx M., Mullender M., Bouman M.B., Melenhorst W.B.W.H. Clinical significance of diastasis recti: Literature review and awareness amongst health care professionals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023 Sep;84:439-446. doi: 10.1016/j.bjps.2023.06.005.
13. Köhler G., Luketina R.R., Emmanuel K. Sutured repair of primary small umbilical and epigastric hernias: concomitant rectus diastasis is a significant risk factor for recurrence. *World J Surg.* 2015 Jan;39(1):121-6. doi:10.1007/s00268-014-2765-y.
14. D'Ettoire M., Gniuli D., Iaconelli A., Massi G., Mingrone G., Bracaglia R. Wound healing process in post-bariatric patients: an experimental evaluation. *Obes Surg.* 2010; 20(11):1552-8. doi:10.1007/s11695-010-0224-x.

15. Fearmonti R.M., Blanton M., Bond J.E., Pestana I.A., Selim M.A., Erdmann D. Changes in dermal histomorphology following surgical weight loss versus diet-induced weight loss in the morbidly obese patient. *Ann Plast Surg.* 2012;68(5):507-12. doi: 10.1097/SAP.0b013e31823aefc3.
16. Levy S., Gomes F.R., Sterodimas A. Macroscopic anatomic changes of subcutaneous fat tissue in massive-weight-loss patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Oct;35(5):814-9. doi:10.1007/s00266-011-9701-4.
17. Sexton K.W., Spear M., Pollins A.C., Nettey C., Greco J.A., Shack R.B., Hagan K.F., Nanney L.B. The correlation of matrix metalloproteinase 9-to-albumin ratio in wound fluid with postsurgical complications after body contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4):530e-538e. doi:10.1097/PRS.0000000000000520.
18. Çakan D. The Effect of MMP-1 on Wound Healing and Scar Formation. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Jun;47(Suppl 1):22-23. doi:10.1007/s00266-022-02871-1.
19. Huth S., Huth L., Marquardt Y., Cheremkhina M., Heise R., Baron J.M. MMP-3 plays a major role in calcium pantothenate-promoted wound healing after fractional ablative laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2022 Mar;37(2):887-894. doi:10.1007/s10103-021-03328-8
20. Yadav J.P. Based on Clinical Research Matrix Metalloprotease (MMP) Inhibitors to Promote Diabetic Wound Healing. *Horm Metab Res.* 2023 Nov;55(11):752-757. doi: 10.1055/a-2171-5879.
21. Mota P.G.F.D., Pascoal A.G., Bø K. Diastasis recti abdominis in pregnancy and postpartum period. Risk factors, functional implications and resolution. *Curr Womens Health Rev.* 2015;11:59-67. doi:10.2174/157340481101150914201735.
22. Sperstad J. B., Tennfjord M. K., Hilde G., Ellström-Engh M., Bø K. Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. *Br J Sports Med.* 2016;50(17):1092-6. doi:10.1136/bjsports-2016-096065. E
23. Goossen K., Tenckhoff S., Probst P., Grummich K., Mihaljevic A.L., Büchler M.W., Diener M.K. Optimal literature search for systematic reviews in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(1):119-129. doi:10.1007/s00423-017-1646-x.
24. Wu L., Gu Y., Gu Y., Wang Y., Lu X., Zhu C., Lu Z., Xu H. Diastasis recti abdominis in adult women based on abdominal computed tomography imaging: Prevalence, risk factors and its impact on life. *J Clin Nurs.* 2021 Feb;30(3-4):518-527. doi:10.1111/jocn.15568.
25. Werner L. A., Dayan M. Diastasis recti abdominis-diagnosis, risk factors, effect on musculoskeletal function, framework for treatment and implications for the pelvic floor. *Curr Womens Health Rev.* 2019;15:86-101. doi:10.2174/1573404814666180222152952
26. Liaw L. J., Hsu M. J., Liao C. F., Liu M. F., Hsu A. T. The relationships between inter-recti distance measured by ultrasound imaging and abdominal muscle function in postpartum women: a 6-month follow-up study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011 Jun;41(6):435-43. doi:10.2519/jospt.2011.3507.
27. Grossi J. V., Nicola F. F., Zepeda I. A., Becker M., Trindade E. N., Diemen V. V., Cavazzola L. T., Trindade M. R. Linea alba collagen assessment in morbidly obese patients. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29, Suppl 1:8-11. doi:10.1590/0102-6720201600S10003.
28. Vesentini G., Marini G., Piculo F., Damasceno D. C., Matheus S. M. M., Felisbino S. L., Calderon I. M. P., Hijaz A., Barbosa A. M. P., Rudge M. V. C. Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(4): e7035. doi:10.1590/1414-431X20177035.
29. Jorgensen L. N., Kallehave F., Christensen E., Siana J. E., Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery.* 1998;123(4):450-455.
30. Cavalli M., Aiolfi A., Bruni P. G., Manfredini L., Lombardo F., Bonfanti M. T., Bona D., Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. *Hernia.* 2021 Aug;25(4):883-890. doi:10.1007/s10029-021-02468-8.
31. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie.* 2005 Mar-Apr;87(3-4):249-63. doi: 10.1016/j.biochi.2004.11.019.
32. Sternlicht M. D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
33. Hiraoka N., Allen E., Apel I. J., Gyetko M. R., Weiss S. J. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell.* 1998 Oct 30;95(3):365-77. doi:10.1016/s0092-8674(00)81768-7.
34. Suomela S., Kariniemi A.L., Impola U., Karvonen S.L., Snellman E., Uurasmaa T., Peltonen J., Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinase-19 is expressed by keratinocytes in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(2):108-14. doi:10.1080/00015550310007445.
35. Spradling K. D., McDaniel A. E., Lohi J., Pilcher B. K. Epsin 3 is a novel extracellular matrix-induced transcript specific to wounded epithelia. *J Biol Chem.* 2001 Aug 3;276(31):29257-67. doi:10.1074/jbc.M101663200
36. Saarialho-Kere U. K., Chang E. S., Welgus H. G., Parks W. C. Distinct localization of collagenase

and tissue inhibitor of metalloproteinases expression in wound healing associated with ulcerative pyogenic granuloma. *J Clin Invest.* 1992;90(5):1952-7. doi:10.1172/JCI116073.

37. Mohan R., Chintala S. K., Jung J. C., Villar W. V., McCabe F., Russo L. A., Lee Y., McCarthy B. E., Wollenberg K. R., Jester J. V., Wang M., Welgus H. G., Shipley J. M., Senior R. M., Fini M. E. Matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) coordinates and effects epithelial regeneration. *J Biol Chem.* 2002 Jan 18;277(3):2065-72. doi: 10.1074/jbc.M107611200.

38. Gordon G.M., Ledee D.R., Feuer W.J., Fini M.E. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. *J Cell Physiol.* 2009 Nov;221(2):402-11. doi:10.1002/jcp.21869.

39. Krampert M., Bloch W., Sasaki T., Bugnon P., Rüllicke T., Wolf E., Aumailley M., Parks W.C., Werner S. Activities of the matrix metalloproteinase stromelysin-2 (MMP-10) in matrix degradation and keratinocyte organization in wounded skin. *Mol Biol Cell.* 2004 Dec;15(12):5242-54. doi:10.1091/mbc.e04-02-0109.

40. Page-McCaw A., Ewald A. J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Mar;8(3):221-33. doi: 10.1038/nrm2125.

41. Gill S. E., Parks W. C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(6-7):1334-47. doi:10.1016/j.biocel.2007.10.024.

42. Simonetti O., Lucarini G., Cirioni O., Zizzi A., Orlando F., Provinciali M., Di Primio R., Giacometti A., Offidani A. Delayed wound healing in aged skin rat models after thermal injury is associated with an increased MMP-9, K6 and CD44 expression. *Burns.* 2013 Jun;39(4):776-87. doi:10.1016/j.burns.2012.09.013.

43. Serra R., Buffone G., Falcone D., Molinari V., Scaramuzzino M., Gallelli L., de Franciscis S. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(3):395-401. doi:10.1111/wrr.12035.

44. Yager D. R., Zhang L. Y., Liang H. X., Diegelmann R.F., Cohen I.K. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J. Invest Dermatol.* 1996; 107(5):743-8. doi:10.1111/1523-1747.ep12365637.

45. Andrade V.L., Petruceli E., Belo V.A., Andrade-Fernandes C.M., Caetano Russi C.V., Bosco A.A., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin*

Biochem. 2012 Apr;45(6):412-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.008.

46. Wigner N.A., Kulkarni N., Yakavonis M., Young M., Tinsley B., Meeks B., Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Urine matrix metalloproteinases (MMPs) as biomarkers for the progression of fracture healing. *Injury.* 2012 Mar;43(3):274-8. doi:10.1016/j.injury.2011.05.038.

47. Robertson C.M., Chen C.T., Shindle M.K., Cordasco F.A., Rodeo S.A., Warren R. Failed healing of rotator cuff repair correlates with altered collagenase and gelatinase in supraspinatus and subscapularis tendons. *Am J Sports Med.* 2012 Sep;40(9):1993-2001. doi: 10.1177/0363546512456519.

REFERENCES

1. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Fact sheet: Obesity in America. URL: <http://s3.amazonaws.com/publicASMBS/Resources/Fact-Sheets/Obesity-in-America-Fact-Sheet2012.pdf>. (Accessed June 15, 2013).

2. Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection/Rosstat. M., Z-46 2023.

3. Michaels J.V., Coon D., Rubin J.P. Complications in postbariatric body contouring: Postoperative management and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1693–1700. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820a649f.

4. Radhakrishnan M., Ramamurthy K. Efficacy and Challenges in the Treatment of Diastasis Recti Abdominis-A Scoping Review on the Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2022 Aug 24;12(9):2044. doi:10.3390/diagnostics12092044.

5. Zuelzer H.B., Ratliff C.R., Drake D.B. Complications of abdominal contouring surgery in obese patients: Current status. *Ann Plast Surg.* 2010;64:598-604. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181cf9f9e.

6. Greco J.A. 3rd, Castaldo E.T., Nanney L.B., Wendel J.J., Summitt J.B., Kelly K.J., Braun S.A., Hagan K.F., Shack R.B. The effect of weight loss surgery and body mass index on wound complications after abdominal contouring operations. *Ann Plast Surg.* 2008;61:235-242. doi: 10.1097/SAP.0b013e318166d351.

7. Chen B., Zhao X., Hu Y. Rehabilitations for maternal diastasis recti abdominis: An update on therapeutic directions. *Heliyon.* 2023 Oct 12;9(10): e20956. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e20956.

8. ElHawary H., Chartier C., Alam P., Janis JE. Open Versus Laparoscopic Surgical Management of Rectus Diastasis: Systematic Review and Pooled Analysis of Complications and Recurrence Rates. *World J Surg.* 2022 Aug;46(8):1878-1885. doi: 10.1007/s00268-022-06550-9.

9. Reinpold W., Köckerling F., Bittner R., Conze J., Fortelny R., Koch A., Kukleta J., Kuthe A., Lorenz R., Stechemesser B. Classification of Rectus Diastasis-A Proposal by the German Hernia Society (DHG) and the International Endohernia Society (IEHS). *Front Surg.* 2019 Jan 28;6:1. doi:10.3389/fsurg.2019.00001.
10. Mommers E.H.H., Ponten J.E.H., Al Omar A.K., de Vries Reilingh T.S., Bouvy N.D., Nienhuijs S.W. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4934-4949. doi:10.1007/s00464-017-5607-9.
11. Booth A.T., Gillen K.J., Visintin I., Ford W.F., Kovacs M.D., Edgerton C.A., George V.V., Curran T. Diastasis recti is associated with incisional hernia after midline abdominal surgery. *Hernia.* 2023 Apr;27(2):363-371. doi:10.1007/s10029-022-02676-w.
12. Blankensteijn L.L., Hockx M., Mullender M., Bouman M.B., Melenhorst W.B.W.H. Clinical significance of diastasis recti: Literature review and awareness amongst health care professionals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023 Sep;84:439-446. doi:10.1016/j.bjps.2023.06.005.
13. Köhler G., Luketina R.R., Emmanuel K. Sutured repair of primary small umbilical and epigastric hernias: concomitant rectus diastasis is a significant risk factor for recurrence. *World J Surg.* 2015 Jan;39(1):121-6. doi:10.1007/s00268-014-2765-y.
14. D'Ettoire M., Gniuli D., Iaconelli A., Massi G., Mingrone G., Bracaglia R. Wound healing process in post-bariatric patients: an experimental evaluation. *Obes Surg.* 2010; 20(11):1552-8. doi:10.1007/s11695-010-0224-x.
15. Fearmonti R.M., Blanton M., Bond J.E., Pestana I.A., Selim M.A., Erdmann D. Changes in dermal histomorphology following surgical weight loss versus diet-induced weight loss in the morbidly obese patient. *Ann Plast Surg.* 2012;68(5):507-12. doi:10.1097/SAP.0b013e31823aefc3.
16. Levy S., Gomes F.R., Sterodimas A. Macroscopic anatomic changes of subcutaneous fat tissue in massive-weight-loss patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Oct;35(5):814-9. doi:10.1007/s00266-011-9701-4.
17. Sexton K.W., Spear M., Pollins A.C., Nettey C., Greco J.A., Shack R.B., Hagan K.F., Nanney L.B. The correlation of matrix metalloproteinase 9-to-albumin ratio in wound fluid with postsurgical complications after body contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4):530e-538e. doi:10.1097/PRS.0000000000000520.
18. Çakan D. The Effect of MMP-1 on Wound Healing and Scar Formation. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Jun;47(Suppl 1):22-23. doi:10.1007/s00266-022-02871-1.
19. Huth S., Huth L., Marquardt Y., Cheremkhina M., Heise R., Baron J.M. MMP-3 plays a major role in calcium pantothenate-promoted wound healing after fractional ablative laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2022 Mar;37(2):887-894. doi:10.1007/s10103-021-03328-8
20. Yadav J.P. Based on Clinical Research Matrix Metalloprotease (MMP) Inhibitors to Promote Diabetic Wound Healing. *Horm Metab Res.* 2023 Nov;55(11):752-757. doi:10.1055/a-2171-5879.
21. Mota P.G.F.D., Pascoal A.G., Bø K. Diastasis recti abdominis in pregnancy and postpartum period. Risk factors, functional implications and resolution. *Curr Womens Health Rev.* 2015; 11:59-67. doi:10.2174/157340481101150914201735
22. Sperstad J.B., Tennfjord M.K., Hilde G., Ellström-Engel M., Bø K. Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. *Br J Sports Med.* 2016; 50(17):1092-6. doi:10.1136/bjsports-2016-096065. E
23. Goossen K., Tenckhoff S., Probst P., Grummich K., Mihaljevic A.L., Büchler M.W., Diener M.K. Optimal literature search for systematic reviews in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2018; 403(1):119-129. doi:10.1007/s00423-017-1646-x.
24. Wu L., Gu Y., Gu Y., Wang Y., Lu X., Zhu C., Lu Z., Xu H. Diastasis recti abdominis in adult women based on abdominal computed tomography imaging: Prevalence, risk factors and its impact on life. *J Clin Nurs.* 2021 Feb;30(3-4):518-527. doi:10.1111/jocn.15568.
25. Werner L.A., Dayan M. Diastasis recti abdominis-diagnosis, risk factors, effect on musculoskeletal function, framework for treatment and implications for the pelvic floor. *Curr Womens Health Rev.* 2019; 15:86-101. doi:10.2174/1573404814666180222152952
26. Liaw L.J., Hsu M.J., Liao C.F., Liu M.F., Hsu A.T. The relationships between inter-recti distance measured by ultrasound imaging and abdominal muscle function in postpartum women: a 6-month follow-up study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011 Jun;41(6):435-43. doi:10.2519/jospt.2011.3507.
27. Grossi J.V., Nicola F.F., Zepeda I.A., Becker M., Trindade E.N., Diemen V.V., Cavazzola L.T., Trindade M.R. Linea alba collagen assessment in morbidly obese patients. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29, Suppl 1:8-11. doi:10.1590/0102-6720201600S10003.
28. Vesentini G., Marini G., Piculo F., Damasceno D.C., Matheus S.M.M., Felisbino S.L., Calderon I.M.P., Hijaz A., Barbosa A.M.P., Rudge M.V.C. Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and

- pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(4): e7035. doi:10.1590/1414-431X20177035.
29. Jorgensen L.N., Kallehave F., Christensen E., Siana J.E., Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery.* 1998;123(4):450-455.
30. Cavalli M., Aiolfi A., Bruni P.G., Manfredini L., Lombardo F., Bonfanti M.T., Bona D., Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. *Hernia.* 2021 Aug;25(4):883-890. doi:10.1007/s10029-021-02468-8.
31. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie.* 2005 Mar-Apr;87(3-4):249-63. doi:10.1016/j.biochi.2004.11.019.
32. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17:463-516. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
33. Hiraoka N., Allen E., Apel I.J., Gyetko M.R., Weiss S.J. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell.* 1998 Oct 30;95(3):365-77. doi:10.1016/s0092-8674(00)81768-7.
34. Suomela S., Kariniemi A.L., Impola U., Karvonen S.L., Snellman E., Uurasmaa T., Peltonen J., Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinase-19 is expressed by keratinocytes in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(2):108-14. doi:10.1080/00015550310007445.
35. Spradling K.D., McDaniel A.E., Lohi J., Pilcher B.K. Epsin 3 is a novel extracellular matrix-induced transcript specific to wounded epithelia. *J Biol Chem.* 2001 Aug 3;276(31):29257-67. doi:10.1074/jbc.M101663200
36. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Distinct localization of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases expression in wound healing associated with ulcerative pyogenic granuloma. *J Clin Invest.* 1992; 90(5):1952-7. doi:10.1172/JCI116073.
37. Mohan R., Chintala S.K., Jung J.C., Villar W.V., McCabe F., Russo L.A., Lee Y., McCarthy B.E., Wollenberg K.R., Jester J.V., Wang M., Welgus H.G., Shipley J.M., Senior R.M., Fini M.E. Matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) coordinates and effects epithelial regeneration. *J Biol Chem.* 2002 Jan 18;277(3):2065-72. doi:10.1074/jbc.M107611200.
38. Gordon G.M., Ledee D.R., Feuer W.J., Fini M.E. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. *J Cell Physiol.* 2009 Nov;221(2):402-11. doi:10.1002/jcp.21869.
39. Krampert M., Bloch W., Sasaki T., Bugnon P., Rüllicke T., Wolf E., Aumailley M., Parks W.C., Werner S. Activities of the matrix metalloproteinase stromelysin-2 (MMP-10) in matrix degradation and keratinocyte organization in wounded skin. *Mol Biol Cell.* 2004 Dec;15(12):5242-54. doi:10.1091/mbc.e04-02-0109.
40. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Mar;8(3):221-33. doi:10.1038/nrm2125.
41. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(6-7):1334-47. doi:10.1016/j.biocel.2007.10.024.
42. Simonetti O., Lucarini G., Cirioni O., Zizzi A., Orlando F., Provinciali M., Di Primio R., Giacometti A., Offidani A. Delayed wound healing in aged skin rat models after thermal injury is associated with an increased MMP-9, K6 and CD44 expression. *Burns.* 2013 Jun;39(4):776-87. doi:10.1016/j.burns.2012.09.013.
43. Serra R., Buffone G., Falcone D., Molinari V., Scaramuzzino M., Gallelli L., de Franciscis S. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(3):395-401. doi:10.1111/wrr.12035.
44. Yager D.R., Zhang L.Y., Liang H.X., Diegelmann R.F., Cohen I.K. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol.* 1996; 107(5):743-8. doi:10.1111/1523-1747.ep12365637.
45. Andrade V.L., Petruceli E., Belo V.A., Andrade-Fernandes C.M., Caetano Russi C.V., Bosco A.A., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem.* 2012 Apr;45(6):412-5. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.01.008.
46. Wigner N.A., Kulkarni N., Yakavonis M., Young M., Tinsley B., Meeks B., Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Urine matrix metalloproteinases (MMPs) as biomarkers for the progression of fracture healing. *Injury.* 2012 Mar;43(3):274-8. doi:10.1016/j.injury.2011.05.038.
47. Robertson C.M., Chen C.T., Shindle M.K., Cordasco F.A., Rodeo S.A., Warren R. Failed healing of rotator cuff repair correlates with altered collagenase and gelatinase in supraspinatus and subscapularis tendons. *Am J Sports Med.* 2012 Sep;40(9):1993-2001. doi:10.1177/0363546512456519.

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО

Шиклеева М. И., Бобрин Ю. В.

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: Бобрин Юрий Валериевич, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Bobrik Yuriy Valerievich, MD, Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, 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: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Shikleeva M. I., <https://orcid.org/0009-0006-1090-7281>

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о роли окислительного стресса в патогенезе псориаза обыкновенного. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Springer, eLIBRARY по следующим ключевым словам: псориаз, патогенез, окислительный стресс, воспалительные реакции, за период с 1999 по 2023 год. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении окислительного стресса в возникновении и развитии псориаза. Окислительный стресс определяется как статус, при котором хронически стабильно повышенная генерация молекул активных форм кислорода (АФК), нарушая функционирование клеточно-метаболических и сигнальных путей, ведет к окислительным макромолекулярным модификациям организма, которые при недостаточной интенсивности их инактивации в результате ослабления антиоксидантного потенциала могут привести к деградации клеточных структур вследствие апоптоза или некроза. Мишенями чрезмерной генерации АФК при псориазе обыкновенном являются Т-лимфоциты, дендритные клетки и кератиноциты. В настоящее время доказано, что окислительный стресс (преимущественно чрезмерная генерация АФК) реализует свои эффекты через стимуляцию провоспалительных сигнальных путей, включая сигнальный путь ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB), митоген-активируемой протеникиназы (MARK), янус-киназы и сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3-го типа (Jak-STAT3). Активация этих путей в свою очередь приводит к индуцированию пролиферации и дифференцировки Т-хелперов 1-го порядка (Th1-клетки) и 17-го порядка (Th17-клетки), ингибированию активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и Т-хелперов 2-го порядка (Th2-клетки). Следствием описанных событий является аномальное высвобождение провоспалительных молекул (ФНО-α, ИЛ-17, ИЛ-23, фактора роста эндотелия сосудов – VEGF, трансформирующего фактора роста бета, интерферона-гамма) с последующим запуском каскада воспалительных реакций и ангиогенеза, то есть процессов, которые способны через множество факторов влиять на патофизиологический процесс и приводить к манифестации и пролонгации псориаза обыкновенного.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, окислительный стресс, воспалительные реакции

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS VULGARIS

Shikleeva M. I., Bobrik Yu. V.

Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review provides data on the role of oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. The literature search was carried out in Russian and English in the Pubmed, Springer, eLIBRARY databases using the following keywords: psoriasis, pathogenesis, oxidative stress, inflammatory reactions, from 1999 to 2023. The purpose of the review was to summarize the available information about the significance of oxidative stress in the occurrence and development of psoriasis. Oxidative stress is defined as a status in which chronically, steadily increased generation of reactive oxygen species (ROS) molecules, disrupting the functioning of cellular metabolic and signaling pathways, leads to oxidative macromolecular modifications of the body, which, if inactivation is insufficient, as a result of weakening the antioxidant potential can lead to degradation of cellular structures due to apoptosis or necrosis. The targets of excessive ROS generation in psoriasis vulgaris are T lymphocytes, dendritic cells and keratinocytes. It has now been proven that oxidative stress (mainly excessive generation of ROS) realizes its effects through stimulation of pro-inflammatory signaling pathways, including the nuclear factor kappa-bi (NF-κB) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MARK), and Janus kinases and signal transducer and activator of transcription type 3 (Jak-STAT3). Activation of these pathways in turn leads to the induction of proliferation and differentiation of T helper cells of the 1st order (Th1 cells) and 17th order (Th17 cells), inhibition of the activity of regulatory T lymphocytes (Treg) and T helper cells of the 2nd order (Th2 cells). The consequence of the described events is the abnormal release of pro-inflammatory molecules (TNF-α, IL-17, IL-23, vascular endothelial growth factor - VEGF, transforming growth factor beta, interferon gamma) with

the subsequent launch of a cascade of inflammatory reactions and angiogenesis, that is, processes which are capable of influencing the pathophysiological process through many factors and leading to the manifestation and prolongation of psoriasis vulgaris.

Key words: psoriasis, pathogenesis, oxidative stress, inflammatory reactions

В обзоре приводятся данные о роли окислительного стресса в патогенезе псориаза обыкновенного. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Springer, eLIBRARY по следующим ключевым словам: псориаз, патогенез, окислительный стресс, воспалительные реакции, за период 1999 по 2023 год. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении окислительного стресса в возникновении и развитии псориаза.

Заболеваемость псориазом широко распространена среди взрослого населения многих стран мира, на его долю сегодня приходится 15% всех случаев хронической кожной патологии [1]. В соответствии с современными представлениями, псориаз рассматривается как системное хроническое иммунологически опосредованное воспалительное заболевание мультифакторной природы со сложной патофизиологией, детерминированное взаимодействием иммунной системы, генетической компонентой (локусов восприимчивости к заболеванию) (60–70%), аутоантигенов псориаза и множества средовых факторов (40%) [2; 3].

Псориаз имеет различные кожные проявления, на основании которых выделяют несколько клинических форм заболевания. Наиболее распространенная форма – псориаз обыкновенный, на долю которого приходится примерно 80–90% случаев. Отличительными проявлениями заболевания являются гиперпролиферация кератиноцитов, расширение кровеносных сосудов, наличие воспалительных инфильтраций лейкоцитов в дерме, образование на коже четко очерченных бляшек, покрытых серебристыми чешуйками [4].

Считается, что с молекулярной точки зрения центральная роль в манифестации и пролонгации псориаза обыкновенного принадлежит системному окислительному стрессу и девиации цитокинового профиля, запускающих каскадные механизмы патофизиологических событий, среди которых выделяют изменения путей передачи внутриклеточных сигналов [5; 6; 7]. Это, в свою очередь, вызывает нарушение регуляции в путях передачи, что приводит к активации иммунных клеток, пролиферации и ангиогенезу кератиноцитов и появлению клинических симптомов псориаза обыкновенного [8; 9; 10].

Окислительный стресс определяется как статус, при котором хронически стабильно повышенная генерация молекул активных форм

кислорода (АФК), нарушая функционирование клеточно-метаболических и сигнальных путей, ведет к окислительным макромолекулярным модификациям организма, которые при недостаточной интенсивности их инактивации в результате ослабления антиоксидантного потенциала могут привести к деградации клеточных структур вследствие апоптоза или некроза [11; 12]. Мишенями чрезмерной генерации АФК при псориазе обыкновенном являются Т-лимфоциты, дендритные клетки и кератиноциты [13; 14]. В настоящее время доказано, что окислительный стресс (преимущественно чрезмерная генерация АФК) реализует свои эффекты через стимуляцию провоспалительных сигнальных путей, включая сигнальный путь ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), митоген-активируемой протеникиназы (MARK), янус-киназы и сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3-го типа (Jak-STAT3). Активация этих путей в свою очередь приводит к индуцированию пролиферации и дифференцировки Т-хелперов 1-го порядка (Th1-клетки) и 17-го порядка (Th17-клетки), ингибированию активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и Т-хелперов 2-го порядка (Th2-клетки). Следствием описанных событий является аномальное высвобождение провоспалительных молекул (ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-23, фактора роста эндотелия сосудов – VEGF, трансформирующего фактора роста бета, интерферона-гамма) с последующим запуском каскада воспалительных реакций и ангиогенеза, то есть процессов, которые способны через множество факторов влиять на патофизиологический процесс и приводить к манифестации и пролонгации псориаза обыкновенного. Кроме того определено, что одним из значимых последствий повышения генерации АФК является избыточная неуправляемая интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Под действием АФК и продуктов ПОЛ происходит окислительная деструкция белков и липидов клеточных мембран с инверсией активности рецепторного аппарата клетки, конформационная трансформация молекул, нарушение функционирования лизосомальных структур кожи и в конечном итоге – интенсификация пролиферации кератиноцитов и нарушение их дифференцировки, нарушение процессов кератинизации. Данный каскад патологических реакций формирует базис для нарастания степени тяжести псориаза обыкновенного [60]. Этот тезис

поддерживается последними исследованиями, в которых доказано, что тяжесть псориаза обыкновенного напрямую зависит от повышения генерации АФК [15-18].

О вовлеченности окислительного стресса в патофизиологию псориаза обыкновенного свидетельствуют как результаты клинических исследований, продемонстрировавшие эффективность антиоксидантных средств, так и повышенные уровни биохимических маркеров окислительно-антиоксидантного потенциала (ОАП) в системном кровотоке. В частности, многочисленные исследования показали абберации параметров ОАП у пациентов с псориазом обыкновенным [19-21]. Так, в ряде работ у пациентов с псориазом обыкновенным зарегистрировано значительное увеличение плазменного уровня одного из классических биохимических маркеров интенсивности окислительного стресса и ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), который при избыточной аккумуляции обладает активным мутагенным потенциалом [20; 22-25]. В исследовании Asefi M. et al. [26] рассматривался вклад однонуклеотидного полиморфизма rs 1801133 (C677T) гена MTHFR, кодирующего ключевой фермент фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазу в развитие псориаза обыкновенного. Авторы продемонстрировали, что у лиц с генотипами СТ и ТТ риск развития клинических признаков этого заболевания повышается в 7,5 раз. Также отмечено, что у лиц-носителей аллеля Т наблюдаются значительно более высокие концентрации в плазме крови МДА, белка сосудистой адгезии 1 (способствует роллингу, адгезии и трансмиграции лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов через эндотелий сосудов, а также ассоциирован с зудом) и аполиппротеинов (обладает атерогенным действием) по сравнению с лицами контрольной группы. Отмечено также, что значения МДА высоко положительно коррелируют с тяжестью и длительностью заболевания. Кроме того, по данным других исследователей увеличение плазменных уровней МДА обнаруживается уже на ранних стадиях псориаза обыкновенного и имеет важное значение в развитии рецидива и ухудшении качества жизни (КЖ). В пользу наличия окислительного стресса при этом заболевании свидетельствуют и данные ряда исследователей. Они установили, что у пациентов с псориазом обыкновенным обнаруживается накопление оксида азота (NO) (является интегральным метаболическим параметром) в плазме крови, а по мере утяжеления заболевания изменения становятся более выраженными. Подобную закономерность выявили и другие авторы [19; 27]. Представляется ясным, что увеличение концентрации NO при псориазе обыкновенном является следствием активации продукции ин-

дуцибельной NO-синтазы (iNOS), вызванной окислительным стрессом. Путь, по которому повышенный уровень NO влияет на тяжесть псориаза обыкновенного, включает интенсификацию иммунологических нарушений и цитокинового дисбаланса [28], от степени выраженности которых зависит тяжесть заболевания [29]. Вместе с тем важно отметить, что хотя вовлеченность окислительного стресса признается практически всеми исследователями, в единичных работах не выявлено различий в плазменных уровнях МДА и NO у пациентов с псориазом обыкновенным, также не обнаружено сопряженности с тяжестью заболевания [30]. Следовательно, особенности изменения плазменных уровней МДА и NO и их взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания у пациентов с псориазом обыкновенным в стационарной стадии требуют уточнения.

Установленным на сегодняшний день фактом является то, что важным блоком формирования системного окислительного стресса при псориазе обыкновенном является функциональный дисбаланс неферментативного и ферментативного компонентов антиоксидантного потенциала. Несмотря на это, накопленные данные о специфике изменений их активности и вкладе в клинические особенности заболевания неоднородны. Например, рядом исследователей было зафиксировано у пациентов с псориазом обыкновенным ослабление активности неферментативного компонента, что подтверждалось снижением плазменных показателей общей антиоксидантной способности (ОАС) (отражает суммацию всех антиоксидантных молекул супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др., присутствующих в крови и жидкостях организма). Кроме того, в исследовании показано, что по мере прогрессирования псориазического процесса изменения антиоксидантной способности становятся более выраженными, а его содержание в плазме крови отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания [5; 24; 31].

В настоящее время не представляется возможным сделать однозначные выводы о характере изменений активности общей антиоксидантной способности, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза на системном уровне у пациентов с псориазом обыкновенным в стационарной стадии и их взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания (тяжестью, частотой рецидивов, длительностью безрецидивного периода) и оценкой качества жизни. Считаем, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евстигнеева И. С., Куликов А. Г., Ярустовская О. В., Шахова А. С., Лутошкина М.Г. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018;95(1):53-58.
2. Gisondi P., Bellinato F., Girolomoni G., Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With CardioMetabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020;11:117. doi:10.3389/fphar.2020.00117.
3. Medovic M. V., Jakovljevic V. L., Zivkovic V. I., Jeremic N. S., Jeremic J. N., Bolevich S. B., Ravic Nikolic A. B., Milicic V. M., Srejsovic I. M.. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Mar 12;2022:2249834. doi:10.1155/2022/2249834
4. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377-89. doi:10.1007/s12016-016-8535-x
5. Lai R., Xian D., Xiong X., Yang L., Song J., Zhong J. Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells. *Redox Rep.* 2018 Dec 23(1):130-135. doi: 10.1080/13510002.2018.1462027
6. Blagov A., Sukhorukov V., Guo S., Zhang D., Eremin I., Orekhov A. The Role of Oxidative Stress in the Induction and Development of Psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Jun 25;28(6):118. doi:10.31083/j.fbl2806118.
7. Mohd Noor A. A., Azlan M., Mohd Redzwan N.. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. *Biomedicines.* 2022;10(2):498.
8. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377-89. doi:10.1007/s12016-016-8535-x.
9. Pleńkowska J., Gabig-Cimińska M., Mozolewski P. Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21: 6206.
10. Woo Y. R., Cho D. H., Park H. J. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2684. doi: 10.3390/ijms18122684.
11. Georgescu S. R., Tampa M., Caruntu C., Sarbu M. I., Mitran C. I., Mitran M. I., et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):739. doi:10.3390/ijms20030739.
12. Lushchak V. I., Storey K. B.. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. *EXCLI J.* 2021 May 26;20: 956-967. doi: 10.17179/excli2021-3596.
13. Massaad C. A., Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;14(10):2013- 2054.
14. Bito T., Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *J Dermatol Sci.* 2012;68(1):3-8.
15. Wang X. Y., Chen X. Y., Li J., et al. MiR-200a expression in CD4+ T cells correlates with the expression of Th17/Treg cells and relevant cytokines in psoriasis vulgaris: a case control study. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1158-64.
16. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017;86(1):46-53.
17. Elloso M. M., Gomez-Angelats M., Fourie A. M. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J Leukoc Biol.* 2012;92(6):1187-97.
18. Zheng X. F., Sun Y. D., Liu X. Y. Correlation of expression of STAT3, VEGF and differentiation of Th17 cells in psoriasis vulgaris of Guinea pig. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(4):412-420.
19. Guarneri F., Bertino L., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S. Therapies with Antioxidant Potential in Psoriasis, Vitiligo, and Lichen Planus. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 6;10(7):1087. doi:10.3390/antiox10071087.
20. Skutnik-Radziszewska A., Maciejczyk M., Fejfer K., Krahel J., Flisiak I., Kołodziej U., Zalewska A. Salivary Antioxidants and Oxidative Stress in Psoriatic Patients: Can Salivary Total Oxidant Status and Oxidative Status Index Be a Plaque Psoriasis Biomarker? *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 3;2020:9086024. doi:10.1155/2020/9086024.
21. Hamed Ahmed M., Naji Sura M., Youssef Mayada E., Nasr Hend E., Shams Ghada M., Association between inducible nitric oxide synthase-954-G>C and Ex16+14-C>T gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriaticarthritis. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology.* 2023;43(2):129-138. doi:10.4103/ejdv.ejdv_45_22.
22. Дикова О. В., Тюкина Т. А. Комплексная метаболическая терапия у больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(5): 59-64.
23. Lin X., Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radical Research.* 2016;50(6):585-595. doi:10.3109/10715762.2016.1162301.
24. Aleksandra Klisic. Oxidative stress and metabolic biomarkers in patients with psoriasis. *Journal of Medical Biochemistry.* 2024;43(1):97-105. doi: 10.5937/jomb0-45076.

25. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;482(3):419-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
26. Asefi M., Vaisi-Raygani A., Khodarahmi R., Nemati H., Rahimi Z., Tavilani H., Pourmotabbed T. Methylentetrahydrofolatereductase (rs1801133) polymorphism and psoriasis: Contribution to oxidative stress, lipid peroxidation and correlation with vascular adhesion protein 1, preliminary report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28:1192-1198.
27. Tekin N. S., Ilter N., Sancak B., Ozden M. G., Gurer M. A. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;(3):16043. doi:10.1155/MI/2006/16043.
28. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010 Oct; 25(4):388-92. doi:10.1007/s12291-010-0043-9.
29. Didier C., Emonet – Piccardi N., Beani J. C., et al. L-arginine increases UVA cytotoxicity in irradiated human keratinocyte cell line: potential role nitric oxide. *FABES J.* 1999;13:1817-1824.
30. Das K., Samanta L., Chainy G. B. N. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase using nitrite formation by superoxide radicals. *Indian J Biochem Biophys.* 2000;37:201-204.
31. Sikar Aktürk A., Özdoğan H. K., Bayramgürler D., Çekmen M. B., Bilen N., Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jul;26(7):833-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04164.x.
4. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377-89. doi: 10.1007/s12016-016-8535-x
5. Lai R., Xian D., Xiong X., Yang L., Song J., Zhong J. Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells. *Redox Rep.* 2018 Dec 23(1):130-135. doi: 10.1080/13510002.2018.1462027
6. Blagov A., Sukhorukov V., Guo S., Zhang D., Eremin I., Orekhov A. The Role of Oxidative Stress in the Induction and Development of Psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Jun 25;28(6):118. doi:10.31083/j.fbl2806118.
7. Mohd Noor A. A., Azlan M., Mohd Redzwan N.. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. *Biomedicines.* 2022;10(2):498.
8. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377–89. doi: 10.1007/s12016-016-8535-x.
9. Pleńkowska J., Gabig-Cimińska M., Mozolewski P. Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21: 6206.
10. Woo Y. R., Cho D. H., Park H. J. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2684. doi: 10.3390/ijms18122684.
11. Georgescu S. R., Tampa M., Caruntu C., Sarbu M. I., Mitran C. I., Mitran M. I., et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):739. doi: 10.3390/ijms20030739.
12. Lushchak V. I., Storey K. B.. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. *EXCLI J.* 2021 May 26;20: 956-967. doi:10.17179/excli2021-3596.
13. Massaad C. A., Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;14(10):2013- 2054.
14. Bito T., Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *J Dermatol Sci.* 2012;68(1):3-8.
15. Wang X. Y., Chen X. Y., Li J., et al. MiR-200a expression in CD4+ T cells correlates with the expression of Th17/Treg cells and relevant cytokines in psoriasis vulgaris: a case control study. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1158-64.
16. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017;86(1):46-53.

REFERENCES

1. Evstigneeva I. S., Kulikov A. G., Yarustovskaya O. V., Shakhova A. S., Lutoshkina M. G. Physiotherapy for psoriasis. Modern methodological approaches. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture.* 2018;95(1):53-58. (In Russ.).

2. Gisondi P., Bellinato F., Girolomoni G., Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With CardioMetabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020;11:117. doi:10.3389/fphar.2020.00117.

3. Medovic M. V., Jakovljevic V. L., Zivkovic V. I., Jeremic N. S., Jeremic J. N., Bolevich S. B., Ravic Nikolic A. B., Milicic V. M., Srejovic I. M.. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Mar 12;2022:2249834. doi:10.1155/2022/2249834

17. Elloso M. M., Gomez-Angelats M., Fourie A. M. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J Leukoc Biol.* 2012;92(6):1187-97.
18. Zheng X. F., Sun Y. D., Liu X. Y. Correlation of expression of STAT3, VEGF and differentiation of Th17 cells in psoriasis vulgaris of Guinea pig. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(4):412-420.
19. Guarneri F., Bertino L., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S. Therapies with Antioxidant Potential in Psoriasis, Vitiligo, and Lichen Planus. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 6;10(7):1087. doi:10.3390/antiox10071087.
20. Skutnik-Radziszewska A., Maciejczyk M., Fejfer K., Krahel J., Flisiak I., Kołodziej U., Zalewska A. Salivary Antioxidants and Oxidative Stress in Psoriatic Patients: Can Salivary Total Oxidant Status and Oxidative Status Index Be a Plaque Psoriasis Biomarker? *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 3;2020:9086024. doi:10.1155/2020/9086024.
21. Hamed Ahmed M., Naji Sura M., Youssef Mayada E., Nasr Hend E., Shams Ghada M. Association between inducible nitric oxide synthase-954-G>C and Ex16+14-C>T gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology.* 2023;43(2):129-138. doi:10.4103/ejdv.ejdv_45_22.
22. Dikova O.V., Tyukina T.A. Complex metabolic therapy in patients with psoriasis. *Clinical dermatology and venereology.* 2018; 17(5): 59-64. (In Russ.).
23. Lin X., Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radical Research.* 2016;50(6):585-595. doi:10.3109/10715762.2016.1162301.
24. Aleksandra Klisic. Oxidative stress and metabolic biomarkers in patients with psoriasis. *Journal of Medical Biochemistry.* 2024;43(1):97-105. doi: 10.5937/jomb0-45076.
25. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;482(3):419-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
26. Asefi M., Vaisi-Raygani A., Khodarahmi R., Nemati H., Rahimi Z., Tavilani H., Pourmotabbed T. Methylentetrahydrofolatereductase (rs1801133) polymorphism and psoriasis: Contribution to oxidative stress, lipid peroxidation and correlation with vascular adhesion protein 1, preliminary report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28:1192-1198.
27. Tekin N. S., Ilter N., Sancak B., Ozden M. G., Gurer M. A. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;(3):16043. doi:10.1155/MI/2006/16043.
28. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010 Oct; 25(4):388-92. doi:10.1007/s12291-010-0043-9.
29. Didier C., Emonet - Piccardi N., Beani J. C., et al. L-arginine increases UVA cytotoxicity in irradiated human keratinocyte cell line: potential role nitric oxide. *FABES J.* 1999;13:1817-1824.
30. Das K., Samanta L., Chainy G. B. N. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase using nitrite formation by superoxide radicals. *Indian J Biochem Biophys.* 2000;37:201-204.
31. Sikar Aktürk A., Özdoğan H. K., Bayramgürler D., Çekmen M. B., Bilen N., Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jul;26(7):833-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04164.x.

Подписано в печать 25.04.2024 г.

Дата выхода в свет 03.07.2024

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

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